ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

На правах рукописи

Бзарова Татьяна Маратовна

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

14.01.08 – Педиатрия

14.01.22 – Ревматология

Диссертация на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Академик РАН,

профессор А.А. Баранов

доктор медицинских наук,

профессор Е.И. Алексеева

Москва – 2015 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений ……4

Введение ……..6

Глава 1. Обзор литературы ……...……...15

1.1. Общая характеристика...……...15

1.2. ФНО и его эффекты ……...……. 17

1.3. Современные подходы к лечению ЮИА ……..……...19

1.4. Эффективность терапии ингибиторами ФНО при РА…….23

1.5. Эффективность ингибиторов ФНО при ЮИА……...25

1.6. Раннее начало интенсивной терапии ингибиторами ФНО……...37

1.7. Эффективность ингибиторов ФНОα при ЮИА, ассоциированном с увеитом……39

1.8. Безопасность ингибиторов ФНО ……....40

1.9. «Переключение» с одного на второй ингибитор ФНО…… 43

Глава 2. Материалы и методы исследования …….47

Глава 3. Оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений …….64

Глава 4. Оценка эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений …….109

Глава 5. Оценка эффективности и безопасности этанерцепта у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений ……...163

Глава 6. Оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФНОα у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.243

Глава 7. Анализ эффективности «переключения» на второй ингибитор ФНОα у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений ……..…...311

Клинические примеры……....340

Обсуждение результатов исследования……383

Выводы…….430

Практические рекомендации……..433

Список литературы…….....435

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская Антиревматическая Лига)

EMEA – Европейское медицинское агентство

FDA – Food and Drug Administration

HLA – лейкоцитарный антиген человека (Human leukocyte antigen)

IgG – иммуноглобулин G

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

NK – естественные киллеры

PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization

АКР – Американская коллегия ревматологов

АКРпеди – педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

БМАРП – болезнь модифицирующий антиревматический препарат

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

МРТ – магнитно-резонанская томография

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательных явлениях

ОРИ – острая респираторная инфекция

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ЮИА – Ювенильный идиопатический артрит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное, тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, со сложным аутоагрессивным патогенезом [4, 90]. ЮИА характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [104]. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией [91].

Ювенильный идиопатический артрит – Т-, В-клеточное аутоиммунное заболевание, которое инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [78,98]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [123]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [123].

На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО)α и интерлейкин-1 (ИЛ-1), которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [123].

Фактор некроза опухоли альфа (ФНОα) является одним из важных цитокинов в патогенезе ЮИА, и его блокирование является

эффективным методом антиревматической терапии [85, 118]. Центральная роль ФНОα в развитии событий при ЮИА явилась основанием для создания препаратов – ингибиторов ФНОα [68].

Крупный прогресс в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и в установлении важнейшей роли цитокинов обусловил покорение принципиально новых вершин в лечении ЮИА [171].

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. Контроль течения ЮИА достигается только применением патогенетической терапии и подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль внесуставных проявлений болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием [269].

Еще десятилетие назад лечение пациентов с ЮИА было ограничено только базисными противоревматическими препаратами, что создавало определенные трудности в курации больных с выраженным поражением суставов и активным прогрессирующим течением. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [315].

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни большинства больных ЮИА [4], однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [3].

В последние годы возможности эффективной терапии ЮИА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первыми биологическими агентами, которые стали широко применяться в клинической практике, стали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα).

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ЮИА, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов и необходимость разработки принципиально новых подходов к терапии было проведено настоящее исследование.

Цель: разработать и внедрить в детскую ревматологическую практику технологию применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНОα для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений

Задачи:

1. Провести сравнительную оценку влияния ГИБП (моноклональных антител к ФНОα – инфликсимаба, адалимумаба и растворимых рецепторов к ФНОα – этанерцепта) и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с ЮИА без системных проявлений

2. Провести глобальную оценку эффективности ингибиторов ФНОα и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов, интегративному показателю активности ЮИА JADAS71 и критериям ремиссии C.Wallace

3. Оценить безопасность и кумулятивную выживаемость терапии ингибиторами ФНОα и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности ингибиторов ФНОα при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) артрите, а также монотерапии ФНОα блокатором и его комбинации с метотрексатом при ЮИА без системных проявлений

5. Исследовать эффективность и безопасность «переключения» на второй ингибитор ФНОα при первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата
6. Разработать алгоритм антиФНО терапии ЮИА без системных проявлений

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике проведено долгосрочное (в течение 12 лет) открытое когортное исследование эффективности и безопасности технологии лечения генно-инженерными биологическими препаратами – химерными и гуманизированными моноклональными антителами (инфликсимабом и адалимумабом) и растворимыми рецепторами к ФНОα (этанерцептом) у 964 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с использованием единых многокомпонентных критериев (Американской коллегии ревматологов, интегративного показателя активности ЮИА JADAS71 и критериев ремиссии C.Wallace).

Доказано, что внедрение в детскую ревматологическую практику эффективной и безопасной технологии лечения ГИБП – гуманизированными моноклональными антителами – адалимумабом и растворимыми рецепторами к ФНОα – этанерцептом обеспечивает стойкий и длительный контроль (в течение 4-5 лет) над течением болезни и предотвращает инвадилизацию у 60% пациентов с ЮИА без системных проявлений, резистентного к НПВП, ГК и иммунодепрессантам. Применение химерных моноклональных антител к ФНОα – инфликсимаба сопровождается высоким риском прекращения лечения у 86% пациентов.

Установлено, что ингибиторы ФНОα оказывают достоверно более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессант

метотрексат у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Об этом свидетельствует значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни (числа суставов с активным артритом, СОЭ, СРБ) уже через 1 месяц лечения. Терапевтический эффект метотрексата нарастает медленно и становится достоверным лишь через 6 месяцев.

Выявлено, что антиФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ЮИА без системных проявлений. Через 6 месяцев функциональная способность восстанавливается у 65 и 47%, а самочувствие нормализуется у 45% и 9% пациентов, у которых применяются ингибиторы ФНОα и метотрексат, соответственно. Функциональная активность детей, лечащихся метотрексатом, весь период наблюдения (4-6 лет) достоверно ниже, чем при применении ГИБП.

Доказано, что глобальная эффективность ингибиторов ФНОα достоверно выше, чем метотрексата по всем критериям в течение первого года лечения. Индекс активности JADAS71 значимо снижается через 1 месяц терапии ГИБП и только через 6 месяцев – метотрексатом; улучшение по критериям АКРпеди 50/70 через месяц регистрируется уже у 86/65% пациентов, получающих ФНО блокаторы, и лишь у 27/7% – иммунодепрессант. Средний срок индукции ремиссии составляет 5 и 12 месяцев при применении ингибиторов ФНОα и метотрексата; ремиссия болезни через 6 месяцев регистрируется у 40% больных, лечившихся ФНОα блокаторами, и у 9% – метотрексатом. Длительность ремиссии в условиях лечения ГИБП достоверно больше, чем – метотрексатом.

Показано, что ингибиторы ФНОα обладают более выраженным НПВП и гормоносберегающим эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц антиФНО-терапии прием НПВП прекращают 80%, через 1 год – 100% больных. Высокая терапевтическая эффективность ГИБП позволяет значительно снизить суточную дозу преднизолона, воздержаться от ее

повышения и назначения преднизолона per os de novo, прекратить внутривенное и внутрисуставное введение ГК у всех детей. На фоне лечения метотрексатом НПВП удается отменить лишь у 30% и 50% пациентов через 6 и 12 месяцев, суточную дозу преднизолона снизить незначительно, внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК прекратить у 88% и 100% больных.

Впервые изучена переносимость и безопасность ингибиторов ФНОα в реальной клинической практике более чем на 2000 пациенто-лет. Установлено, что ингибиторы ФНОα и метотрексат хорошо переносятся у 40% и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ достоверно чаще развиваются при применении ФНОα блокаторов, чем метотрексата. Инфузионные/инъекционные реакции и инфекционные НЯ (включая туберкулез легких) значимо чаще регистрируются на фоне лечения моноклональными антителами к ФНОα – инфликсимабом и адалимумабом, значительно реже – растворимыми рецепторами к цитокину – этанерцептом. Большинство НЯ нетяжелые, контролируются препаратами для этиотропной и патогенетической терапии и являются основанием для отмены ГИБП и метотрексата лишь у 10,4% и 10% больных.

Доказано, что ФНОα блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем артрите, адалимумаб одинаково эффективен при раннем и позднем ЮИА. Через год ремиссия болезни регистрируется у 54% и 42% пациентов с ранним и поздним артритом, получающих инфликсимаб, у 60% и 32% – этанерцепт, у 56% и 48% больных – адалимумаб. Монотерапия этанерцептом равнозначно эффективна его комбинации с метотрексатом, но обладает более высоким профилем безопасности при ЮИА без системных проявлений.

Впервые проанализирована выживаемость длительной терапии ингибиторами ФНОα у большой популяции пациентов с ЮИА без системных проявлений. Установлено, что кумулятивная выживаемость терапии ингибиторами ФНОα – адалимумабом и этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно выше, чем терапии метотрексатом и через 3 года составляет более 60% и 54%, соответственно. Наибольший риск прекращения лечения регистрируется при применении инфликсимаба (кумулятивная выживаемость терапии через 3года – 10%). Основные причины отмены инфликсимаба – вторичная неэффективность (42%) и НЯ (19%), адалимумаба и этанерцепта – первичная неэффективность (5,6% и 2,5%) и НЯ (5,6% и 5,5%), метотрексата – первичная неэффективность (21%).

Показано, что «переключение» на второй ингибитор ФНОα обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата почти у 50% пациентов с ЮИА без системных проявлений. Частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНОα блокаторов равнозначны, частота инъекционных реакций достоверно ниже при лечении вторым препаратом, риск прекращения терапии меньше у пациентов с ускользанием эффекта после отмены, вторичной неэффективностью и непереносимостью первого ГИБП.

Практическая значимость

В ходе проведенного исследования изучено влияние генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к ФНОα – инфликсимаба, адалимумаба и растворимых рецепторов к ФНОα – этанерцепта) и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Проведен анализ индивидуальной эффективности инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед по

педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), интегративному показателю активности ЮИА JADAS71 и критериям ремиссии C.Wallace.

Установлены сроки развития ремиссии болезни на фоне лечения каждым из препаратов, а также проведена сравнительная оценка эффективности лечения ингибиторами ФНОα и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед.

Изучена динамика функциональной способности и самочувствия больных в условиях терапии ингибиторами ФНОα и метотрексатом.

Проанализировано влияние ФНО блокаторов и метотрексата на фоновую терапию ЮИА без системных проявлений. Установлено, что ингибиторы ФНОα обладают более выраженным НПВП и гормонсберегающим эффектом, чем метотрексат. Показано, что на фоне лечения ФНОα блокаторами возможна быстрая отменена НПВП через 1 месяц уже у 80% больных.

Проанализирована частота возникновения и характер нежелательных явлений при применении ингибиторов ФНОα и метотрексата.

Доказано, что своевременное применение этиотропной и патогенетический терапии обеспечивает разрешение НЯ и продолжение лечения противоревматическим препаратом.

Обосновано «переключение» на второй ингибитор ФНОα для преодоления первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата без увеличения частоты нежелательных явлений у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Впервые разработан алгоритм назначения ГИБП у пациентов с ЮИА без системных проявлений, не предусматривающий применение пероральных и внутрисуставных глюкокортикоидов в качестве препаратов первого выбора.

Показано, что ингибиторы ФНОα в качестве препаратов первого ряда назначаются при неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед в течение 3-х мес. Применение этанерцепта целесообразно при раннем артрите, адалимумаба – при раннем и позднем артрите и увеите. При вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после

отмены первого ингибитора ФНОα показано «переключение» на второй препарат; при первичной неэффективности первого и второго ФНО блокатора в течение 3-х месяцев более целесообразно «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии [149]. Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) ЮИА – это артрит длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [233]. Это одно из самых распространённых и инвалидизирующих аутоиммунных заболеваний опорно-двигательного аппарата детского возраста [98, 234, 315]. Заболеваемость, по данным разных авторов колеблется от 1 на 1000 детей до 7-21 случаев на 100000 человек в год в США и Северной Европе [70, 90, 148, 154]. По данным Минздрава России за последние 5 лет заболеваемость ревматическими болезнями увеличилась на 23,9%, в то время как общая заболеваемость населения по всем регистрируемым группам за этот период возросла на 11,3% [4, 10, 48].

Классификация ЮИА учитывает возраст начала болезни, число пораженных суставов, наличие серологических изменений и системных проявлений [149]. По классификации ILAR выделяют следующие варианты ЮИА: системный, олигоартикулярный, полиартикулярный, энтезитный, псориатический и недифференцированный [149]. Наиболее часто встречаются ЮИА без системных проявлений [233].

Основным клиническим проявлением заболевания является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями и ограничением движений, повышением температуры кожи над суставом. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже – мелкие суставы кисти. Типичным для ЮИА является поражение шейного отдела позвоночника и челюстно-височных суставов, что приводит к недоразвитию нижней, а в ряде случаев и верхней челюсти и формированию так называемой «птичьей челюсти» [9].

В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного идиопатического артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией [4].

Особенностью поражения суставов при ЮИА является неуклонно прогрессирующее течение с развитием стойких деформаций и контрактур. Наряду с артритом у детей развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста, ускоренный рост эпифизов костей пораженных суставов [104].

ЮИА – это заболевание с неблагоприятным прогнозом [4]. Так, деструктивный симметричный полиартрит формируется у 40% пациентов с олигоартритом с ранним началом. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. У больных с энтезитным артритом возможна трансформация в анкилозирующий спондилит, у 15% пациентов с увеитом – развитие слепоты. Все дети с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮИА имеют неблагоприятный прогноз.

Известно, что у 60% пациентов с полиартикулярным ЮИА в суставах и окружающих тканях уже в дебюте заболевания развиваются необратимые изменения [91, 204, 210]. Поражение лучезапястных суставов у детей с серопозитивным ЮИА наиболее выражено в первый год заболевания [204]. Более того, развивается остеопороз, снижение минеральной плотности костной ткани, которые не удается купировать даже при достижении контроля над активностью болезни, что увеличивает риск перелома костей у этих детей [122, 207, 319]. У резистентных к лечению пациентов возможно развитие выраженной костно-хрящевой деструкции суставов, отставание в росте [164].

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии – еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента могут этот прогноз изменить [4].

В основе патогенеза ювенильного идиопатического артрита лежат генетически детерминированные иммуноагрессивные процессы. Огромную роль в развитии патологического воспалительного процесса играют цитокины [128]. Особое место в иммунопатогенезе ЮИА занимает фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) [85].

1.2 ФНО и его эффекты

ФНОα – плейотропный провоспалительный цитокин, вовлеченный в патогенез значительного числа аутоиммунных заболеваний [68, 270]. Это растворимый 17 кД белок, состоящий из трёх идентичных субъединиц. Он связывается с двумя определенными рецепторами на мембранах целевых клеток: рецептором 55 кД и 75 кД. После связывания с рецептором целевая клетка активируется и запускает экспрессию протеинов, которые затем способны выполнять активацию и адгезию клеток, синтез простагландинов, простациклинов и других провоспалительных цитокинов. Рецепторы ФНО могут также обнаруживаться в растворимом состоянии в сыворотке/плазме крови. Они связываются с ФНОα и антагонизируют его действие [166].

Растворимая молекула ФНОα продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами, фибробластами а также Т- и В-лимфоцитами и оказывает многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты [85].

Локальные эффекты ФНО-α обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции. Локальный отек способствует дренажу патогена в регионарные лимфатические узлы, где в норме есть все условия для развития лимфоцитарного иммунного ответа [63].

ФНОα индуцирует биосинтез и секрецию в циркуляцию теми же макрофагами еще двух цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-6, которые совместно с

ФНОα индуцируют синтез белков острой фазы: СРБ, маннансвязывающего лектина и семейства коллектина, фибриногена и сывороточного амилоида.

ФНОα способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [93, 97, 111]. По данным экспериментальных исследований, подавление синтеза ФНОα ассоциируется с уменьшением признаков воспаления при различных формах экспериментальных артритов [138, 313, 314]. У больных ревматоидным и ювенильным идиопатическом артритом в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и в сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации (или экспрессии) ФНО-α и растворимых ФНО-α рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [78, 79, 106, 107, 118, 152, 250, 262]. По данным Е.Л. Насонова, О.В. Степанец повышение уровня рФНОα-55Р у больных с ревматоидным артритом полностью коррелирует с активностью заболевания (индекс DAS), функциональными индексами, выраженностью внесуставных проявлений, а также СОЭ и сывороточным уровнем СРБ. Показано, что при артритах «провоспалительное» действие ФНО-α связано с активацией NF-κB, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. ФНО-α индуцирует экспрессию молекул адгезии – (ICAM) и Е-селектина, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы [41, 218, 282]. Кроме того, ФНО-α индуцирует продукцию металлопротеиназы – фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [77, 87].

У детей с ЮИА уровень ФНО повышен как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости [197]. Уровень растворимых ФНО-рецепторов в сыворотке крови повышается у пациентов с любым вариантом ЮИА и по данным ряда авторов коррелирует с активностью заболевания [208].

В одном из исследований синовиальной жидкости у 44 детей с различными вариантами ЮИА, ФНО был выявлен в 45% проб [123]. В дальнейшем *Grom A.A. et al.* были получены доказательства того, что ФНО может усиливать местный воспалительный процесс и приводить к деструкции суставов, ФНО и лимфотоксин-α были выявлены в синовиально-тканевых образцах у большинства пациентов с ЮИА [146]. ФНОα также играет роль в патогенезе увеита и определяется во внутриглазной жидкости у пациентов с увеитом [113, 134, 260].

Блокирование синтеза ФНО-α приводит к подавлению образования интерлейкина-1 (ИЛ-1) и других медиаторов воспаления (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ-6 и ИЛ-8, оксида азота, простагландинов и др.) [220].

Многочисленные провоспалительные эффекты ФНОα свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) взрослых и ЮИА у детей и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [41, 128].

Эти результаты послужили основанием для применения антител к ФНО-α у больных РА и ЮИА и разработке принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические агенты».

1.3 Современные подходы к лечению ЮИА

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии [67, 269, 305]. В терапии ЮИА используются различные противоревматические препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, иммуноглобулин человеческий нормальный, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат)

и селективные иммуносупрессанты (циклоспорин) [22, 211, 235]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни у многих больных ЮИА [5].

Несмотря на то, что новые методы лечения позволили врачам сократить использование кортикостероидов, данные реестровых исследований за 2012 год показали, что их применение по-прежнему является частым и варьирует от 3 до 22% в зависимости от подтипа заболевания на момент включения в исследование или составляет 21-83% при разных вариантах ЮИА [84, 167].

Метотрексат является наиболее часто используемым стандартным болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) для лечения ЮИА [14, 32]. Его эффективность была установлена более 20 лет назад в совместном исследовании, проведенном США и СССР [34]. После проведения исследований метотрексат стал рекомендоваться в качестве стартовой терапии для лечения всех типов ЮИА, а НПВП – у детей с легкой формой олигоартикулярного ЮИА [10, 83]. Обострение заболевания при длительном применении стабильных доз метотрексата, показывает возможное развитие лекарственной резистентности [308].

Подобно метотрексату сульфасализин долгое время использовался в качестве терапии для лечения ЮИА. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) у детей с различными вариантами заболевания показали эффективность сульфасализина при энтезитном артрите [83, 155, 300, 301]. Некоторыми авторами высказывается мнение о нецелесообразности использования стандартных БМАРП в лечении энтезитного артрита [83, 298].

Многичисленные БМАРП, применяемые для лечения взрослых пациентов с ревматоидным артритом: лефлуномид, азатиоприн и гидроксихлорохин, используются нечасто для лечения детей. Они показали меньшую эффективность и увеличение риска развития НЯ [99, 139, 141, 187, 257, 271].

Несмотря на высокую эффективность почти у половины пациентов не удается достичь стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов [125, 128, 133, 193, 212, 316].

Отсутствие ответа на стандартное лечение НПВП, глюкокортикоидами или БМАРП, такими как метотрексат, варьирует от 5% до 10% [186], а по некоторым данным до 30% [59, 256]. Пациенты с неэффективностью или недостаточным эффектом терапии БМАРП, являются кандидатами на назначение биологических препаратов [83].

С 1999 года для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) стала применяться новая категория лекарственных средств: биологические препараты, нацеленные на различные цитокины и различные этапы иммунной реакции [226]. Разработка биологических препаратов значительно изменила подход к лечению ЮИА. Полный контроль над течением заболевания и достижение состояния ремиссии на сегодняшний день является основной целью лечения, что предотвращает дальнейшее поражение суставов и развитие инвалидности.

В настоящее время этанерцепт (антагонист рецептора ФНОα), инфликсимаб и адалимумаб (ФНОα антитела), анакинра (антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL)), канакинумаб (IL-1 антитело), рилонацепт (антагонист рецептора IL-1), тоцилизумаб (антитело к рецептору IL-6), абатацепт (селективный модулятор костимуляции Т-клеток) и ритуксимаб (натиВ-клеточная терапия) доступны в мире для лечения ЮИА. В РФ в настоящий момент зарегистрировано 10 ГИБП для применения в ревматологической практике (инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб, этанерцепт, абатацепт, ритуксимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, тофацитиниб и канакинумаб), 5 из них имеют показание ЮИА. В арсенале врача-ревматолога постоянно появляются новые биологические препараты, поэтому сделать выбор между ними часто бывает непросто. Эффективность каждого из этих препаратов описывалась в нескольких РКИ, но прямых сравнительных исследований по сравнению препаратов по-прежнему не достаточно [137, 224, 259, 266, 267, 286].

В настоящее время проведено 16 рандомизированных контролируемых исследований биологических препаратов для лечения детей с ЮИА [102, 112,

161, 173, 197, 198, 202, 241, 252, 254, 255, 278, 290, 304, 318]. За некоторыми исключениями исследования продемонстрировали, что биологические препараты являются высокоэффективными и безопасными для лечения пациентов с ЮИА, и вывели нас в новую эру лечения этого заболевания.

Биологические агенты используются не только при резистентных случаях артрита, но также стали терапией первой линии при определенных вариантах ЮИА [149].

Анти-ФНО-блокаторы являются наиболее часто используемыми биологическими препаратами для лечения ЮИА. Изначально они успешно применялись для лечения полиартикулярного типа ЮИА с положительным и отрицательным ревматоидным фактором (РФ). Также эффективность и безопасность ингибиторов ФНОα была исследована у пациентов с энтезит-ассоциированным артритом, псориатическим артритом и распространившимся олигоартритом [166].

Среди ГИБП при ЮИА лучше всего изучены ингибиторы ФНО-α [149]. В мире существует несколько препаратов данной группы, из них три ингибитора ФНОα – Этанерцепт, Инфликсимаб и Адалимумаб – довольно хорошо изучены, другие препараты этого класса используются при РА у взрослых и при воспалительных заболеваниях кишечника. В большинстве рекомендаций ингибиторы ФНОα показаны как препараты второй и третьей линии терапии при недостаточной эффективности НПВП, локальных глюкокортикоидов (ГК) и как минимум трёх месяцев лечения метотрексата у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА [83, 121]. У больных с энтезитным артритом анти-ФНО терапия может быть инициирована сразу после НПВП при сохранении активности заболевания и наличии неблагоприятных факторов заболевания [83]. Ингибиторы ФНОα не рекомендованы для лечения впервые выявленного системного ЮИА, несмотря на то, что они могут быть назначены при парциальной неэффективности других препаратов, проявляющейся ремиссией системных проявлений и активным артритом [83, 115].

В настоящее время также изучается вопрос интенсивной терапии ингибиторами ФНОα на ранней стадии ЮИА [304]. Многие ревматологи считают, что на раннем этапе заболевания имеется «окно возможности», в котором применение интенсивной терапии может иметь долгосрочный терапевтический эффект [88, 225, 243].

1.4. Эффективность терапии ингибиторами ФНО при РА

По результатам рандомизированных исследований *BeSt* [142, 143, 299], *PREMIER* [96], *TEMPO* [297], частота стойкой ремиссии РА на фоне терапии ингибиторами ФНОα (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом) в комбинации с метотрексатом в течение 2–3 лет равнозначна и составляла около 50% [17]. На фоне терапии ингибиторами ФНОα улучшение клинико-лабораторных показателей развивается примерно через 2–4 недели и достигает максимума через 12–24 недели наблюдения [135]. У взрослых пациентов были продемонстрированы замедление прогрессирования и даже предотвращение костно-хрящевой деструкции на фоне биологической терапии (по сравнению с обычными БМАРП) [43, 96, 142, 143, 297, 299]. Многие пациенты с неэффективностью ранее проводимой терапии, при лечении блокаторами ФНО достигли состояния клинической ремиссии, сопоставимой с полным контролем заболевания, к тому же у большинства пациентов была показана хорошая переносимость препаратов [14, 27, 32, 57, 216, 217, 264, 294].

Наиболее крупным исследованием эффективности инфликсимаба было двойное слепое исследование — ATTRACT, в которое было включено 428 больных с активным ревматоидным артритом. Пациентам проводилось внутривенное введение инфликсимаба в дозе 3 или 10 мг/кг массы тела, либо плацебо по схеме 0-я, 2-я, 6-я нед, а далее каждые 8 нед в течение 1 года. Группу сравнения составили больные, получающие метотрексат. В результате исследования была отмечена высокая клиническая эффективность инфликсимаба. Снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8%

больных с РА при применении ингибитора ФНОα и только у 17% пациентов – метотрексата [205].

В Российской Федерации в октябре 2005 г. создан Российский Регистр Биологической Терапии ревматоидного артрита (АРБИТР). С его помощью эффективность терапии инфликсимабом была прослежена у 396 больных. Анализ полученных результатов свидетельствует о значительном клиническом эффекте инфликсимаба у пациентов с РА, что проявилось быстрым и достоверным снижением средних значений индекса DAS28, начиная с 6-й недели лечения. К концу периода наблюдения (46-я неделя) хороший эффект наблюдался у 32% больных, умеренный — у 51%, отсутствие эффекта — у 17%, а низкая активность — у 14%, ремиссия — у 19% пациентов [28, 29].

Первые результаты исследования эффективности адалимумаба были представлены в 2006г. В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании PREMIER [96] сравнивалась эффективность комбинации адалимумаба с метотрексатом и монотерапии метотрексатом. В исследование вошло 799 пациентов с агрессивным РА, ранее лечившиеся метотрексатом. Больные получали адалимумаб в дозе 40 мг и/или метотрексат. Результаты исследования показали быстрое и достоверно более выраженное снижение воспалительной активности у пациентов, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом.

Голландский регистр по мониторингу больных РА DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) в условиях терапии адалимумабом также показал его высокую эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR отмечен у 78% больных [183].

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования (ReAct) эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами были опубликованы в 2007г. [103]. В исследование вошло 6610 пациентов с РА, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед

подкожно в течение 12 недель. По критериям Европейской Лиги против Ревматизма (European League Against Pheumatism) у 33% больных был зарегистрирован хороший, а у 83% - удовлетворительный ответ.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARMADA, которое длилось в течение 24 недель, у 271 больных активным РА наблюдалось достоверное быстрое и продолжительное снижение активности заболевания на фоне лечения адалимумабом по сравнению с плацебо. Ответ на терапию адалимумабом по критериям АКР50 наблюдался у 55,2%, по АКР70 — у 26,9% пациентов с РА [309].

В России было проведено открытое многоцентровое исследование эффективности адалимумаба у пациентов с РА. В исследование включили 100 пациентов (11 мужчин и 89 женщин). На фоне лечения адалимумабом наблюдалось быстрое и выраженное снижение активности болезни [14].

1.5. Эффективность ингибиторов ФНО при ЮИА

В настоящий момент в РФ зарегистрировано 5 препаратов из группы ингибиторов ФНОα: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумаб пегол. Лишь 2 из них имеют детские показания (адалимумаб и этанерцепт). Инфликсимаб зарегистрирован по показаниям РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона у взрослых, язвенный колит и болезнь Крона у детей, голимумаб – РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, язвенный колит, цертолизумаб – РА и болезнь Крона у взрослых.

1.5.1. Инфликсимаб

Инфликсимаб – первый биологический препарат, появившийся на российском рынке. Это химерное моноклональное антитело IgG1, способное связываться с растворимым и мембраносвязанным ФНО-α [174, 177], не присоединяясь к лимфотоксину-α [254]. Инфликсимаб уменьшает уровень интерлейкина 6 и хемокинов, включая макрофагальный белок-хемоаттрактант 1, а также адгезию молекул, таких как межклеточная адгезивная молекула-1 [157].

В конце 90-х годов инфликсимаб был зарегистрированным в РФ для терапии взрослых больных РА. До настоящего времени он не имеет показаний для лечения ЮИА. В нашей стране в детской практике инфликсимаб зарегистрирован только для лечения болезни Крона у детей с 6-летнего возраста [22]. Так как инфликсимаб химерное моноклональное антитело, рекомендовано его комбинировать с метотрексатом для уменьшения образования нейтрализующих антител против препарата [41].
Опыт применения инфликсимаба у детей исчерпывается небольшим числом публикаций. Клинический опыт авторов, применявших инфликсимаб в открытых исследованиях при ювенильном артрите, свидетельствует о его хорошей эффективности [73, 177, 189, 253, 254, 278].

Впервые лечение инфликсимабом при ЮИА было проведено *M.J. Elliot с соавт.* в 1997, у пациентки в возрасте 16 лет с тяжелым рефрактерным системным ЮИА. После 2-х инфузии препарата в дозе 10 мг/кг существенного улучшения со стороны суставного синдрома не наблюдалось, однако быстро уменьшились такие проявления как лихорадка, анорексия и серозиты [127].

O. Vougiouka с соавт. в 2001г. применяли этанерцепт и инфликсимаб у 13 пациентов с полиартикулярным ЮИА длительностью 5 лет, рефрактерном к НПВП и низким дозам ГК: 4 ребенка получали инфликсимаб (3-4 мг/кг), 9 – этанерцепт. Через месяц после начала лечения у всех больных отмечено 30% улучшение клинических и лабораторных показателей активности. У одного ребенка на третье введение инфликсимаба развилась тяжелая аллергическая реакция. О других нежелательных явлениях (НЯ) сообщено не было. Авторы сделали вывод о том, что лечение инфликсимабом и этанерцептом может быть эффективным при рефрактерном ЮИА [303].

Lahdenne et al. сравнивали эффективность инфликсимаба и этанерцепта при полиартикулярном ЮИА в нерандомизированном, проспективном, открытом исследовании [188]. Учёные показали, что через 3, 6 и 12 месяцев терапии

частота достижения пациентами улучшения по критерию АКРпеди 75 значительно не различалось. *Lahdenne et al.* зарегистрировали значительное снижение активного суставного синдрома и других показателей активности болезни на фоне терапии ингибиторами ФНОα [188].

Наиболее убедительным по дизайну и масштабным по числу пациентов является контролируемое рандомизируемое двойное-слепое исследование, выполненное в рамках одного из проектов PRINTO (Педиатрическая ревматологическая международная организация по клиническим испытаниям). Проведена оценка сравнительной эффективности терапии инфликсимабом в дозе 3 мг/кг (в 0,2,6,14 неделю) в комбинации с метотрексатом и плацебо с метотрексатом у 122 больных ЮИА. В этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка, и, таким образом, не доказано преимущество лечения инфликсимабом в сравнении с плацебо. На 14 неделе 30% улучшение по критериям АКРпеди было зарегистрировано у 37/58 (63,8%) пациентов, получавших инфликсимаб, и 29/59 (49,2%) – плацебо. Разница между группами была статистически не значимой. В перекрестном исследовании пациенты, изначально получавшие плацебо, были «переключены» на терапию инфликсимабом в дозе 6 мг/кг массы тела. К 52 неделе клинический ответ по критериям АКРпеди 50 и 70 был достигнут у 70% и 52% пациентов, соответственно. Частота развития серьезных нежелательных явлений, особенно инфузионных реакций, была значимо выше у пациентов, лечившихся инфликсимабом в дозе 3 мг/кг, чем в группе плацебо и на фоне лечения инфликсимабом в дозе 6 мг/кг. Выявление антител к инфликсимабу существенным образом связывалось с развитием инфузионных реакций при применении ингибитора ФНОα в дозе 3 мг/кг [254]. Долгосрочная эффективность и безопасность инфликсимаба с метотрексатом были проанализированы в исследовании открытой продленной фазы (52-204 недели) у 78/122 (64%) пациентов начальной когорты [253]. В ходе продленной фазы у 42 пациентов (34%) терапия была прекращена досрочно, у большинства по причине отзыва информированного

согласия (11 пациентов), недостаточной эффективности (8 пациентов) или по требованию пациента/врача/спонсора (8 пациентов). Инфузионные реакции развивались у 32% пациентов, а их наибольшая частота была зарегистрирована у детей с положительным результатом теста на антитела к инфликсимабу (58%, 15/26). Терапия инфликсимабом в дозе 3 мг/кг по сравнению с дозой 6 мг/кг сопровождались двукратным увеличением числа инфузионных реакций (чаще серьёзных), более частым образованием антител к препарату и формированием впервые выявленных антинуклеарных антител (14,8% и 2,2% соответственно) и антител к двухцепочечной ДНК (13% и 0% соответственно) [254]. Бессимптомный туберкулез легких был зарегистрирован у одного пациента в результате повторного скрининга при помощи метода туберкулиновой пробы.

Ruperto N. et al. позже опубликовали результаты открытого исследования длительного применения инфликсимаба (с 52 по 204 недели терапии). В целом в этом 4-летнем исследовании инфликсимаб показал себя как безопасный и эффективный препарат с высокой частотой выбывания из исследования. Учёными также было доказано, что лечение инфликсимабом в средней дозе 4,4 мг/кг хорошо переносилось пациентами [253].

В нашей стране с 2002 по 2009гг, *Никишиной И.П. и соавт.* на базе детского отделения НИИ Ревматологии РАМН были исследованы эффективность и безопасность инфликсимаба у 55 больных с ЮИА: у 23 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, у 16 детей – с системным, у 16 – с ювенильным спондилоартритом. Улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 80/29/26/9% больных [55].

Вахлярской С.С. с соавторами оценивалась эффективность инфликсимаба у 26 детей с ювенильным ревматоидным артритом: у 17 – с системной стероидозависимой формой заболевания, у 7 – с полиартритом, у 2 – с олигоартритом и тяжелым увеитом. После первых двух инфузий инфликсимаба уровень ответа по критерию АКРпеди 20 составил 57,6%,

АКРпеди 50 - 23%, АКРпеди 70 – 3,8%; к 30-й неделе – у 15%, 35% и 30% соответственно. Общая эффективность препарата зарегистрирована у 80% пациентов. Средняя суточная доза преднизолона за всё время лечения снижена с 0,74 мг/кг до 0,46 мг/кг. [8].

Малиевским В.А. с соавт. проведена оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у 14 детей с ЮИА. У 85,7% пациентов отмечалось как минимум 30% улучшение по критериям АКРпеди в течение первых 2 недель а терапии. Через 6 месяцев улучшение было достигнуто у всех больных, продолживших терапию [34].

1.5.2. Адалимумаб

Адалимумаб – полностью гуманизированное рекомбинантное IgG моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранной и растворимой формами ФНОα без присоединения к ФНОß [44].

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения ревматических заболеваний в том числе ЮИА, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований [15, 18, 36, 46, 83].

Первые результаты лечения адалимумабом в детской ревматологической практике представлены в 2004г. *D.J.Lovell, N.Ruperto и* соавт. [110]. Было проведено многоценторовое открытое исследование, в которое вошло 177 больных ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет. Эффект оценивался у 155 пациентов, которым был проведен 16-недельный курс лечения адалимумабом. Все дети были с полиартикулярным суставным синдромом, число припухших суставов превышало 5, число суставов с нарушением функции – 3. Критерием включения в исследование явилась первичная или вторичная неэффективность терапии метотрексатом. Всем детям проводились подкожные инъекции адалимумаба в дозе 24 мг/м^2 поверхности тела еженедельно; 52% больных продолжали получать метотрексат. Эффективность лечения оценивалась через 2,4,8,12 и 16 недель от начала терапии. Критериями эффективности служили число припухших и

болезненных суставов, число суставов с нарушением функции, индекс функциональной недостаточности, сывороточный уровень СРБ. Результаты исследования показали высокую эффективности и хорошую переносимость адалимумаба [110].

Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом [251]. В исследование вошли дети с ювенильным идиопатическим артритом, участвовавшие в открытом испытании, и у которых было достигнуто 30% улучшение по критериям АКРпеди. В двойной-слепой фазе исследования больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 поверхности тела еженедельно, второй группы – плацебо. Далее больные наблюдались в течение 32 недель с целью мониторинга течения заболевания. Критериями обострения болезни служили: ухудшение более чем на 30% по 3-м из 6-ти критериев АКРпеди, наличие не менее, чем двух суставов с активным артритом, улучшение более чем на 30% лишь по 1-му из 6-ти критериев. Пациентам с обострением болезни было разрешено начать прием маркированного препарата адалимумаб открыто. Больные были рандомизированы по принципу наличия или отсутствия сопутствующего лечения метотрексатом. Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась через определенные интервалы. К концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования у 83% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 74% - 50% и у 52% - 70% улучшение по критериям АКРпеди. Во вторую двойную-слепую фазу были включены 133 пациента, 65% из них получали метотрексат в качестве сопутствующего препарата. В итоге 96% больных, включенных в двойную-слепую стадию исследования, закончили 32-недельное лечение, 4% прекратили прием препарата по различным причинам (1 – из-за нарушения ведения протокола исследования, 1 – отозвал согласие

на проведение исследования, 3 – по другим причинам). Обострение заболевания развилось у значительно меньшего числа пациентов, лечившихся адалимумабом, чем в группе плацебо. Эффект не зависел от приема метотрексата (43.3% против 71.4% на фоне лечения адалимумабом; 36.8% против 64.9% – адалимумабом с метотрексатом). В исследовании проанализирован уровень ответа по критериям АКРпеди, при котором возникали рецидивы ЮИА: 73% пациентов соответствовали критериям улучшения АКРпеди 30, 61% – 50, 24% – 70. У пациентов, лечившихся адалимумабом, улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 на 48 неделе (окончание двойной-слепой фазы) было статистически более значимым, чем у больных, получавших плацебо [149]. Дети, у которых развилось обострение заболевания в двойную слепую фазу, были расценены как не отвечающие на терапию. Однако даже у них была отмечена положительная динамика на фоне лечения адалимумабом по критериям АКРпеди: 30% улучшение было зарегистрировано у 73% больных, 50% улучшение – у 61%, 70% улучшение – у 24% детей. Адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном ОРИ). У четырех больных, получавших адалимумаб, и у двоих – плацебо отмечались серьезные побочные эффекты на протяжении “слепой” фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось [201, 251]. Достигнутый ответ по критериям АКРпеди сохранялся как минимум в течение 2 лет лечения адалимумабом. В этом исследовании изучалась иммуногенность ингибитора ФНОα: у 6% пациентов, получавших метотрексат, и у 26%, его не получавших, выявлены антитела к адалимумабу, однако их появление в организме не являлось основанием для прекращения терапии и не привело к увеличению числа серьёзных побочных явлений. Через 104 недели терапии у 40% детей зарегистрировано 100% улучшение по критериям АКРпеди [201].

Trachana и соавт. проведено пятилетнее проспективное, наблюдательное исследование для оценки эффективности и безопасности терапии

адалимумабом у греческих детей с разными вариантами ЮИА; 65,4% пациентов ответили на лечение [283]. Критериям АКРпеди 30 в течение первого года терапии соответствовали 88,5%, второго года – 57,7%, третьего года – 50,0%, четвертого года – 34,6% и пятого года – 11,5% пациентов; у 2/19 пациентов зарегистрирована полная ремиссия заболевания и препарат был отменен на третьем и четвёртом годах терапии. У обоих пациентов был олигоартрит. Обострение болезни произошло через 9-12 месяцев после отмены ингибитора ФНОα, но с более мягкими клиническими проявлениями ЮИА. Глюкокортикоиды были отменены через полгода после начала исследования у 5/11 пациентов. Дети, у которых лечение адалимумабом было начато на ранних сроках (в первые 17-22 месяца болезни), достигли критериев улучшения АКРпеди 70 на третий год терапии. У части пациентов с недостаточным эффектом адалимумаба по стандартной схеме (1 инъекция каждые 2 недели) для достижения ремиссии было начато еженедельное введение препарата; 71,4% пациентов положительно ответили на коррекцию терапии. У 1 пациента с полиартритом через 6 месяцев вновь возобновлен стандартный режим лечения (1 раз в 2 недели), что не сопровождалось ухудшением показателей активности болезни. *Trachana и соавт.* также провели оценку рентгенологических изменений в суставах на фоне терапии адалимумабом: у 2/4 пациентов, у которых были патологические изменения на рентгенограммах, после 4 и 5 лет лечения адалимумабом выявлена регрессия изменений с 4 и 3 баллов до 2, соответственно. У двоих пациентов динамики не было. Уменьшение числа эрозий после 4 лет лечения отмечено у одного пациента с поражением голеностопных суставов. *Trachana et al.* также доказали целесообразность назначения адалимумаба у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, при рецидивирующем увеите и при наличии радиографических изменений в суставах [283].

1.5.3. Этанерцепт

Этанерцепт – генно-инженерный растворимый белок, состоящий из двух идентичных цепей рекомбинантного экстацеллюлярного человеческого

ФНО-рецептора p75, соединённого с Fc-доменом человеческого IgG1, которые эффективно связывают ФНО-α и ФНО-ß (лимфотоксин-α), подавляя их активность [166, 174, 213, 214]. Он был первым ингибитором ФНО, эффективность и безопасность которого была изучена у детей с ЮИА. Этанерцепт был одобрен и лицензирован для лечения активного, резистентного к терапии полиартикулярного ювенильного артрита у пациентов в возрасте старше 4 лет [197], а также, наряду с анакинрой, рекомендован АКР для лечения ЮИА с системным началом и активным артритом [83]. В РФ препарат зарегистрирован для лечения ЮИА у детей с четырёхлетнего возраста в 2009 году и с 2-х лет – в 2012 года [3]. По данным большого числа исследований за последние несколько лет, ответ на терапию этанерцептом составляет около 70% [174]. Некоторые наблюдательные исследования, включая Нидерландский регистр по артриту и биологическим препаратам у детей (ABC), подтвердили эффективность этанерцепта в ежедневной практике [164, 199, 236].

В 2000 году было опубликовано первое рандомизированное, двойное слепое исследование этанерцепта при полиартикулярном ЮИА, рефрактерном к лечению метотрексатом [197]. Обострение заболевания зарегистрировано в первые 28 дней у 81% пациентов группы плацебо и у 28% пациентов, получавших этанерцепт. Критерии улучшения АКРпеди 30 были достигнуты у 80% пациентов на фоне терапии этанерцептом, у 35% больных – плацебо [197].

Наибольшее число пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт, на сегодняшний день включены в немецкий регистр BIKER (Биопрепараты в педиатрической ревматологии) [292]. В течение 10-летнего периода с 2000 года по 2010 год в исследовании приняли участие 1335 пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом. Наиболее распространенной категорией ЮИА был серонегативный полиартрит [162]. Средняя продолжительность заболевания перед началом терапии составила 6,1 лет (Me 4,5 года), а у пациентов, недавно включенных в исследование – 3,4 года (Me 1,9 лет).

Данные BIKER демонстрируют терапевтическую эффективность этанерцепта с первого месяца его введения [159, 164]. В связи с достижением длительной ремиссии заболевания этанерцепт был отменён у 14 детей; у 7 из них заболевание обострилось в течение первого года после отмены препарата (у 3-х – через 1, у 3-х – через 2 и у 1 – через 11 месяцев). Связи между длительностью терапии и обострением не выявлено. При возобновлении лечения этанерцептом у 5 пациентов эффективность препарата была прежней, как и при первичном назначения [164].

Долгосрочная эффективность метотрексата, этанерцепта и комбинации метотрексат-этанерцепт оценивалась в трёхлетнем открытом исследовании [140]. Во всех трех группах пациентов зарегистрировано значимое улучшение по показателям глобальной оценки врача и числу суставов с активным артритом за весь период наблюдения [149].

В исследовании, проведённом *Otten et al.*, была сделана попытка выявить факторы, влияющие на уровень ответа на терапию этанерцептом у детей в зависимости от возраста, пола и длительности болезни. Через 15 месяцев после начала терапии у 32% пациентов был зарегистрирован отличный эффект, у 36% - средний и у 32% - недостаточный ответ [227]. Более высокий эффект отмечался у пациентов с меньшим числом предшествующих БМАРП, дебютом заболевания в раннем возрасте и более низкими фоновым значением функциональной недостаточности. Низкий ответ регистрировался у девочек и при системном ЮИА [227]. Наличие антинуклеарного фактора, длительность заболевания, глобальная оценка активности болезни врачом, значение СОЭ до начала лечения этанерцептом не влияли на уровень ответа [227].

Недавно проведена оценка безопасности и эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА младше 4-х лет [92]. В среднем через 23 месяца улучшение по критерию АКРпеди 30 зарегистрировано у 80% детей, АКРпеди 50 – у 72% и АКРпеди 70 – у 64% пациентов.

В исследовании *CLIPPER* изучались эффективность и безопасность этанерцепта при лечении детей с распространившимся олигоартикулярным вариантом ЮИА, энтезит-ассоциированным артритом и псориатическим артритом [163]. Через 12 недель терапии была продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость препарата у пациентов всех групп [163]. При этом частота достижения улучшения по критериям АКРпеди 50/70 при применении этанерцепта в дозе 0,8 мг/кг 1 раз в неделю была значимо больше, чем – в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю без сопутствующих БМАРП. Авторы связывают такую разницу с сопутствующей терапией БМАРП (в основном, метотрексатом) и открытостью проведенного исследования [163].

В двух ретроспективных и проспективных исследованиях эффективности терапии этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг один раз в неделю и 0,4 мг/кг 2 раза в неделю IV фазы была продемонстрирована сходная безопасность и эффективность двух дозовых режимов применения препарата [160, 185, 237].

Исследований, посвященных влиянию этанерцепта на прогрессирование костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования у детей с ЮИА очень мало [223]. Ретроспективный анализ стандартного рентгеновского снимка кистей рук и запястий в исследование *Nielsen S. et al.* показал улучшение показателя Познански через 1 год терапии, что позволяет предположить, что этанерцепт обладает способностью предотвращать развитие костно-хрящевой деструкции суставов [223].

1.5.4. Голимумаб

Голимумаб – новое полностью гуманизированное анти-ФНОα моноклональное антитело, связывающее растворимую и мембраносвязанную формы ФНОα [179]. Голимумаб одобрен для лечения РА, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита в США и странах Европейского Союза с 2009 года [36, 180].

Эффективность и безопасность голимумаба по сравнению с плацебо и другими БМАРП при РА изучались в четырёх рандомизированных контролируемых исследованиях [276]. Было показано, что эффективность

голимумаба в сочетании с метотрексатом в 2,6 раз превосходила эффективность монотерапии метотрексатом [149].

В 2014 году *Brunner et al.* начали трёхфазное многоцентровое, двойное слепое исследование GO-KIDS с рандомизированным прекращением применения препарата у пациентов с активным течением полиартикулярного ЮИА, рефрактерным к терапии метотрексатом [101]. Через 16 недель первой фазы исследования, в которой все пациенты получали голимумаб в дозе 30 мг/м^2 (максимум 50 мг) каждые 4 недели с постоянной дозой метотрексата, критериям улучшения АКРпеди 30 соответствовали 87,3% пациентов, стадии неактивной болезни – 36,1% больных. Во второй фазе исследования (с 16 по 48 неделю) значимой разницы в частоте обострений болезни между пациентами, получавшими голимумаб и плацебо, не выявлено [101].

Под руководством *Tzaribachev N.* группа учёных в рамках GO-KIDS изучала влияние терапии голимумабом на воспалительные изменения и костно-хрящевую деструкцию суставов [291]. Проводилась оценка состояния сустава на 0, 16, 28, 48 неделях исследования с использованием МРТ. Изображения оценивались по трёхбалльной шкале на наличие синовита и синовиальной гипертрофии. На 16 и 48 неделях наблюдения доказано значительное улучшение обоих оцениваемых показателей состояния периферических суставов по сравнению с началом исследования, особенно у пациентов, продолжавших лечиться голимумабом в период с 16 по 48 неделю. У 4/6 больных, получавших плацебо во второй фазе исследования, назначение голимумаба через 12 недель индуцировало развитие стадии неактивной болезни по данным МРТ до 48 недели наблюдения. У 2 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, МРТ-исследование дало возможность прогнозировать длительность клинической ремиссии ЮИА [291].

1.5.5. Цертолизумаб

Цертолизумаб – пегилированный Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела со специфичностью к ФНОα [33, 166], как к

циркулирующему, так и к мембраносвязанному цитокину [27]. В опытах in vitro по сравнению разных ингибиторов ФНОα цертолизумаб активнее всех тормозил высвобождение интерлейкина 1β из моноцитов, что может способствовать его более выраженному противовоспалительному эффекту [131]. В экспериментах на животных препарат имел самую высокую постоянную концентрацию в плазме крови среди других блокаторов ФНОα. Биодоступность цертолизумаба составляет 80% и значительно превышает показатель других ингибиторов ФНОα для подкожного введения – адалимумаба и этанерцепта [27].

Системный обзор *Cochrane* включает пять рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих цертолизумаб с плацебо или метотрексатом при РА взрослых. По данным всех исследований на фоне терапии цертолизумабом показатель АКРпеди 50 значительно улучшился на 24 и 52 неделях [149].

Цертолизумаб разрешен Американским управлением по надзору за медикаментами (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMEA) в США и странах Европейского Союза у взрослых пациентов с РА и активной болезнью Крона средней тяжести или тяжелого течения при неэффективности общепринятой терапии. В России цертолизумаб зарегистрирован в 2010 году для применения по аналогичным показаниям [36]. В настоящий момент проходит международное многоцентровое клиническое исследование эффективности цертолизумаба при полиартикулярном ЮИА.

1.6. Раннее начало интенсивной терапии ингибиторами ФНО

Как свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, удельный вес различных звеньев патогенеза ревматоидного синовита в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом, а на поздних стадиях доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых лежит образование клона

генотипически измененных синовиоцитов. Отсюда вытекает необходимость применения противоревматических препаратов, действие которых направлено главным образом на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, на ранних стадиях процесса – до формирования паннуса, практически рефрактерного к медикаментозным воздействиям. Ориентировочно на образование паннуса требуется несколько месяцев. Этот своеобразный латентный период между дебютом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является "терапевтическим окном" – оптимальным сроком для начала базисной терапии [16, 69, 88, 215, 219].

У детей не проводили рандомизированные клинические исследования по эффективности ГИБП при ранним и позднем артрите. раннее начало интенсивной терапии ингибиторами ФНОα изучалось всего в двух исследованиях у детей с полиартикулярным ЮИА. В 2011 году *Tynjala и соавт.* провели рандомизированное клиническое исследование ACUTE-JIA, в котором сравнивалась эффективность терапии инфликсимабом с метотрексатом; монотерапии метотрексатом; метотрексатом с сульфасалазином и гидроксихлорохином (комбинация БМАРП) [290].

Tynjala и соавт. оценивали эффективность разных режимов терапии; *Wallase C. и соавт.* – терапии, включающей ГИБП, метотрексат, комбинацию БМАРП и ГК. По результатам обоих исследований лучший ответ на терапию был у пациентов, в схему лечения которых были включены ГИБП (инфликсимаб и этанерцепт) на более ранних сроках заболевания [290, 304].

Wallase C. и соавт. с мая 2007г. по октябрь 2010г. было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование влияния 2-х видов интенсивной терапии у 85 детей в возрасте от 2 до 16 лет, страдающих полиартикулярным ЮИА продолжительностью менее 12 месяцев. Пациентам первой группы вводился подкожно метотрексат в дозе 0,5 мг/кг еженедельно (максимум 40 мг), этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг еженедельно (максимум 50 мг) и преднизолон в

дозе 0,5 мг/кг ежедневно (максимум 60 мг) с постепенным снижением дозы в период с 0 по 17 неделю. Больные второй группы получали метотрексат в той же дозе, что и пациенты первой группы, плацебо (этанерцепт) и плацебо (преднизолон). Целевой точкой терапии являлось достижение стадии неактивной болезни через 6 и 12 месяцев. Результаты исследовании показали, что через 6 месяцев стадия неактивной болезни была достигнута у 17/42 (40%) пациентов 1 группы и 10/43 (23%) 2 группы (x^2 =2,91, *p*=0,088). Через 12 месяцев клиническая ремиссия была достигнута у 9 и 3 пациентов 1 и 2 группы, соответственно (p=0,053). Достоверной разницы между группами получено не было. Также было показано, что вероятность достижения стадии неактивной болезни увеличивалась в 1,324 раза каждый месяц более раннего начала терапии [304]. Среднее время перехода заболевания в неактивную стадию, опубликованное в литературе, составляет 13 месяцев [67, 305].

1.7. Эффективность ингибиторов ФНОα при ЮИА, ассоциированном с увеитом

Увеит – воспалительное заболевание сосудистой оболочки глазного яблока [275]. Заболеваемость и распространённость неинфекционных увеитов у детей составляет 5 и 30 на 100,000 соответственно [80]. Существуют доказательства генетической предрасположенности к развитию увеита, которая под воздействием факторов внешней среды приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ФНОα [124]. Уровень ФНО повышен в водянистой жидкости глаза и сыворотке крови у пациентов с увеитом [113, 134, 260]. В настоящее время блокаторы ФНОα – основные биологические препараты, используемые для лечения хронического увеита у детей, наряду с традиционной терапией – ГК, циклоспорином и метотрексатом [51, 293]. Инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб примерно в равной степени эффективны для лечения ЮИА, в то время как для хронического увеита у детей инфликсимаб и адалимумаб эффективнее, чем этанерцепт [71, 209, 288].

По данным разных авторов на фоне лечения этанерцептом возможно развитие увеита de novo [86, 90, 265, 288, 302]. Высокий уровень рецидивов и развития увеита de novo на фоне лечения этанерцептом доказывает меньшую эффективность этого препарата по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом при лечении увеита [71, 119, 209, 288, 317]. Нет ни одной публикации, рапортующей о инициации терапии этанерцептом после неэффективности адалимумаба или инфликсимаба у детей с аутоиммунным хроническим увеитом [274].

Адалимумаб считается самым эффективным блокатором ФНО для лечения увеита у детей [51, 71 ,209, 287, 192].

Наиболее вероятно, что разница эффективности инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта при увеите связана с различием в ФНО-связывающих способностях препаратов: инфликсимаб и адалимумаб присоединяются как к растворимому, так и к мембраносвязанному ФНО, в то время как этанерцепт связывает только растворимый ФНО [263]. Возможно, также имеет значение влияние моноклональных антител и рецептора на процессы активации комплемента и апоптоз. Моноклональные антитела вызывают комплемент-зависимую цитотоксичность и способствуют апоптозу иммунокомплементарных клеток и моноцитов, что не происходит при применении этанерцепта [203, 247].

Mridula et al. описали три клинических примера успешного применения голимумаба у детей с ЮИА с увеитом [311]. Сделан вывод о том, что голимумаб может стать альтернативной терапией рефрактерного увеита при ЮИА, включая пациентов с предшествующей неэффективностью других блокаторов ФНО, но необходимы дальнейшие исследования этого препарата [311].

1.8. Безопасность ингибиторов ФНО

Появление биологических агентов в арсенале врача-ревматолога значительно изменило прогноз тяжелого инвалидизирующего заболевания. Однако, применение всех ингибиторов ФНОа, сопровождается риском развития

своеобразного спектра нежелательных реакций, в т. ч. весьма серьезных. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов по данным результатов клинических испытаний и открытых исследований не отличается от групп сравнения, за исключением инъекционных реакций [116, 190].

К наиболее частым сообщаемым нежелательным явлениям относятся реакции в месте инъекции, которые обычно носят невыраженный и преходящий характер, и инфекции верхних дыхательных путей [136, 147, 166, 175, 240]. Реактивация инфекционных заболеваний, таких как гепатит В [175], а также развитие оппортунистических инфекций представляют проблему для пациентов, которые получают препараты, подавляющих активность ФНОα [130, 145]. К другим возможным побочным эффектам относится повышенный риск демиелинизирующего заболевания, лейкоцитокластического васкулита, лекарственно-индуцированной системной красной волчанки [174]. ФНО играет основную роль в патогенезе воспалительной демиелинизации центральной нервной системы [154, 185, 268]. Таким образом, дети, лечащиеся ингибиторами ФНОα, находятся в группе риска по развитию воспалительной демиелинизации. В связи с этим *Horneff и соавт.* рекомендуют проведение МРТ центральной нервной системы, по крайней мере, у пациентов с предшествующим неврологическим заболеванием [164].

Другой важной вопрос – существует ли повышенный риск развития онкологических заболеваний у детей, получающих ФНОα блокаторы. Недавнее исследование, опубликованное в *Arthritis & Rheumatism*, показало отсутствие связи между анти-ФНОα терапией и развитием онкологических процессов [84]. Авторы использовали национальные данные *Medicaid* и сделали заключение о том, что дети с ЮИА, заболевшие онкологическими болезнями, вне зависимости от лечения, имели повышенный риск их развития [149].

Установлено, что ингибиторы ФНО повышают риск развития аутоиммунных болезней, таких как системная красная волчанка [312], псориаз и рассеянный склероз [232], а также таких инфекций как гистоплазмоз [258].

В ряде исследований нежелательные явления делились на серьёзные и несерьёзные. В ходе первой фазы РКИ этанерцепта и адалимумаба серьёзные НЯ отмечались у 3-4% пациентов [197, 202]. В течение длительного периода времени (наблюдение пациентов в течение 3 и более лет) в зависимости от исследования регистрировалось 0,02-0,13 серьёзных нежелательных явлений на пациенто-год. В большинстве случаев авторы не связывали развитие нежелательных явлений с биологическими препаратами [199].

Несерьёзные нежелательные явления обычно регистрируются рано, в течение первых 3 месяцев от начала лечения. В течение первой фазы РКИ реакции в месте инъекции развивались у 39% пациентов, получавших этанерцепт [197]. В исследовании адалимумаба на одного пациента отмечалось 1,8 реакций в месте инъекции [202]. Инфекции верхних дыхательных путей развивались у 35-41% пациентов на фоне терапии этанерцептом с частотой 0,12 на пациенто-годы при применении адалимумаба [197, 202]. В исследовании инфликсимаба присутствие антител было связано с частотой возникновения реакций в месте инфузии, в три раза превышающей частоту возникновения реакций при отсутствии антител [253].

Особого внимания заслуживает риск развития туберкулеза при применении ингибиторов ФНОα.

В связи с этим, многими авторами рекомендован скрининг на туберкулёз перед началом лечения и/или при «переключении» с одного ингибитора ФНО на другой [47, 83, 277].

В связи с особенностями строения и метаболизма инфликсимаба одними из наиболее частых НЯ этого препарата у детей являются инфузионные реакции. В исследовании PRINTO был выявлен повышенный риск серьёзных инфузионных реакций, включая анафилактоидные реакции, которые

отмечались в 2 раза чаще при применении инфликсимаба в дозе 3 мг/кг, чем – в дозе 6 мг/кг [174, 254].

Несмотря на значительное число сообщаемых нежелательных явлений, общая польза от терапии биологическими препаратами для лечения ЮИА значительно превышает риск [281].

1.9. «Переключение» с одного на второй ингибитор ФНОα

Биологическая терапия по данным различных авторов эффективна у 60-70% больных с ЮИА. У одной трети пациентов терапия прекращается по причинам недостаточной эффективности или непереносимости ГИБП в первые 3-4 месяца лечения [292]. В последних методических рекомендациях Американской коллегии ревматологов [83] при недостаточной эффективности ГИБП в течение 4-х месяцев (умеренная или высокая активность заболевания) или непереносимости терапии ГИБП рекомендовано «переключение» на второй биологический препарат. У пациентов, отвечающих на терапию в первые 3 месяца, чаще всего продолжают лечение с хорошими результатами в течение многих лет (до 8 лет по данным самого продолжительного исследования этанерцепта) [200]. К сожалению, данные по эффективности и безопасности «переключения» с одних биологических препаратов на другие у детей, являются скудными. Имеются указания на то, что пациенты со вторичной неэффективностью или непереносимостью одного биологического препарата могут отвечать на другой. Есть данные о том, что пациенты с первичной неэффективностью и непереносимостью лечения биологическими препаратами более предрасположены к прекращению терапии по тем же причинам [170].

Первое сообщение о «переключении» на второй ингибитор ФНОα при ЮИА опубликовано *Avalli и соавт.*, в котором 14/15 пациентов (8 с РА и 7 с ЮИА) получали инфликсимаб, а затем «переключились» на этанерцепт. Единственный пациент изначально лечился этанерцептом, затем ему был назначен инфликсимаб. Авторы сделали вывод о том, что пациенты, не

ответившие на один из антагонистов ФНОα, могут с некоторой степенью вероятности ответить на терапию другим препаратом этой же группы [76].

В 2007 году *Nerome и соавт.* сообщили об успешном «переключении» с этанерцепта на инфликсимаб при ЮИА [221]. Учёные объяснили различную эффективность ингибиторов ФНО разным механизмом действия [221, 295]. Применение инфликсимаба в более высоких дозах и с большей частотой сопровождается повышением его концентрации в крови, а, следовательно, и его эффективности [280].

Tynjälä и соавт. изучали продолжительность лечения первым и вторым курсами препаратами анти-ФНО при ЮИА [289]. В этом исследовании при неэффективности и непереносимости первого ингибитора ФНОα около половины детей продолжили лечение вторым ФНО блокатором. В связи с этим «переключение» с одного ГИБП на другой с таким же механизмом действия может считаться обоснованной терапевтической опцией для пациентов с ЮИА без системных проявлений [289].

В 2012 году по данным Нидерландского Национального регистра ABC был опубликован отчёт об эффективности и безопасности второго и третьего биологического агента после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [228]. В этом исследовании 26% пациентов были «переключены» на терапию вторым и 7% - третьим биологическим агентом. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 месяцев. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 месяцев после «переключения» на второй препарат у 47% пациентов лечение было продолжено, а 51% были «переключены» на третий ГИПБ [228, 257].

Otten и соавт. доказали, что «переключение» на второй ингибитор ФНО из-за побочных эффектов первого агента никак не влияет на выживаемость терапии вторым блокатором ФНО [228]. Учёные сомневаются в эффективности второго (и третьего) биологического агента при «переключении» в связи с первичной неэффективностью блокаторов ФНОα,

однако допускают данный вариант лечения при невозможности «переключения» на препарат с другим механизмом действия [228].

Biester et al. опубликовали обнадёживающие результаты по «переключению» между разными ингибиторами ФНОα. В представленной работе показан хороший ответ на терапию адалимумабом в случае неэффективности или непереносимости инфликсимаба и этанерцепта, а при недостаточной эффективности лечения адалимумабом – хороший ответ на лечение этанерцептом или инфликсимабом [86].

Большое значение для пациентов с ЮИА имеет наличие увеита на момент назначения терапии ингибиторами ФНО-α или его выявление во время анти-ФНО терапии. В случае рефрактерного увеита с недостаточным изначальным клиническим ответом на терапию биологическими агентами, «переключение» на другой препарат может способствовать достижению контроля над воспалительным процессом в глазах [117]. В других исследованиях доказана эффективность «переключения» на адалимумаб при отсутствии должного контроля над активностью увеита другими ингибиторами ФНОα [283].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что ингибиторы ФНОα эффективные и достаточно безопасные препараты у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Однако остается ряд нерешенных вопросов:

1. Не проводились когортные исследования эффективности сразу 3-х ингибиторов ФНОα у большого контингента больных ЮИА без системных проявлений с применением единых многокомпонентных критериев (Американской коллегии ревматологов, интегративного показателя активности ЮИА JADAS71 и критериев ремиссии C.Wallace).
2. Не оценивалась длительная переносимость и безопасность (более чем на 1,5 тыс пациенто-лет) химерных, гуманизированных

моноклональных антител и рецептора к ФНО у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

3. До конца не изучено влияние ингибиторов ФНОα на активность болезни и функциональную способность пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.
4. Не установлен риск/польза применения монотерапии рецептором к ФНОα этанерцепта в сравнении с его комбинацией с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
5. Не анализировалась длительная кумулятивная выживаемость инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта у большой когорты больных с ЮИА без системных проявлений.
6. Недостаточно изучена эффективность и безопасность «переключения» на второй ингибитор ФНОα при первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользающем эффекте первого ФНОα блокатора после его отмены у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
7. Не разработан алгоритм лечения ингибиторами ФНОα детей с ЮИА без системных проявлений без применения ГК для перорального и внутрисуставного введения.

ГЛАВА II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа проводилась на базе Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской Академии медицинский наук (директор – академик РАН профессор А.А. Баранов) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор Е.И. Алексеева).

Дизайн исследования – открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование в течение 10 лет. При сравнении групп использовались ретроспективные данные.

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим и Формулярным Комитетами, Ученым Советом ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на введение препаратов.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте до 18 лет
2. Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) по критериям ILAR (Международной лигой ревматологических ассоциаций) [104].
3. Получение стабильных доз нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения исследуемым препаратом.
4. Отсутствие признаков туберкулеза.
5. Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования:

1. Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из

противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.

2. Текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной.
3. Системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов.
4. Нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза.
5. Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
6. Неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

В исследование было включено 964 пациента с ЮИА без системных проявлений (603 девочки и 361 мальчик) в возрасте от 0,6 до 17,5 лет. Средний возраст составил лет, средняя длительность болезни – 3.5 (3.2) года; соотношение мальчиков и девочек – 1:1,7.

Вариант начала болезни в течение первых 6 недель определялся в соответствии с критериями ILAR.

Согласно критерия ILAR **олигоартикулярный ЮИА** – артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни.

К критериям исключения относили:

1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;

5) наличие системного артрита.

Согласно критерия ILAR **полиартикулярный (РФ-негативный)** – артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ — отрицательный.

К критериям исключения относили:
1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

4) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;

5) наличие системного артрита.

Согласно критерия ILAR **полиартикулярный (РФ-позитивный)** – артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 месяцев.

К критериям исключения относили:
1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

3) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

4) наличие системного артрита.

Согласно критерия ILAR **псориатический артрит –** поражение, характеризующееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных симптомов:

а) дактилит;

б) изменение ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);

в) семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у лиц первой степени родства.

К критериям исключения относили:
1) артрит, ассоциированный с HLA B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;

2) анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;

3) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;

4) наличие системного артрита.

Согласно критерия ILAR **артрит, ассоциированный с энтезитом (или энтезитный артрит)** выставляется при наличии артрита и энтезита, или артрита или энтезита с двумя из следующих признаков:

а) болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;

б) наличие HLA B27;

в) начало артрита у мальчика после 6 лет;

г) семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA B27-ассоциированных болезней (анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера) или острого переднего увеита у родственников первой степени родства.

К критериям исключения относили:

1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2) наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;

3) наличие системного артрита.

У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая длительность и возраст его дебюта, особенности клинических проявлений (наличие или отсутствие системных проявлений, длительность утренней скованности, активность суставного синдрома), предшествующая терапия.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии.

Оценивались следующие показатели

1. **Активность суставного синдрома**

а) длительность утренней скованности

б) число суставов с болью при пальпации и движении

в) число припухших суставов

г) число суставов с нарушением функции

д) число суставов с активным артритом – сустав с наличием выпота и/или с нарушением функции и болью

2. Функциональная активность

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводилась с помощью родительской версии специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Quesnionnaire). Данный вопросник (30 вопросов) состоит из 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у больного. Функциональная активность больных оценивалось по 8 шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность». Оценка проводилась по двум направлениям:

а) трудности при выполнении ежедневных действий

б) необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц

При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существовал вариант ответа «нельзя оценить».

Расчет индекса функциональной недостаточности (ФН) проводился по следующей методике:

а) 0 баллов – нет затруднений

б) 1 балл – умеренные затруднения

в) 2 балла – серьезные затруднения

г) 3 балла – не может выполнить

Ответ «нельзя оценить» не учитывался при расчете индекса ФН.

В каждой из 8 шкал выбирался тот вариант ответа, который соответствовал большему баллу. Если для выполнения перечисленных действий требовались приспособления или помощь посторонних лиц, то к максимальному баллу по шкале добавлялся 1 балл, но сумма не должна была превышать 3 балла. Таким образом, по каждой шкале получалось значение от 0 до 3 баллов.

Рассчитывалось среднее арифметическое значение по 8 шкалам. Индекс функциональной недостаточности мог составлять от 0 до 3 баллов. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

Значение индекса функциональной недостаточности

а) 0 – нет функциональных нарушений

б) 0-0,13 – минимальные функциональные нарушения

в) 0,14-0,63 – минимальные и умеренные функциональные нарушения

г) 0,64-1,6 – умеренные функциональные нарушения

д) ≥1,6 – выраженная функциональная недостаточность

3. Состояние пациента

Состояние пациента оценивалось по показателю субъективной оценки самого пациента или его родителей и активности болезни по оценке врача.

Проводились:

а) общая оценка состояния здоровья по субъективной оценке пациента или его родителей по 100 мм визуальной аналоговой шкале – ВАШ (баллы).

«0» баллов соответствовало очень хорошему состоянию здоровья, «100» баллов – очень плохому состоянию здоровья. Ребенок или родитель отмечали точку на линии, соответствующую, по их мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряли расстояние между выбранной точной и «0». Полученный результат измерялся в мм (баллах) от 0 до 100.

б) глобальная оценка активности болезни лечащим врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале – ВАШ (баллы), где «0» - отсутствие активности, «100» - самая высокая активность болезни. Врач отмечал точку на линии, соответствующую, по его мнению, состоянию здоровья. Затем с помощью линейки измеряли расстояние между выбранной точной и «0». Полученный результат измерялся в мм (баллах) от 0 до 100.

4. Всем пациентам проводилось общепринятое в детской ревматологической практике **лабораторное и инструментальное обследование:**

— клинический анализ крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) с помощью автоматического анализатора и оптической микроскопии мазка препарата периферической крови, скорость оседания

эритроцитов определялась по методу Вестергрена (на базе лабораторного отдела (зав. лабораторией – д.м.н. Н.А. Маянский) и отделения клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. лаб. – д.м.н. Е.Л. Семикина)).

— биохимическое исследование крови: определение сывороточной концентрации общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, трансаминаз, калия, натрия, кальция, кальция (на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. лаб. – д.м.н., проф. М.И. Баканов)).

— иммунологическое исследование: определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов А, М, G, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК. Иммунологические исследования осуществлялись методом лазерной нефелометрии на анализаторе «Immage» (Bekman Coulter, USA) (на базе лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики (зав. лаб. – д.м.н. Н.А. Маянский)).

— определение антигенов хламидий и антител к ним в биологических средах организма (кровь, моча) (метод – иммуноферментный анализ); серологическое исследование крови (метод – реакция прямой гемагглютинации и связывание комплемента) на наличие антител к кишечным инфекциям: шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез (метод – иммуноферментный анализ); антител к вирусу простого герпеса I и II типа, Эпштейн-Барр, цитомегаловирусу в сыворотке крови, антигена в биологических средах организма (кровь, моча) (метод – полимеразная цепная реакция); определение антител к пневмоцистам и антигенов в биологических средах (лаважная жидкость) (метод – иммуноферментный анализ); в сыворотке крови определялся титр антистрептококковых антител (метод – иммуноферментный анализ); бактериологическое исследование отделяемого из зева и носа на

наличие стрептококков и стафилококков; коагулограмма; исследование пунктата костного мозга (миелограмма).

- ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, сердца в отделении ультразвуковой диагностики НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – проф. И.В. Дворяковский).
- рентгенографическое исследование пораженных суставов в рентгеновском отделении НИИ Педиатрии НЦЗД РАМН (зав. отделением – д.м.н. Е.Н. Цыгина).
- компьютерная томография органов грудной и брюшной полости в отделении компьютерной томографии НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – проф. Е.И. Зеликович) с частотой 1 раз в 6 месяцев, по показаниям – чаще.
- магнитно-резонансная томография суставов и позвоночника в отделении лучевой диагностики Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. отделением – к.м.н. А.В. Аникин).
- обследование на туберкулез включало туберкулиновый тест с 2 ТЕ (реакция Манту), диаскин-тест, компьютерную томографию грудной клетки. При сомнительном туберкулиновом тесте (гиперемия, папула более 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводился тест с разной концентрацией туберкулина, квантифероновый тест. Обследование на наличие туберкулеза проводилось до назначения препаратов и далее каждые 6 месяцев.
- все дети были осмотрены окулистом. По показаниям – консультированы генетиком.

5. Индивидуальная **эффективность терапии** оценивалась по **педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)**.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди использовались следующие показатели:

1) число суставов с активным артритом,

2) число суставов с нарушением функции,
3) СОЭ или сывороточная концентрация СРБ.
4) глобальную оценку активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы),
5) оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ),
6) функциональную способность по вопроснику CHAQ,

Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определялись как улучшение, соответственно, на 30, 50 или 70% по сравнению с исходным значением не менее, чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

Неэффективность препарата констатировалась в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение минимум 3 месяцев.

6. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считалась частота достижения **стадии неактивной болезни и фармакологической ремиссии** заболевания в соответствии с **критериями C.Wallace** [306].

Статус неактивной болезни регистрировался исходя из следующих критериев:

1) отсутствие суставов с активным артритом;
2) отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
3) отсутствие активного увеита;
4) нормальные значения СОЭ и (или) СРБ;
5) отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
6) длительности утренней скованности менее 15 минут.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен был удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 последовательных месяцев наблюдения

Показатель «Продолжительность ремиссии» выражался в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

7. Оценка эффективности также проводилась с использованием современных интегративного показателя – **индекса JADAS71** (Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе).

   Для оценки эффекта по индексу JADAS71 использовались следующие показатели:

   1. число суставов с активным артритом,
   2. глобальную оценку активности болезни врачом по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ (где 0 = нет активности и 10 = максимальная активность, баллы),
   3. оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ (где 0 – очень хорошее, а 10 – очень плохое, баллы);
   4. СОЭ. Значение СОЭ <20 мм/час считалось равной 0, > 120 приравнивалось к 120. Показатель СОЭ рассчитывался по формуле (СОЭ – 20)/10. Шкала СОЭ соответствовала 0-10.

   Индекс JADAS71 был рассчитан как простая линейная сумма баллов 4 показателей (0-101).

   Эффективность лечения оценивалась у всех пациентов, которые получали терапию исследуемыми препаратами не менее 3-х последовательных месяцев.

8. Оценка **безопасности терапии** проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений всем пациентам, получившим, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата.

Под нежелательным явлением (НЯ) понималось любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получающего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением.

Оценка безопасности основывалась на комплексе клинических и лабораторных исследований. Физикальное обследование, лабораторные тесты (включая стандартные гематологические и биохимические анализы) выполняли во время набора в исследование, в день 1 лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем через 3,6,9,12 месяцев, далее каждые полгода. Контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи производили 1 раз в 2 нед. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка контролировали во время набора в исследование, в день 1 лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем через 3,6,9,12 месяцев, далее каждые полгода.

Помимо перечисленного, при включении в исследование и каждые 6 мес после него выполняли тесты: реакцию Манту, диаскин-тест и компьютерную томографию органов грудной клетки — для установления латентного туберкулеза, а также определение антинуклеарных антител (АНА) и антител к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК) в сыворотке крови. АНА определяли методом непрямой флуоресценции на клетках HEp-2.

Регистрировались следующие нежелательные явления:

1) инфузионные и инъекционные реакции, возникшие в момент инфузии/инъекции препарата и в течение 24 часов после нее;
2) изменения лабораторных показателей, по данным клинического, биохимического и иммунологического анализов крови;
3) инфекционные (отдельно выделялись серьезные инфекционные НЯ).

Число нежелательных явлений рассчитывалось по формуле число НЯ/пациенто-год х 100 = число НЯ на 100 пациенто-лет. Под пациенто-годом понимался суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Отдельно учитывались случаи необходимости прекращения терапии из-за возникшего НЯ.

К серьезным нежелательным явлениям относили любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного препарата:

— привело к смерти;

— представляло собой угрозу для жизни (относится к любому событию, во время которого для пациента существует риск смерти; оно не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы было более тяжелым);

— требовало госпитализации или ее продления;

— привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности.

Физикальное обследование, лабораторные тесты, а также оценку активности заболевания выполняли во время набора в исследование, в день первого введения препарата, через 1,3,6,9,12 мес от начала лечения, а далее каждые 6 мес.

Препараты, использованные в исследовании:

1. **Инфликсимаб** – химерные мышино-человеческие IgG_1 моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа и фрагмента молекулы IgG_1 человека.

Схема терапии инфликсимабом

Инфликсимаб назначался по стандартной схеме 0-ая, 2-ая, 6-ая недели и далее каждые 8 недель. Средняя доза инфликсимаба составила 7,06 (5;8,7) мг/кг (минимум 3,0 мг/кг, максимум 12 мг/мг). При повторных инфузиях доза препарата достоверно не отличалась от первоначальной.

Каждый флакон препарата (100 мг) разводился в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Препарат вводился внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин с использованием инфузионной системы, имеющей апирогенный фильтр, обладающий низкой белковосвязывающей активностью. Перед введением инфликсимаба глюкокортикоиды не применялись. Введение ГК проводилось только при развитии трансфузионных реакций.

Терапия инфликсимабом проводилась 232 пациентам.

2. **Адалимумаб** – рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНОα и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНОα.

Схема терапии адалимумабом

Препарат вводился в дозе 40 мг (1 шприц) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения.

Терапия адалимумабом проводилась 215 пациентам.

3. **Этанерцепт** – гибридная димерная белковая молекула, состоящая из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc фрагментом (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1.

Схема терапии этанерцептом

Доза препарата определялась из расчета 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводился 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями. Во время всего исследования доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов. Терапия этанерцептом проводилась 198 пациентам.

4. **Метотрексат** - антагонист фолиевой кислоты, относится к группе иммунодепрессантов. Конкурентно ингибирует фермент

дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных).

Схема терапии метотрексатом

Препарат вводился подкожно или внутримышечно в дозе 5-25 мг/м^2 поверхности тела в неделю (минимум 5 мг/нед, максимум 60 мг/нед). Терапия метотрексатом проводилась у 200 пациентов с ЮИА, составивших группу сравнения. Помимо этого метотрексат являлся фоновым препаратом у большинства больных, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере в пакете программ Statistica 6.0. (StatSoftInc.,Tulsa,Ok,USA). Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й процентиль), а также 25-й и 75-й процентили (нижний и верхний квартиль), а также доворительный интервал. Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводился методом Friedman ANOVA and Kendalls concordance. Полученные результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Из методов параметрической статистики использовался расчет средних величин (M), средней ошибки средней арифметической (м), отклонения от среднеарифметической (σ) и критерия достоверности разницы средних величин (t) и χ^2. Результаты считались достоверными при значении $p< 0,05$.

Также использовались метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет производился при помощи логистической регрессии. Далее, для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из

основной группы был подобран пациент из контрольной группы у которого был аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществлялся на основе алгоритма "жадного парообразования" (greedy matching" реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США). Ширина интервала для подбора пар (caliper) была установлена на уровне 0,15 стандартного отклонения индекса соответствия, как дающая наилучшее соотношение между числом пар и сопоставимостью пациентов внутри пар по измеренным параметрам. После подбора пар анализ выполнялся аналогично стандартным подходам анализа данных связанных совокупностей, для количественных показателей вычислялись различия в показателях между членом пары из основной группы и группы контроля и полученные величины использовались в анализе. Предполагалось, что если различий между группами нет, средние разности будут близки к нулю, и их отклонения от нуля будут с высокой степенью вероятность объясняться только случайными колебаниями, что можно было проверить с помощью стандартных статистических методов, таких как одновыборочный t-тест или одновыборочный тест Вилкоксона. Поскольку в данном исследовании распределение разностей часто отклонялось от нормального, использовался тест Вилкоксона. Для стратифицированного анализа пациенты объединялись в группы на основе индекса соответствия: всех пациентов без учета принадлежности к группам сортировали по значению индекса соответствия, а затем делили на пять равных групп (квинтилей). Предполагается, что пациенты внутри одной группы имеют сходные значения индекса соответствия и, соответственно, исходные, до включения в исследование, показатели активности заболевания и других важных для анализа параметров. Стратифицированный анализ предполагал сравнение изучаемых параметров внутри подгрупп, образованных стратификцией с использованием стандартных статистических тестов, предполагающих наличие несвязанных совокупностей, но имеющих различную степень гомогенности (за счет стратифицирующей

(блокирующей) переменной). Соответственно, значения параметров основной и контрольной групп сравнивались внутри каждой страты. Суммарный анализ выполнялся с использованием стандартных методов, таких как дисперсионный анализ. Если группы оказывались исходно сильно различающимися, в некоторых стратах могло быть крайне малое количество наблюдений из основной или контрольной группы. В таком случае данная страта исключалась из анализа, как не информативная.

ГЛАВА III. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

1. Провести сравнительную оценку влияния инфликсимаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Изучить влияние инфликсимаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на функциональную способность, состояние здоровья и самочувствие пациентов с ЮИА без системных проявлений.
3. Провести сравнительный анализ эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у больных ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи).
4. Проанализировать частоту, сроки развития и длительность ремиссии ЮИА без системных проявлений в условиях лечения инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед.
5. Оценить выживаемость и безопасность терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

3.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в таблицах 1 и 2.

На этом этапе в исследование было включено 432 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную (n=232) и группу сравнения (n=200) (табл.1). Пациенты основной группы получали инфликсимаб, группы сравнения – метотрексат.

Все пациенты соответствовали критериям включения и не отвечали ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

- пациенты в возрасте до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая «активное» хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание;
- наличие >1 опухшего сустава и/или >1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес; или наличие активного увеита;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов – реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;

— нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
— социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
— неспособность пациента или его родителей воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. По демографическим характеристикам группы были сопоставимы друг с другом (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Инфликсимаб n=232	Группа сравнения Метотрексат n=200	p-value
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	144 (62%) 88 (38%)	120 (60%) 80 (40%)	
Возраст, годы	10,43 (4,32) 9,8 (7;14) (3;17,5)	7,53 (4,62) 6,1 (3,5;11,15) (0,6;17)	<0,0001
Возраст дебюта болезни	5,03 (3,89) 3,4 (2; 7,3) (0,5;16)	4,87 (4,02) 3 (2;7,125) (0,5;16)	0,56472
Длительность заболевания, годы	5,56 (3,74) 4,1 (2;7,75) (0,4;15)	2,93 (3,15) 1,7 (0,7;4,45) (0,25;15)	<0,0001

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 10 и 7,5 лет, длительность болезни – 5,5 и 2,9 лет в обеих группах, соответственно. Большинство детей заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет) – 144/232 (62%) и 126/200 (63%) в основной группе и группе сравнения, соответственно. В возрасте от 5 до 10 лет заболевание дебютировало у 51/232 (22%) и 34/200 (17%), от 10-ти до 16 лет – у 37/232 (16%) и 40/200 (20%) пациентов в обеих группах, соответственно (табл. 1).

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR (см. материалы

и методы). У большинства пациентов обеих групп (79% и 87%, соответственно) был диагностирован олиго- и полиартикулярный ЮИА, у 49/232 (21%) и 26/200 (13%) больных – энтезитный артрит (табл. 2).

На момент начала терапии у всех пациентов основной и группы сравнения выявлялся активный суставной синдром (4 (2;8,7); 4 (2;6), p=0,0562) (табл. 2).

По большинству клинических показателей пациенты обеих групп были сопоставимы друг с другом. Достоверная разница между группами отмечалась по двум параметрам. В основной группе длительность утренней скованности и балл оценки пациентом и его родителями общего самочувствия были достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,0001, p=0,0078) (табл. 2).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 162/232 (70%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ – у 160/232 (69%) и у 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 2). Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ были сопоставимы у больных обеих групп (p=0,7622и p=0,8385), соответственно (табл. 2).

По данным специального вопросника CHAQ выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,6) наблюдалась у 74/232 (33%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 128/232 (55%) и 102/200 (51%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Инфликсимаб n=232	Группа сравнения Метотрексат n=200	p-value
Диагноз N(%): Олигоартикулярный ЮИА Полиартикулярный ЮИА Энтезитный ЮИА	 70 (30%) 113 (49%) 49 (21%)	 87 (43,5%) 87 (43,5%) 26 (13%)	
Число болезненных суставов Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	 7,59 (8,22) 4,8 (2;9,7) (1;41)	 6,74 (6,28) 4,5 (2;8,25) (1;30)	0,2674
Число припухших суставов	6,15 (7,21) 4 (2;7,5) (1;32)	5,67 (5,65) 4 (2;6,25) (1;30)	0,4425
Число суставов с активным артритом	7,28 (7,64) 4 (2;8,7) (0;38)	5,69 (5,71) 4 (2;6) (1;30)	0,0562
Число суставов с нарушением функции	7,36 (8,59) 4 (2;10) (0; 43)	6,87 (6,25) 5 (2;9) (1;30)	0,3189
Длительность утренней скованности (мин.)	90,5 (120,34) 60 (20;120) (0;600)	56,31 (48,53) 45 (20;60) (0;180)	<0,0001
Оценка пациентом или его родителями общего самочувствия по ВАШ (баллы)	70,37 (19,62) 69 (59;80) (7;100)	66,85 (18,92) 68 (50;80) (23;100)	0,0078
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	62,63 (18,39) 59,9 (50;75) (10;100)	61,74 (20,43) 60 (46;80) (15;100)	0,8353
Функциональная способность по CHAQ (баллы)	1,11 (0,87) 1 (0,5;1,5) (0;3)	1,11 (0,85) 1 (0,3;1,5) (0;3)	0,3826
СОЭ (мм/ч, норма до 15 мм/ч)	31,27 (21,45) 23 (10;42) (2;90)	29,06 (20,81) 26 (10;45) (2;75)	0,7622
СРБ (мг/л, норма до 5 мг/л)	17,29 (30,30) 6,39 (1,5;18) (0;180)	17,31 (28,70) 7,89 (1,38;15,25) (0;125)	0,8385

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей было достоверно хуже в основной группе, чем в группе сравнения (69 (59,80)и 68

(50;80) баллов, соответственно, p=0,0078). По оценке врача активность болезни у больных обеих групп значимо не отличалась и соответствовала средней и высокой степени (59,9 (50;75) и 60 (46;80) балла в основной и группе сравнения, p=0,8353). Необходимо отметить, что в обеих группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (табл. 2).

Таким образом, до начала лечения инфликсимабом и метотрексатом у всех детей с ЮИА отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов или их родителей и врача (табл. 2).

Характеристика предшествующей терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений до начала терапии

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 3).

В связи с тяжелым течением заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 77/232 (33%) и 32/200 (16%) детям основной и группы сравнения, соответственно, был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,1 до 2 мг/кг массы тела в сут.; внутрисуставные инъекции ГК с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 109/232 (47%) и 88/200 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение – 19/232 (8,2%) и 6/200 (3%) больным обеих групп, соответственно (табл. 3).

Все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: метотрексат – 211/232 (91%), циклоспорин – 101/232 (44%), лефлуномид – 18/232 (7,8%), гидроксихлорохин – 40/232 (17%),

сульфасалазин – 89/232 (38%), циклофосфамид – 8/232 (3,4%), азатиоприн – 4/232 (1,7%) больных (табл. 3).

Таблица 3. Предшествующая терапия у пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

Препарат Доза препарата Me (25%;75%)	Основная группа Инфликсимаб n=232	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	77 (33%) 1 (0,5;1)	32 (16%) 0,3 (0,2;0,7)
Пульс-терапия метилпреднизолоном (мг/кг на введение)	19 (8,2%) 12,5 (10;15)	6 (3%) 15 (7;15)
Внутрисуставное введение ГК	109 (47%)	88 (44%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	232 (100%)	200 (100%)
Метотрексат (мг/м^2/нед)	211 (91%) 15 (15;20)	0
Циклоспорин (мг/кг/сут)	101 (44%) 4,2 (4;4,6)	6 (3%) 4 (4;4,5)
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	89 (38%) 36 (33;38)	30 (15%) 35 (32;38)
Лефлуномид, мг/сут	18 (7,8%) 20 (10;20)	0
Циклофосфамид мг/кг/сут	8 (3,4%) 15	1 (0,5%) 15
Гидроксихлорохин мг/сут	40 (17%) 6 (5,2;6,5)	0
Азатиоприн мг/кг/сут	4 (1,7%) 1,8 (1,5;2)	0

В группе сравнения у 163/200 (81,5%) пациентов метотрексат был первым иммунодепрессантом, у 37/200 (18,5%) – вторым или третьим; 6/200 (3%) пациентов получали циклоспорин, 30/200 (15%) – сульфасалазин, 1/200 (0,5%) – циклофосфамид (табл. 3).

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,1 (1,8;6,4) и 1,5 (0,6;4) лет в основной группе и группе сравнения, соответственно ($p<0,0001$).

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 5. Инфликсимаб назначался на фоне лечения иммунодепрессантами у 220/232 (94,8%): метотрексатом – у 196/232 (84,5%), комбинацией метотрексата с циклоспорином – у 9/232 (3,9%), сульфасалазином – у 27/232 (11,6%) больных. Преднизолон per os получали 23/232 (9,9%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент включения в исследование

Препарат Доза препарата Me (25%;75%)	Основная группа Инфликсимаб n=232	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	23 (9,9%) 0,2 (0,05;0,35)	18 (9%) 0,2 (0,1;0,4)
Нестероидные противовоспалительные препараты	154 (66%)	183 (91,5%)
Метотрексат Доза препарата (мг/м^2/нед)	196 (84,5%) 15 (15;20)	-
Циклоспорин Доза препарата (мг/кг/сут)	9 (3,9%) 4 (4;4,5)	0
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	27 (11,6%) 34 (33;38)	0

Схема введения препаратов

Инфликсимаб назначался по стандартной схеме 0-ая, 2-ая, 6-ая недели и далее каждые 8 недель. Средняя доза инфликсимаба составила 7,06 (5;8,7) мг/кг (минимум 3,0 мг/кг, максимум 12 мг/мг). При повторных инфузиях доза препарата достоверно не отличалась от первоначальной.

Всем детям основной группы проведено не менее 3-х инфузий инфликсимаба. В течение 6 месяцев наблюдались 194 пациента, 1 года – 167, 2-х лет – 120, 3-х лет – 31, 4-х лет – 15, 5-ти лет – 12, 6-ти лет – 9 детей.

Средняя длительность наблюдения составила 1,7 (0,8;2,4) лет (максимальная – 6 лет, минимальная – 6 недель). Из исследования было исключено 200/232 (85,7%) пациентов; 3 ребенка не достигли промежуточной точки 6 месяцев,

11 – точки 1 год, 17 – точки 2 года, 21 – точки 3 года, 22 – точки 4 года, 23 – точки 5 лет.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15;20) мг/м^2/нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3-х месяцев. В течение 6 месяцев наблюдались 150 пациентов, 1 года – 122, 2-х лет – 112, 3-х лет – 107, 4-х лет – 100, 5-ти лет – 98 детей. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (0,6;5) лет (максимальная – 5 лет, минимальная – 3 месяца). Из исследования было исключено 102/200 (51%) пациентов.

Эффект терапии инфликсимабом и метотрексатом оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1, 3, 6, 9 месяцев, 1 год, далее 1 раз в год.

3.2. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 месяц

До начала исследования в основной группе длительность утренней скованности была достоверно выше, чем в группе сравнения, по другим показателям группы не отличались друг от друга (табл. 2).

Через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба число болезненных, припухших суставов, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции в основной группе достоверно уменьшилось как по сравнению с фоновым значением, так и в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения (0 (0;1) и 4 (2;7), $p<0,0001$; 2 (0;4) и 4 (2;7), $p=0,0001$; 2 (0;4) и 4 (2;7), $p=0,0034$; 3 (0,25;6) и 6 (3;9), $p=0,0154$) (табл. 5,6,7,8). В целом, число болезных суставов уменьшилось в 2 раз, число припухших и суставов с активным артритом – в 1,5 раза, число суставов с нарушением функции – в 1,3 раза. Длительность утренней скованности сократилась в 6 раза (M (SD) 90,5 (120,34) и 15,05 (40,52) – фон и через 1 мес, соответственно, $p<0,0001$) и стала значимо меньше, чем у детей, получавших

метотрексат (табл. 9). У 92/232 (40%) пациентов полностью купировалась боль в суставах, у 48/232 (21%) – не определялись суставы с активным артритом.

У детей, лечившихся метотрексатом, на этом сроке наблюдения достоверной динамики клинических показателей активности болезни не отмечалось (табл. 5,6,7,8,9).

Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения также была не равнозначна. До начала лечения показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, получавших инфликсимаб и метотрексат, не отличались (Me (25%;75%) СОЭ – 23 (10;42) и 26 (10;45) мм/час; СРБ – 6,39 (1,5;18) и 7,9 (1,4;15) мг/л) (табл. 10,11).

Через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба показатель СОЭ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (Me (25%;75%): 23 (10;42) и 9 (6;16,51), $p<0,0001$ – до и через 1 мес терапии инфликсимабом), так и по сравнению с показателями группы сравнения (M (SD) 9 (6;16,51) и 18,29 (17,11) через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно, $p<0,0001$) и стал соответствовать референтным значениям у 97/232 (42%) больных (табл. 10).

Показатель сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся инфликсимабом, также достоверно снизился как по сравнению с исходным значением (6,39 (1,5;18) и 0,62 (0;4,01) – до и через 1 мес терапии инфликсимабом, $p<0,0001$), так и с показателем группы сравнения (0,62 (0;4,01) и 7,95 (1,88;18,99), $p<0,0001$) и стал соответствовать норме у 105/232 (45%) пациентов. В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, достоверной динамики лабораторных показателей не было (табл. 11).

Лабораторные показатели нормализовались у 97/232 (42%) и 30/200 (15%) больных основной и группы сравнения, соответственно.

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. До включения в исследование у всех больных отмечалась функциональная недостаточность по индексу CHAQ (1 (0,5;1,5); 1 (0,3;1,5) баллов в основной группе и группе сравнения, соответственно). Достоверной разницы между группами не было. Выраженная функциональная недостаточность была зарегистрирована у 74/232 (33%) и 46/200 (23%), умеренная – у 128/232 (55%) и 102/200 (51%) пациентов обеих групп (табл. 12).

Через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (1 (0,5;1,75); 0,25 (0;0,75) балла, соответственно; $p<0,0001$), так и по сравнению с показателем группы сравнения (0,25 (0;0,75); 1,2 (0,3;1,97) баллов, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 8). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этого показателя не было (табл. 12).

Полная функциональная активность регистрировалась у 79/232 (34%) и 6/200 (3%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через месяц терапии в основной группе уменьшилось в 2 раза, и составило 35/232 (15%) (до начала лечения 74/232 (33%)).

Аналогичная закономерность наблюдалась и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ.

Через 1 месяц после первой инъекции инфликсимаба балл оценки состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ достоверно снизился по сравнению с исходными значениями (Me (25%;75%): 69 (59;88,5); 59,9 (50;75) и 26 (10;39); 30 (9;40) баллов по мнению пациента и врача до и через 1 мес, соответственно) и аналогичными показателями в группе сравнения (68 (50;80) и 60 (46;80); 68 (50;80) и 61,5 (46;80) баллов,

соответственно) (p<0,0001) (табл. 13,14). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этих показателей не было.

3.3. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 месяца

Через 3 месяца клинические показатели активности заболевания у больных, лечившихся инфликсимабом, были по-прежнему достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся инфликсимабом. У больных основной группы медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стала равна 0 (Me (25%;75%): 0 (0;0), 0 (0;2), 0 (0;2), соответственно) (табл. 5,6,8). Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза (табл. 7). Утренняя скованность купировалась у 190/232 (82%), суставной синдром – у 132/232 (57%) пациентов. У 95/232 (41%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита, 5/232 (2%) - полиартрита.

У пациентов, получавших метотрексат, значимой динамики клинических показателей активности болезни через 3 месяца не было. Однако отмечена тенденция к уменьшению числа болезненных суставов (M (SD) 6,74 (6,28); 5,08 (4,94) до и через 3 мес), припухших суставов (5,67 (5,65); 4,82 (5,02)) и суставов с нарушением функции (6,87 (6,25); 5,58 (5,31)) (табл. 5,6,7).

У больных основной группы лабораторные параметры продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 199/232 (85,8%) и у 141/214 (65,8%) пациентов, соответственно.

В группе сравнения показатель СОЭ нормализовался у 90/200 (45%) пациентов. Однако медиана значения СОЭ по-прежнему была достоверно выше, чем в основной группе (p<0,0001) (табл. 10). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших

метотрексат, не отмечалось, и он был также значимо выше, чем в основной группе (0 (0;3) и 5 (0,13;13,7), соответственно, p<0,0001). Показатель концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовался у 58/200 (29%) пациентов (табл. 11).

К 3-у месяцу индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся инфликсимабом, продолжал снижаться (1 (0,5;1,5) и 0 (0;0,13) баллов до и через 3 мес терапии инфликсимабом, p<0,0001) и был достоверно ниже, чем в группе сравнения (0 (0;0,13), 0,94 (0,13;1,85) баллов, p<0,0001, соответственно) (табл. 12). У пациентов, получавших метотрексат, динамики этого показателя не было (1 (0,3;1,5) и 0,94 (0,13;1,85) баллов до и через 6 нед, p=0,0952) (табл. 12).

У 108/232 (47%) пациентов, лечившихся ингибитором ФНОα, функциональная способность полностью восстановилась; у детей, получавших метотрексат, функциональные нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженная функциональная недостаточность регистрировалась у 17/232 (5%) и 55/200 (28%), умеренная или минимальная – у 107/232 (46%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значимо снизилась (59,9 (50;75) и 9,5 (0;23,75) баллов – до и через 3 месяца, p<0,0001) и не превышала 5 баллов у 98/232 (42%) больных; а состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось (69 (59;88,5) и 11 (0;23) баллов – до и через 3 мес, p<0,0001) (табл. 13,14).

В группе сравнения показатели активности болезни и состояния здоровья по мнению врача и родителей достоверно не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе (12 (0;27) и 9,5 (0;23,75) баллов – в основной группе; 55,5 (41;67) и 65 (50;80) баллов – в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 13,14).

3.4. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность инфликсимаба оценивалась у 194/232 (83,6%) и 150/200 (75%) детей основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 35/232 (15%) и 50/200 (25%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 3 детей из основной группы не достигли промежуточной точки 6 месяцев.

В основной группе медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции соответствовала 0 (табл. 5,6,7,8).

В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Медиана числа припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом также как и в основной группе стала равна 0, медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2,5 раза; длительность утренней скованности сократилась в 2 раза (табл. 5,6,7,8). Разница между группами по этим показателям через 6 месяцев наблюдения нивелировалась (табл. 5,6,7,8).

Суставной синдром купировался у 142/194 (73%) и 79/150 (53%) пациентов, утренняя скованность – у 179/194 (92%) и 55/150 (37%), объем движений в суставах полностью восстановился у 110/194 (57%) и 36/150 (24%) больных основной и группы сравнения, соответственно.

Медианы показателей СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах (5 (3;9) и 0 (0;1,35) – в основной группе; 10 (4;18) и 4,99 (0;12) – в группе сравнения). Вместе с тем показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся инфликсимабом, были

достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (СОЭ 5 (3;9) и 10 (4;18)), p<0,0001; СРБ (0 (0;1,35) и 4,99 (0;12), p<0,0001) (табл. 10,11).
Лабораторные показатели нормализовались у 149/194 (77%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.
Через 6 месяцев у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться (1 (0,5;1,5) до и 0 (0;0,25) баллов через 6 мес, p<0,0001); у пациентов, получавших метотрексат, динамика этого показателя стала достоверной (1 (1,3;1,5) до и 0,3 (0;1,3) балла через 6 мес, p<0,0001) (табл. 12). У больных, лечившихся ингибитором ФНОα, индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значимо ниже, чем в группе сравнения (0 (0;0,25) и 0,3 (0;1,3) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 12).

Полная функциональная активность по вопроснику CHAQ регистрировалась у 116/194 (60%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность – у 70/194 (36%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность – у 8/194 (4%) и 18/150 (12%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе (59,9 (50;75); 5 (0;18) баллов до и через 6 мес, p<0,0001) и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения (60 (46;80) и 23 (12;38) балла до и через 6 мес, соответственно, p<0,0001) (табл. 14). Однако, этот показатель у пациентов, лечившихся инфликсимабом, был достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (5 (0;18); 23 (12;38) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 14).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей также улучшалось в обеих группах (69 (59;88,5); 2 (0;13,2) баллов – до и через 6 мес в основной группе, p<0,0001; 68 (50;80); 32 (21;46) балла – до и через 6 мес в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 13). Но пациенты, лечившиеся инфликсимабом, оценивали свое состояние здоровья и

самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (2 (0;13,2); 32 (21;46) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 13).

3.6. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 год

В течение года наблюдались 167/232 (72%) и 122/200 (61%) детей в основной и группе сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 19/232 (8,2%) и 28/200 (14%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 11 детей основной группы не достигли промежуточной точки 1 год.

Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 134/167 (80%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах – у 102/167 (61%) и 40/122 (33%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 7). У 27/167 (16%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 6/157 (4%) и 6/122 (4,9%) – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 151/167 (90%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 10/167 (6%) и 39/150 (26%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 15/167 (9%) и 48/150 (32%) пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у наблюдавшихся пациентов достоверно не отличался (0 (0;0,13) и 0 (0;0,4)) (табл. 12). У 8/167 (4,8%) и 45/122 (37%) больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе (59,9 (50;75); 3 (0;9) до и через 1 год, p<0,0001) и в группе

сравнения (60 (46;80) и 1,5 (0;23) до и через 1 год, соответственно, p<0,0001) (табл. 14). Этот показатель был достоверно ниже у пациентов, лечившихся инфликсимабом, чем у больных, получавших метотрексат (3 (0;9) и 1,5 (0;23), соответственно, p=0,0003) (табл. 14).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей улучшалось в обеих группах (69 (59;88,5); 5 (0;10) – до и через 1 год в основной группе, p<0,0001; 68 (50;80); 23 (5;34) – до и через 1 год в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 13). Но пациенты, лечившиеся инфликсимабом, оценивали свое состояние и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (5 (0;10); 23 (5;34), соответственно, p<0,0001) (табл. 13).

3.7. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 2 года

Через 2 года в исследовании остались 120/232 (51,7%) и 112/200 (56%) больных из основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 41/232 (17,7%) и 10/200 (5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 17 детей основной группы не достигли промежуточной точки 2 года.

Ремиссия суставного синдрома сохранялась у 89/120 (74%) и у 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 27/120 (23%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита – у 4/120 (3%) и 6/112 (5,3%) больных из обеих групп (число суставов с активным артритом составило 0 (0;0) в основной группе, 0(0;2) – в группе сравнения). Достоверной разницы

между группами не было (p=0,8523) (табл. 8). У 79/120 (66%) и у 87/112 (78%) пациентов из обеих групп не было суставов с ограничением движений.

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах. Но были достоверно ниже у пациентов, лечившихся инфликсимабом, чем у больных, получавших метотрексат: СОЭ – 6 (3;10); 11 (3;25,75), p<0,0001, СРБ – 0 (0;0) и 0,45 (0;11) в основной и группе сравнения, соответственно (табл. 10,11). Нормальные лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) регистрировались у 106/120 (88%) и 79/112 (70,5%) детей основной и группы сравнения, соответственно.

Функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 82/120 (68%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп (индекс CHAQ 0 (0;0,25); 0 (0;0,3) в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,0656) (табл. 12).

У 10/120 (8%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 20/120 (17%) и 19/112 (17%) – минимальная функциональная недостаточность (CHAQ от 0,14 до 0,63). У 4/120 (3%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось у пациентов обеих групп, и разница между группами стала недостоверной (5 (0;17,25), 5 (0;24,75), p=0,0537) (табл. 13). По мнению врача активность болезни по ВАШ в обеих группах была низкая, медиана соответствовала 0 (табл. 14).

3.8. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 года

В течение 3-х лет исследование продолжили 31/232 (13%) и 107/200 (53,5%) основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были

исключены 85/232 (36,6%) и 5/200 (2,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 21 детей основной группы не достигли промежуточной точки 3 года.

Через 3 года ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 26/31 (84%) и 79/107 (74%), полное восстановление функции в суставах – у 24/31 (77%) и 40/107 (38%) пациентов обеих групп, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 5/31 (16%) и 28/107 (26%) пациентов из основной и группы сравнения.

У 26/31 (84%) и 89/107 (83%) больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям. В группе сравнения показатель СОЭ выше 15 мм/час регистрировался у 17/107 (16%) пациентов, повышение сывороточной концентрации СРБ – у 16/107 (15%) больных. Достоверной разницы между группами не было (p=0,0535; p=0,0828) (табл. 10,11).

Через 3 года у 24/31 (78%) и 77/107 (72%) пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно; функциональный статус по вопроснику CHAQ был не нарушен или минимально снижен; у 7/31 (22%) и 20/107 (18,7%) детей обеих групп регистрировалась умеренная, а у 10/107 (9,3%) пациентов группы сравнения – выраженная функциональная недостаточность.

Активность болезни по мнению врача и общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем по ВАШ оценивались как хорошее у 23/31 (74%) и 75/107 (70%) больных первой и второй группы, соответственно. Медиана показателей в обеих группах была равна 0 (табл. 13,14). Достоверной разницы между группами не было.

3.9. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 4 года

В течение 4-х лет наблюдались 15/232 (7%) детей в основной группе и 100/200 (50%) пациентов в группе сравнения. Из исследования были исключены 15/232 (7%) и 7/200 (3,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 22 детей основной группы не достигли промежуточной точки 4 года.

Через 4 года ремиссия суставного синдрома наблюдалась у 13/15 и 79/100 (79%); полный объем движений в суставах – у 12/15 и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. У 2/15 и 21/100 (21%) пациента основной и группы сравнения через 4 года суставной синдром продолжал рецидивировать.

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 3/15 пациентов основной группы. В группе сравнения ускорение СОЭ наблюдалось у 8/100 (8%), повышение сывороточной концентрации СРБ – у 16/100 (16%) пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 39 и 55 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – 57,19 и 53 мг/л у пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно (табл. 10,11).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ у 12/15 больных основной группы была не нарушена, у 2/15 – нарушена умеренно, у 1 ребенка – минимально. У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс CHAQ был равен 0, у 13/100 (13%) – выше 1 балла (что свидетельствовало об умеренной и выраженной функциональной недостаточности); у 17/100 (17%) индекс CHAQ находился в пределах 0,14-0,63, что соответствовало минимальным функциональным нарушениям.

Хорошее общее самочувствие по оценке пациента или его родителя по ВАШ регистрировалась у 10/15 и 75/100 (75%) больных основной и группы сравнения (Me 0 (0;15); 0 (0;3), соответственно) (табл. 13). По мнению врача ремиссия болезни (менее 5 баллов) отмечалась у 11/15 и 77/100 (77%) пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно (табл. 14). Активность болезни сохранялась у 4/15 и 23/100 (23%) больных основной и группы сравнения.

3.10. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 5 лет

Через 5 лет эффективность инфликсимаба оценивалась у 12/232 (5,2%) детей, метотрексата – у 98/200 (49%) больных; 2/232 (0,9%) и 2/200 (1%) больных основной и группы сравнения были исключены из исследования (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 23 ребенка основной группы не достигли промежуточной точки 5 лет.

Медианы показателей числа болезненных, припухших, суставов с активным артритом соответствовали 0 в обеих группах; числа суставов с нарушением функции – 1 (0;2) в основной группе, 0 (0;0) – в группе сравнения (табл. 5,6,7,8). Суставной синдром купировался у 6/12 и 79/98 (81%) больных, объем движений в суставах полностью восстановился у 7/12 и 41/98 (42%) детей, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.

Повышение СОЭ отмечалось у 4/12 и 12/98 (12%) больных (max 40 и 55 мм/ч); сывороточной концентрации СРБ – у 2/12 пациентов основной группы (max 28,02 мг/л) и 19/98 (19%) детей группы сравнения (max 53 мг/л) (табл. 10,11).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ не была нарушена у 8/12 больных основной группы и у 69/98 (70%) пациентов группы сравнения. У

4/12 и 7/98 (7%) детей, получавших инфликсимаб и метотрексат, индекс CHAQ соответствовал минимальным функциональным нарушениям (0,14-0,63). Выраженная функциональная недостаточность (CHAQ >1,6) была зафиксирована у 8/98 (8%) больных группы сравнения.

Через 5 лет наблюдения медиана показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ оставалась равной 0 в обеих группах (табл. 13). Ремиссия болезни по мнению врача отмечалась у 6/12 и 80/98 (82%) пациентов основной и группы сравнения.

3.11. Оценка эффективности терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6 лет

Через 6 лет эффективность терапии оценивалась у 9/232 (4%) и 75/200 (37,5%) детей, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом; 3/232 (1,1%) и 11/200 (5,5%) больных основной и группы сравнения были исключены из исследования (причины см. раздел «Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с суставными вариантами ЮИА»).

Ремиссии суставного синдрома сохранялась у 8/9 и 69/75 (92%), нарушение функции в суставах – у 1/9 и 34/75 (45%) пациентов основной и группы сравнения.

Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) соответствовали референтным значениям у всех детей основной группы (n=9) и у 56/75 (77%) пациентов группы сравнения.

Повышение показателя СОЭ более 20 мм/час сохранялось у 12/75 (16%), сывороточного уровня СРБ – у 19/75 (25%) больных, лечившихся метотрексатом.

Через 6 лет функциональная активность по вопроснику CHAQ не была ограничена у 8/9 и 70/75 (93%) пациентов обеих групп. У 3/75 (4%)

пациентов, лечившихся метотрексатом, индекс CHAQ был выше 1 балла, из них у 1 пациента этот показатель был равен 2,4 балла.

Хорошее самочувствие по мнению пациента или родителя отмечалось у 8/9 и 60/75 (80%) детей из основной и группы сравнения, соответственно. По мнению врача болезнь находилась в стадии ремиссии у всех детей, лечившихся инфликсимабом, (n=9) и у 68/75 (91%) – метотрексатом.

Таблица 5. Динамика числа болезненных суставов у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом (группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (группа 2)

Время	Группы	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p
0	Группа 1	232	7,59	8,22	1,00	2,00	4,8	9,70	41,00	0,2674
	Группа 2	200	6,74	6,28	1,00	2,00	4,50	8,25	30,00	
1 мес	Группа 1	232	1,42	3,29	0,00	0,00	0,00	1,00	26,00	<0,0001
	Группа 2	200	5,84	5,37	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
3 мес	Группа 1	232	1,02	3,36	0,00	0,00	0,00	0,00	23,00	<0,0001
	Группа 2	200	5,08	4,94	0,00	2,00	4,00	6,00	23,00	
6 мес	Группа 1	194	0,92	3,54	0,00	0,00	0,00	0,00	24,00	<0,0001
	Группа 2	150	2,25	3,13	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
1 год	Группа 1	167	0,56	3,03	0,00	0,00	0,00	0,00	27,00	0,0567
	Группа 2	122	1,21	1,86	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
2 года	Группа 1	120	0,50	1,65	0,00	0,00	0,00	0,00	14,00	0,0318
	Группа 2	112	0,96	1,70	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
3 года	Группа 1	31	0,49	1,05	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,0937
	Группа 2	107	0,53	0,97	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
4 года	Группа 1	15	0,37	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,0876
	Группа 2	100	0,38	0,79	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
5 лет	Группа 1	12	0,48	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	7,00	0,4257
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
6 лет	Группа 1	9	0,84	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	7,00	0,6526
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Таблица 6. Динамика числа припухших суставов у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	6,15	7,21	1,00	2,00	4,00	7,50	32,00	0,4425
	Группа 2	200	5,67	5,65	1,00	2,00	4,00	6,25	30,00	
1 мес	Группа 1	232	3,73	5,77	0,00	0,00	2,00	4,00	28,00	0,0001
	Группа 2	200	5,84	5,37	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
3 мес	Группа 1	232	1,50	3,94	0,00	0,00	0,00	2,00	28,00	<0,0001
	Группа 2	200	4,82	5,02	0,00	1,00	4,00	6,00	23,00	
6 мес	Группа 1	194	1,17	3,63	0,00	0,00	0,00	0,75	28,00	0,0039
	Группа 2	150	2,25	3,13	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
1 год	Группа 1	167	0,42	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	<0,0001
	Группа 2	122	1,21	1,86	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
2 года	Группа 1	120	0,19	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	<0,0001
	Группа 2	112	0,96	1,70	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
3 года	Группа 1	31	0,20	0,89	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,0431
	Группа 2	107	0,52	0,96	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
4 года	Группа 1	15	0,18	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2858
	Группа 2	100	0,39	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
5 лет	Группа 1	12	0,62	1,66	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,9165
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
6 лет	Группа 1	9	1,89	3,86	0,00	0,00	1,00	1,00	12,00	0,0286
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Таблица 7. Динамика числа суставов с ограничением функции у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	7,36	8,59	0,00	2,00	4,00	10,00	43,00	0,3189
	Группа 2	200	6,87	6,25	1,00	2,00	5,00	9,00	30,00	
1 мес	Группа 1	232	5,38	7,74	0,00	0,25	3,00	6,00	30,00	0,0154
	Группа 2	200	7,40	6,30	1,00	3,00	6,00	9,00	27,00	
3 мес	Группа 1	232	2,50	7,34	0,00	0,00	1,00	3,00	32,00	0,0015
	Группа 2	200	5,58	5,31	0,00	2,00	4,00	7,00	41,00	
6 мес	Группа 1	194	3,15	7,12	0,00	0,00	0,00	3,00	32,00	0,0678
	Группа 2	150	4,86	5,85	0,00	1,00	2,00	7,00	24,00	
1 год	Группа 1	167	2,55	6,53	0,00	0,00	0,00	2,00	32,00	0,6258
	Группа 2	122	2,52	2,83	0,00	0,00	2,00	4,00	12,00	
2 года	Группа 1	120	2,35	6,27	0,00	0,00	0,00	2,00	32,00	0,8523
	Группа 2	112	2,46	3,88	0,00	0,00	2,00	3,00	28,00	
3 года	Группа 1	31	2,45	8,25	0,00	0,00	0,00	2,00	32,00	0,6274
	Группа 2	107	1,51	1,66	0,00	0,00	2,00	2,00	7,00	
4 года	Группа 1	15	2,02	4,42	0,00	0,00	0,00	1,00	18,00	0,7265
	Группа 2	100	1,36	1,57	0,00	0,00	1,00	2,00	7,00	
5 лет	Группа 1	12	1,35	5,01	0,00	0,00	1,00	2,00	18,00	0,6743
	Группа 2	98	1,62	2,05	0,00	0,00	1,00	2,00	8,00	
6 лет	Группа 1	9	2,90	5,62	0,00	0,00	1,00	1,00	19,00	0,3426
	Группа 2	98	1,62	2,05	0,00	0,00	1,00	2,00	8,00	

Таблица 8. Динамика числа суставов с активным артритом у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	7,28	7,64	0,00	2,00	4,00	8,70	38,00	0,0562
	Группа 2	200	5,69	5,71	1,00	2,00	4,00	6,00	30,00	
1 мес	Группа 1	232	3,51	6,24	0,00	0,00	2,00	4,00	32,00	0,0034
	Группа 2	200	5,84	5,37	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
3 мес	Группа 1	232	1,62	4,13	0,00	0,00	0,00	2,00	32,00	<0,0001
	Группа 2	200	5,27	5,05	0,00	2,00	4,00	6,00	23,00	
6 мес	Группа 1	194	1,48	4,17	0,00	0,00	0,00	1,00	26,00	0,0418
	Группа 2	150	2,25	3,13	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
1 год	Группа 1	167	1,09	3,42	0,00	0,00	0,00	1,00	26,00	0,3345
	Группа 2	122	1,21	1,86	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
2 года	Группа 1	120	0,85	1,80	0,00	0,00	0,00	1,00	20,00	0,0563
	Группа 2	112	0,96	1,70	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
3 года	Группа 1	31	0,57	1,20	0,00	0,00	0,00	1,00	12,00	0,2562
	Группа 2	107	0,53	0,97	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
4 года	Группа 1	15	0,54	0,86	0,00	0,00	0,00	1,00	8,00	0,5638
	Группа 2	100	0,41	0,87	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	
5 лет	Группа 1	12	0,59	1,28	0,00	0,00	0,00	1,00	9,00	0,8258
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
6 лет	Группа 1	9	2,26	2,72	0,00	0,00	1,00	2,00	10,00	0,0162
	Группа 2	98	0,57	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Таблица 9. Динамика длительности утренней скованности у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (минуты)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	90,50	120,34	0,00	20,00	60,00	120,00	600,00	<0,0001
	Группа 2	200	56,31	48,53	0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
1 мес	Группа 1	232	15,05	40,52	0,00	0,00	0,00	15,00	200,00	<0,0001
	Группа 2	200	56,46	48,50	0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
3 мес	Группа 1	232	5,05	20,75	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	<0,0001
	Группа 2	200	53,67	47,72	0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
6 мес	Группа 1	194	3,75	30,53	0,00	0,00	0,00	0,00	180,00	<0,0001
	Группа 2	150	35,13	44,30	0,00	0,00	20,00	60,00	180,00	
1 год	Группа 1	167	2,12	10,39	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	<0,0001
	Группа 2	122	13,83	16,01	0,00	0,00	10,00	20,00	60,00	
2 года	Группа 1	120	5,75	10,54	0,00	0,00	0,00	5,00	900,00	0,0083
	Группа 2	112	10,27	14,33	0,00	0,00	2,50	15,00	90,00	
3 года	Группа 1	31	1,62	4,25	0,00	0,00	0,00	5,00	60,00	0,0062
	Группа 2	107	5,70	10,74	0,00	0,00	0,00	5,00	45,00	
4 года	Группа 1	15	3,42	3,35	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,0927
	Группа 2	100	3,35	7,35	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
5 лет	Группа 1	12	0,62	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,2718
	Группа 2	98	3,65	10,53	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	
6 лет	Группа 1	9	1,75	5,00	0,00	0,00	0,00	0,00	45,00	0,2617
	Группа 2	98	3,65	10,53	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	

Таблица 10. Динамика показателя СОЭ у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (мм/ч, норма 2-15)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	31,27	21,45	2,00	10,00	23,00	42,00	90,00	0,7622
	Группа 2	200	29,06	20,81	2,00	10,00	26,00	45,00	75,00	
1 мес	Группа 1	232	10,74	12,29	2,00	5,00	9,00	16,51	46,00	<0,0001
	Группа 2	200	18,29	17,11	2,00	6,00	11,00	23,00	70,00	
3 мес	Группа 1	232	8,46	7,26	2,00	5,00	6,00	13,00	35,00	<0,0001
	Группа 2	200	18,32	17,46	2,00	5,00	11,00	23,00	70,00	
6 мес	Группа 1	194	7,93	8,25	2,00	3,00	5,00	9,00	64,00	<0,0001
	Группа 2	150	16,05	17,47	2,00	4,00	10,00	18,00	70,00	
1 год	Группа 1	167	8,36	6,82	2,00	4,00	6,00	10,00	59,00	<0,0001
	Группа 2	122	17,61	15,95	2,00	3,00	13,00	28,00	55,00	
2 года	Группа 1	120	8,98	9,37	2,00	3,00	6,00	10,00	56,00	<0,0001
	Группа 2	112	16,72	15,95	2,00	3,00	11,00	25,75	55,00	
3 года	Группа 1	31	7,91	7,02	2,00	4,00	6,00	8,50	39,00	0,0235
	Группа 2	107	11,84	11,12	2,00	3,00	6,00	16,50	55,00	
4 года	Группа 1	15	10,25	9,26	2,00	4,00	6,00	14,00	39,00	0,6858
	Группа 2	100	9,46	10,21	2,00	3,00	5,00	13,00	55,00	
5 лет	Группа 1	12	11,42	9,19	2,00	3,00	7,00	15,00	40,00	0,5158
	Группа 2	98	10,76	10,99	2,00	3,00	5,50	16,00	55,00	
6 лет	Группа 1	9	10,61	6,24	2,00	4,00	10,00	18,00	14,00	0,6352
	Группа 2	98	10,76	10,99	2,00	3,00	5,50	16,00	55,00	

Таблица 11. Динамика показателя СРБ у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (мг/л, норма 0-5)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	17,29	30,30	0,00	1,50	6,39	18,00	180,00	0,8385
	Группа 2	200	17,31	28,70	0,00	1,38	7,89	15,25	125,00	
1 мес	Группа 1	232	3,91	9,26	0,00	0,00	0,62	4,01	90,00	<0,0001
	Группа 2	200	17,67	28,29	0,00	1,88	7,95	18,99	125,00	
3 мес	Группа 1	232	2,72	10,28	0,00	0,00	0,00	3,00	102,19	<0,0001
	Группа 2	200	11,13	19,41	0,00	0,13	5,00	13,70	98,00	
6 мес	Группа 1	194	1,30	10,38	0,00	0,00	0,00	1,35	167,00	<0,0001
	Группа 2	150	8,50	11,36	0,00	0,00	4,99	12,00	43,00	
1 год	Группа 1	167	1,54	5,37	0,00	0,00	0,00	1,00	37,00	<0,0001
	Группа 2	122	9,35	15,77	0,00	0,00	1,00	11,00	56,00	
2 года	Группа 1	120	5,19	5,43	0,00	0,00	0,00	0,00	31,90	<0,0001
	Группа 2	112	8,03	14,47	0,00	0,00	0,45	11,00	56,00	
3 года	Группа 1	31	4,12	3,45	0,00	0,00	0,00	0,90	27,20	0,0828
	Группа 2	107	2,77	5,35	0,00	0,00	0,10	4,00	38,00	
4 года	Группа 1	15	2,35	4,26	0,00	0,00	0,00	0,00	57,19	0,5536
	Группа 2	100	4,11	9,87	0,00	0,00	0,00	3,25	53,00	
5 лет	Группа 1	12	2,37	3,37	0,00	0,00	0,00	0,00	28,02	0,7615
	Группа 2	98	4,65	10,01	0,00	0,00	0,00	5,00	53,00	
6 лет	Группа 1	9	4,37	3,93	0,00	0,00	0,00	3,73	26,52	0,5364
	Группа 2	98	4,65	10,01	0,00	0,00	0,00	5,00	53,00	

Таблица 12. Динамика индекса функциональной способности с помощью вопросника CHAQ у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (баллы)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	1,11	0,87	0,00	0,50	1,00	1,50	3,00	0,3826
	Группа 2	200	1,11	0,85	0,00	0,30	1,00	1,50	3,00	
1 мес	Группа 1	232	0,35	0,67	0,00	0,00	0,25	0,75	2,00	<0,0001
	Группа 2	200	1,15	0,89	0,00	0,30	1,20	1,97	3,00	
3 мес	Группа 1	232	0,19	0,62	0,00	0,00	0,00	0,13	2,50	<0,0001
	Группа 2	200	0,98	0,86	0,00	0,13	0,94	1,85	3,00	
6 мес	Группа 1	194	0,12	0,62	0,00	0,00	0,00	0,25	2,50	<0,0001
	Группа 2	150	0,77	0,88	0,00	0,00	0,30	1,30	3,00	
1 год	Группа 1	167	0,13	0,63	0,00	0,00	0,00	0,13	2,00	<0,0001
	Группа 2	122	0,39	0,70	0,00	0,00	0,00	0,40	2,50	
2 года	Группа 1	120	0,25	0,48	0,00	0,00	0,00	0,25	1,75	0,0656
	Группа 2	112	0,35	0,67	0,00	0,00	0,00	0,30	2,50	
3 года	Группа 1	31	0,25	0,53	0,00	0,00	0,00	0,13	2,00	0,2642
	Группа 2	107	0,30	0,63	0,00	0,00	0,00	0,20	2,50	
4 года	Группа 1	15	0,12	0,27	0,00	0,00	0,00	0,13	1,25	0,2451
	Группа 2	100	0,28	0,64	0,00	0,00	0,00	0,13	2,50	
5 лет	Группа 1	12	0,09	0,28	0,00	0,00	0,00	0,12	1,50	0,3627
	Группа 2	98	0,28	0,64	0,00	0,00	0,00	0,12	2,50	
6 лет	Группа 1	9	0,12	0,52	0,00	0,00	0,00	0,12	1,25	0,4536
	Группа 2	98	0,28	0,64	0,00	0,00	0,00	0,12	2,50	

Таблица 13. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	70,37	19,62	7,00	59,00	69,00	88,50	100,00	0,0078
	Группа 2	200	66,85	18,92	23,00	50,00	68,00	80,00	100,00	
1 мес	Группа 1	232	29,00	20,02	0,00	10,00	26,00	39,00	70,00	<0,0001
	Группа 2	200	66,33	19,46	23,00	50,00	68,00	80,00	100,00	
3 мес	Группа 1	232	13,70	17,27	0,00	0,00	11,00	23,00	84,00	<0,0001
	Группа 2	200	65,10	18,09	30,00	50,00	65,00	80,00	100,00	
6 мес	Группа 1	194	7,26	16,27	0,00	0,00	2,00	13,20	87,00	<0,0001
	Группа 2	150	33,81	20,58	0,00	21,00	32,00	45,75	87,00	
1 год	Группа 1	167	9,26	11,56	0,00	0,00	5,00	10,00	94,00	<0,0001
	Группа 2	122	23,85	21,81	0,00	5,00	23,00	34,00	78,00	
2 года	Группа 1	120	10,61	12,51	0,00	0,00	5,00	17,25	44,00	0,0537
	Группа 2	112	14,70	19,98	0,00	0,00	5,00	24,75	78,00	
3 года	Группа 1	31	8,37	10,27	0,00	0,00	0,00	6,67	65,00	0,0567
	Группа 2	107	6,35	10,90	0,00	0,00	0,00	13,00	51,00	
4 года	Группа 1	15	7,35	10,18	0,00	0,00	0,00	15,00	52,00	0,0625
	Группа 2	100	6,71	12,74	0,00	0,00	0,00	3,00	54,00	
5 лет	Группа 1	12	9,48	13,38	0,00	0,00	2,00	14,00	40,00	0,1463
	Группа 2	98	6,37	13,77	0,00	0,00	0,00	0,00	56,00	
6 лет	Группа 1	9	13,27	16,38	0,00	0,00	10,00	19,00	51,00	0,05639
	Группа 2	98	6,37	13,77	0,00	0,00	0,00	0,00	56,00	

Таблица 14. Динамика показателей активности болезни по мнению врача с помощью ВАШ у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (баллы)

Время	Группа	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
0	Группа 1	232	62,63	18,39	10,00	50,00	59,90	75,00	100,00	0,8353
	Группа 2	200	61,74	20,43	15,00	46,00	60,00	80,00	100,00	
1 мес	Группа 1	232	27,76	19,45	0,00	9,00	30,00	40,00	81,00	<0,0001
	Группа 2	200	61,58	20,59	12,00	46,00	61,50	80,00	100,00	
3 мес	Группа 1	232	14,39	16,20	0,00	0,00	9,50	23,75	89,00	<0,0001
	Группа 2	200	54,31	17,90	15,00	41,50	55,50	67,00	96,00	
6 мес	Группа 1	194	11,43	16,16	0,00	0,00	5,00	18,00	95,00	<0,0001
	Группа 2	150	25,82	20,03	0,00	12,00	23,00	37,25	76,00	
1 год	Группа 1	167	7,33	11,80	0,00	0,00	3,00	9,00	87,00	0,0003
	Группа 2	122	14,31	19,79	0,00	0,00	1,50	23,00	67,00	
2 года	Группа 1	120	6,50	9,60	0,00	0,00	0,00	10,00	39,00	0,2854
	Группа 2	112	8,40	15,86	0,00	0,00	0,00	11,25	67,00	
3 года	Группа 1	31	5,65	10,21	0,00	0,00	0,00	9,50	50,00	0,3291
	Группа 2	107	4,21	7,81	0,00	0,00	0,00	7,50	34,00	
4 года	Группа 1	15	6,41	11,80	0,00	0,00	0,00	9,00	39,00	0,3405
	Группа 2	100	4,16	8,42	0,00	0,00	0,00	0,00	34,00	
5 лет	Группа 1	12	7,62	11,84	0,00	0,00	0,00	13,00	34,00	0,2201
	Группа 2	98	4,16	9,15	0,00	0,00	0,00	0,00	35,00	
6 лет	Группа 1	9	12,33	15,66	0,00	0,00	10,00	14,00	45,00	0,0185
	Группа 2	98	4,16	9,15	0,00	0,00	0,00	0,00	35,00	

Примечание: в таблицах 5-14 Группа 1 – пациенты, получавшие инфликсимаб, Группа 2 – пациенты, получавшие метотрексат

3.12. Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Через 1 месяц критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 88/57/27% больных, лечившихся инфликсимабом, что было достоверно выше ($p<0,0001$), чем в группе пациентов, получавших метотрексат – 28/19/6% (рис. 1).

Через 3 месяца уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 в основной группе значимо нарос, составил 90/81/63% и по-прежнему был значимо выше ($p<0,0001$), чем в группе сравнения (37/23/7%) (рис. 1).

Через 6 месяцев у пациентов, получавших метотрексат, впервые наросла эффективность препарата, составила 63/57/47% по критериям АКРпеди

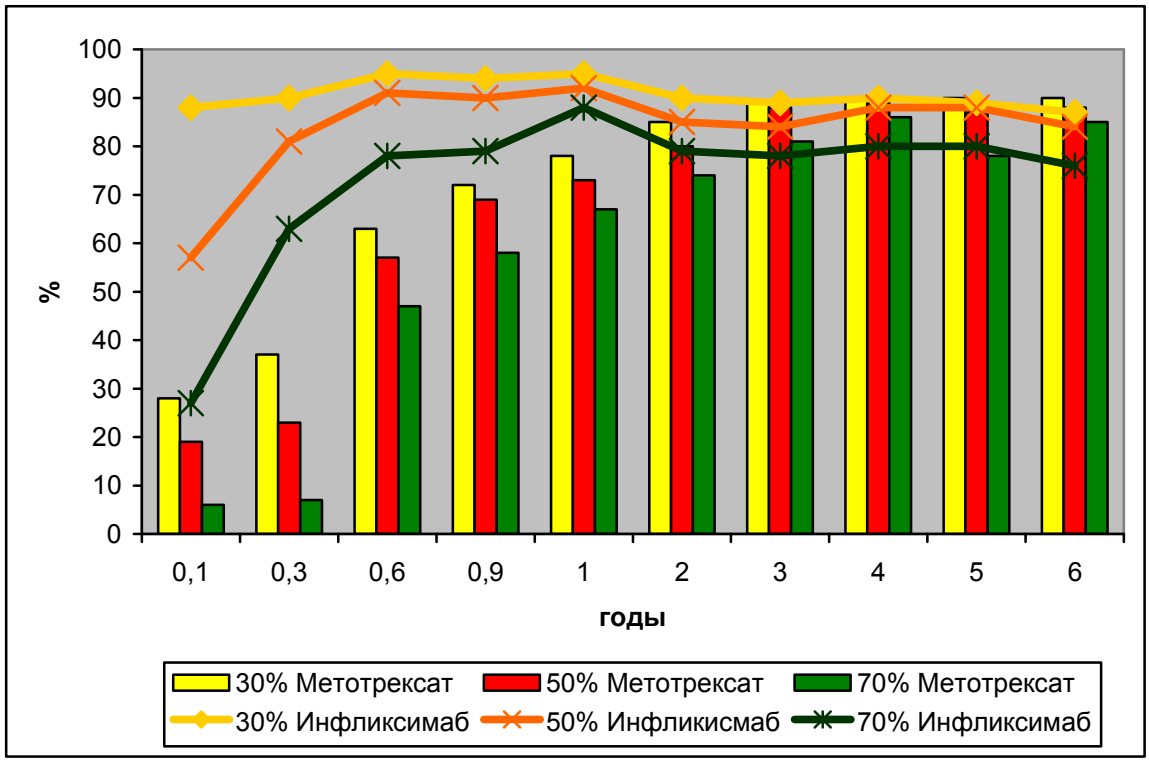
30/50/70, но была достоверно ниже, чем в основной группе (95/91/78%) (p<0,0001) (рис. 1).

Через 9 и 12 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди у больных, получавших ингибитор ФНОα, был по-прежнему выше, чем на фоне лечения метотрексатом: 94/90/79% и 72/69/58% (p<0,0001) через 9 мес; 95/92/88% и 78/73/67% (p<0,0001) через 12 мес, соответственно (рис. 1).

Через 2 года разница между группами сократилась и стала недостоверной, критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 90/85/79% и 85/80/74% пациентов (p=0,0659). Через 3 года уровень ответа составил 89/84/78% и 89/88/81% (p=0,9449) у пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно (рис. 1).

В течение последующих 4 лет наблюдения эффективность исследуемых препаратов по критериям АКРпеди в исследуемых группах не отличалась (рис.1).

Рисунок 1. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом



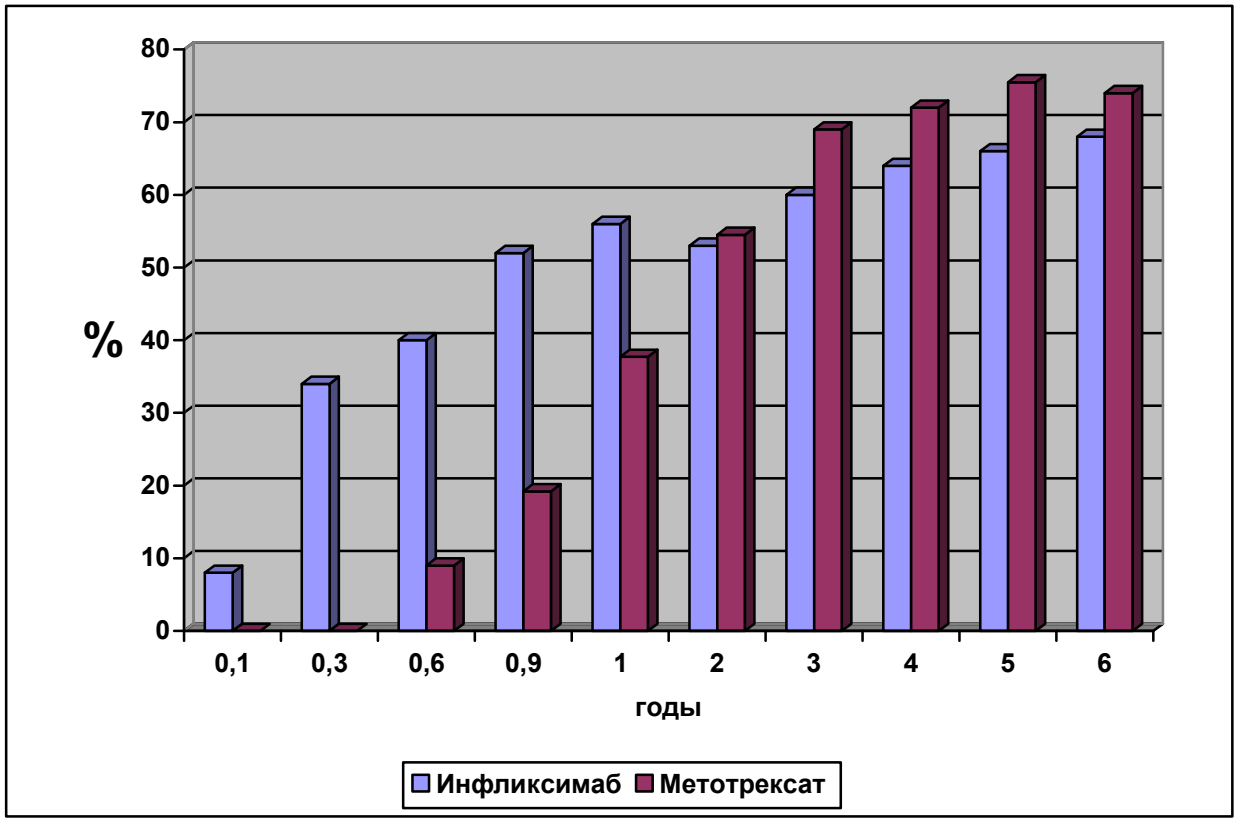
3.13. Сроки, частота развития и длительность ремиссии заболевания на фоне лечения инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15мг/м^2/нед по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Сроки и частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались весь период наблюдения.

Через 1 и 3 месяца после начала лечения в основной группе стадия неактивной болезни была зарегистрирована уже у 8% и 34% больных, соответственно. В группе сравнения ни один пациент не соответствовал оцениваемым критериям (рис. 2).

Через 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия регистрировались у 40% пациентов, лечившихся инфликсимабом, что было более чем в 4 раза чаще, чем у больных, получавших метотрексат (9%) (рис. 2).

Рисунок 2. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (Группа 2).



Через 9 мес значимая разница между группами сохранялась и составила 52% и 19%, соответственно. Через 1 год частота развития ремиссии в группе

сравнения выросла в 2 раза, составила 38% и уже достоверно не отличалась от показателя основной группы (56%) (p=0,0578) (рис. 2).

Через 2 года разница между группами полностью нивелировалась, стадия неактивной болезни/ремиссия были зарегистрированы у 53% и 54% больных (p=0,7630), соответственно (рис. 2, табл.). В последующие 4 года наблюдения исследуемые группы по этому показателю достоверно не отличались (рис. 2).

Таблица 15. Сроки развития и длительность ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Группы	Основная группа (I) Инфликсимаб (n=232)	Группа сравнения (II) Метотрексат (n=200)	p
Срок наступления ремиссии (мес)	3,5 (2;7,5)	12 (6;18)	<0,0001
Длительность ремиссии (мес)	15 (10;18)	12 (8;15)	<0,0001

Инфликсимаб индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссии болезни в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат (3,5 (2;7,5); 12 (6;18), p<0,0001), а ее длительность была значимо дольше, чем в группе сравнения (15 (10;18); 12 (8;15), p<0,0001) (табл. 15).

Таким образом, результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение.

Ингибитор ФНОα – инфликсимаб обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 70% пациентов.

Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. Достоверная динамика клинических и

лабораторных показателей активности болезни и улучшение функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 месяцев после начала лечения метотрексатом.

В условиях лечения ингибитором ФНОα суставной синдром купировался, а лабораторные показатели активности нормализовались в значимо более кроткие сроки, чем при применении метотрексата. Через 1 и 3 месяца ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 21% и 57% пациентов, лечившихся инфликсимабом, через 6 и 12 месяцев у 73% и 53%; 80% и 65% пациентов, получавших ингибитор ФНОα и метотрексат, соответственно. Через 1 месяц лечения показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям уже у 42% пациентов, получавших ингибитор ФНО-альфа; через 6 и 12 месяцев – у 77% и 45%; 90% и 82% больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.

Инфликсимаб в отличие от метотрексата обладает быстрым и выраженным контролирующим влиянием на течение ЮИА без системных проявлений. Ингибитор ФНОα в очень короткие сроки обеспечивает восстановление объема движений в суставах и функциональной активности по вопроснику CHAQ у пациентов с ЮИА. Метотрексат достоверно улучшает функциональную способность пациентов лишь через 6 месяцев наблюдения. Через 6 месяцев объем движений в суставах полностью восстановился у 57% и 24%, через 12 месяцев – у 70% и 33% пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, функциональная активность по вопроснику CHAQ была не нарушена у 60% и 30%, через 1 год –у 74% и 58% больных, соответственно.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность и самочувствие детей, получавших инфликсимаб, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 68% и 63%; 78% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность инфликсимаба по критериям улучшения американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace была достоверно выше, чем метотрексата в течение 1,5 лет наблюдения.

Через 1 и 3 месяца улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 78/49/20% и 89/81/63%, получавших ГИБП. Через 6 и 12 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70% составил 95/91/78% и 37/27/7%; 95/92/88% и 78/76/67% в условиях терапии инфликсимабом и метотрексатом.

Инфликсимаб в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (3,5 (2;7,5) и 12 (6;18)мес, $p<0,0001$, соответственно). Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 8%, 34% и 40% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Разница между группами нивелировалась только через 1 и 2 года наблюдения (56 и 38%; 53 и 54%).

Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (15 (10;18) и 12 (8;15),$p<0,0001$).

3.14. Влияние терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные препараты

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 154/232 (66%) и 183/200 (91,5%) пациента основной и группы сравнения, соответственно.

Через месяц НПВП отменены 120/232 (52%) и 17/200 (8,5%), через 3 месяца – 209/232 (90%) и 47/200 (24%) пациентам основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев НПВП получали 9/194 (4,6%) и 89/150 (59%) больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.

Глюкокортикоиды

Инфликсимаб и метотрексат назначались на фоне приема преднизолона per os у 23/232 (9%) и 18/200 (9%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Через 12 месяцев доза преднизолона в основной группе была достоверно снижена (0,2 (0,05;0,35) и 0,07 (0,05; 0,1) – до и через 1 год, соответственно). 7/23 детям преднизолон был полностью отменен.

В группе сравнения доза преднизолона оставалась стабильной. Значимо снизить ее удалось лишь через год от начала терапии метотрексатом (0,1;0,4) и 0,1 (0,05;0,3) – до и через 1 год, соответственно). Преднизолон не был отменен ни одному ребенку.

До включения в исследование внутрисуставные инъекции ГК проводились 109/232 (47%) и 174/200 (87%) больным обеих групп.

После начала терапии внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов были прекращены у 100% и 186/200 (88%) больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно; 24/200 (12%) пациентам, лечившимся метотрексатом, периодически вводили глюкокортикоиды внутрисуставно.

До включения в исследование пульс-терапия метилпреднизолоном проводилась 19/214 (8,2%) и 6/200 (3%) больным обеих групп. Внутривенные инфузии метилпреднизолона в высоких дозах были прекращены у всех пациентов.

3.15. Нежелательные явления на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления (НЯ) оценивались у всех больных, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инфузия или инъекция препарата.

Лечение инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед хорошо переносилось 44% и 73% пациентами из обеих групп. Нежелательные явления были зарегистрированы у 56% и 27% больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены препаратов у 19% и 10% пациентов, соответственно.

Зарегистрированные нежелательные явления были разделены на 3 группы: инфузионные и инъекционные реакции на введение препаратов, инфекционные и неинфекционные НЯ.

Частота развития НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения инфликсимабом была достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (51,8; 27,4 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$; 13,4; 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$, соответственно).

3.15.1. Инфузионные и инъекционные реакции на введение препаратов

Инфузионные и инъекционные реакции (т.е. возникавшие во время инфузии/инъекции препарата или в течение 24 часов после ее окончания) достоверно чаще развивались у пациентов, лечившихся инфликсимабом, и были зарегистрированы у 43/232 (19%) и 1/200 (0,5%) пациентов основной и группы сравнения на разных сроках наблюдения (8,3; 0,17 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,001$)) (табл. 16).

Инфузионные реакции включали: затрудненное дыхание, тошноту, рвоту, сыпь, повышение температуры тела, диспептические явления. В связи с развитием НЯ инфузия препарата прекращалась, внутривенно капельно вводился метилпреднизолон из расчета 5-7 мг/кг. При развитии лихорадки применялись жаропонижающие, при появлении сыпи – антигистаминные средства. У 39/43 (91%) пациентов инфликсимаб был отменен, у 4/43 (9%) – после снижения скорости инфузия инфликсимаба была продолжена. Повторных реакций у этих больных не было.

Таблица 16. Инфузионные реакции на введение инфликсимаба и инъекционные реакции на введение метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Инфликсимаб (n=232)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)
Пациенто-годы	520,85	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	43/8,3	1/0,17*
Тошнота	28/5,4	-
Рвота	21/4,0	-
Аллергическая сыпь	15/2,9	1/0,17*
Лихорадка	7/1,3	-
Затруднение дыхания	14/2,7	1/0,17*
Диспепсические явления	26/5,0	-
Головная боль, головокружение	22/4,2	1/0,17*

*p<0,001

Инфузионные реакции на инфликсимаб наблюдались на разных сроках: на 1-е введение – у 1, на 3-е – у 6, на 4-е – у 5, на 5-е – у 3, на 6-е – у 2, на 7-е – у 1, на 8-е – у 2, на 9-е – у 5, 10-е – у 2, 12-е – у 4, 13-е – у 1, 14-е – у 1, 17-е – у 2 детей, далее по 1 инфузионной реакции на 18-е, 19-е, 23-е, 25-е и 26-е введения. На первом году терапии инфузионные реакции наблюдалось у 25/43 (58%), на втором – у 8/43 (18%), на третьем – у 4/43 (9,3%), на четвертом году – у 3/43 (7%) пациентов.

Инъекционная реакция была отмечена лишь у одной больной (табл. 16). Она включала аллергическую сыпь, умеренное затруднение дыхания и головокружение. Пациентке внутримышечно был введен преднизолон и антигистаминные препараты. Метотрексат был отменен.

3.15.2. Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных НЯ были легкой степени тяжести. Частота инфекционных реакций была достоверно выше у пациентов, лечившихся инфликсимабом, и составила 38,0 и 20,7 на 100 пациенто-лет (p<0,001) у больных обеих групп, соответственно. У пациентов, лечившихся инфликсимабом, достоверно чаще

регистрировались инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей и среднего уха: острый ринит, острый гайморит, острый отит, обострение хронического аденоидита, острый бронхит, острая пневмония (табл. 17).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 124/232 (54%) и 83/200 (41,5%) детей основной и группы сравнения: острый ринит – 77/232 (33%) и 49/200 (24,5%), острый гайморит – 6/232 (2,6%) и 3/200 (1,5%), острый отит – 15/232 (6,5%) и 9/200 (4,5%) больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно (табл. 10). У 26/232 (11%) и 22/200 (11%) больных обеих групп регистрировалось обострение хронических инфекций (аденоидита и тонзиллита) (табл. 17).

Инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию перенесли 40/232 (17%) и 18/200 (9%); герпетическую инфекцию – 11/232 (4,7%) и 6/200 (3%); острую кишечную инфекцию – 2/232 (0,9%) и 5/200 (2,5%); обострение хронического пиелонефрита – 3/232 (1,3%) и 4/280 (2) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 17).

Тубинфицированность и развитие очагового туберкулеза достоверно чаще развивались на фоне лечения инфликсимабом, чем метотрексатом (4,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$, в основной и группе сравнения, соответственно). Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 22/232 (9,5%) и 5/200 (2,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно; активный туберкулез – у 6/232 (2,6%) больных, лечившихся инфликсимабом (табл. 17). Формы туберкулеза легких включали: очаговый туберкулез легких – у 2 детей (через 1 и 3 года), диссеминированный туберкулез легких – у 1 (через 2 года), диссеминированный туберкулез легких и плеврит – у 1 (через 1 год), туберкулез внутригрудных лимфоузлов и двусторонний плеврит – у 1 (через 1 год 9 мес), диссеминированный туберкулез легких и туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 ребенка (через 4 года лечения инфликсимабом).

Таблица 17. Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии инфликисмабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Инфликсимаб (n=232)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)
Пациенто-годы	520,85	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	198/38,0	121/20,7*
Инфекции ЛОР-органов:		
Острый ринит	77/14,8	49/8,4*
Острый гайморит	6/1,6	3/0,5*
Острый отит	15/2,9	9/1,5*
Обострение хронического аденоидита	14/2,7	8/1,4*
Обострение хронического тонзиллита	12/2,3	14/2,4
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	28/5,4	13/2,2*
Острая очаговая пневмония	12/2,3	5/0,9*
Герпетическая инфекция:		
Herpes Labials	9/1,7	6/1,0
Herpes Zoster	2/0,4	0
Острая кишечная инфекция	2/0,4*	5/0,9
Обострение хронического пиелонефрита	3/0,6	4/0,7
Вираж туберкулиновых проб (тубинфицированность)	22/4,2	5/0,9*
Туберкулез:	6/1,6	0
Очаговый туберкулез легких	2/0,4	0
Диссеминированный туберкулез легких	1/0,2	0
Диссеминированный туберкулез легких, плеврит	1/0,2	0
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов+плеврит	1/0,2	0
Диссеминированный туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфоузлов	1/0,2	0
Вирусный гепатит С	1/0,2	0

*p<0,001

Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования детям с туберкулезной инфицированностью назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Инфликсимаб был отменен 8/22 (36%) больным на разных сроках лечения (через 1 год – 4, через 2 года – 4 детям).

Все дети с активным туберкулезом легких госпитализированы в специализированный туберкулезный стационар, инфликсимаб был отменен, назначены 5 противотуберкулезных препаратов. После окончания курса противоревматической терапии лечение инфликсимабом не проводилось.

У 1 пациентки развился гепатит С. Девочке были отменены все противоревматические препараты, назначен интерферон альфа-2а, в последующем терапия инфликсимабом не возобновлялась.

3.15.3. Неинфекционные нежелательные явления

Неинфекционные нежелательные явления включали изменения со стороны лабораторных показателей и увеит (табл. 18).

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Достоверно чаще развивалась на фоне лечения инфликсимабом. Была зарегистрирована у 4/232 (1,7%) и 2/200 (1%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (частота – 0,8 и 0,3 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$) (табл. 18). У всех больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов < 1000 в 1 мкл), тяжелая нейтропения (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл) не зарегистрирована ни у одного ребенка. У всех (n=4) пациентов основной группы был отменен метотрексат как фоновый препарат. Число нейтрофилов восстановилось, терапия инфликсимабом была продолжена. В группе сравнения нейтропения также носила нетяжелый характер и лечение метотрексатом было продолжено.

Повышение аминотрансфераз. Достоверно чаще наблюдалось у пациентов, лечившихся инфликсимабом (21/232 (9%)), чем у больных, получавших метотрексат (14/200 (7%)) (4,0 и 2,4 на на 100 пациенто-лет, $p<0,001$) (табл. 18). У всех пациентов основной группы лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз; в группе сравнения метотрексат был отменен 5/14 больным.

Гематурия. Зарегистрирована у 2/200 (1%) (0,3 на 100 пациенто-лет) пациентов, получавших метотрексат (табл. 18). Лечение было прекращено.

Увеит.

Увеит de novo достоверно чаще развивался у пациентов, лечившихся метотрексатом (22/200 (11%) – 3,8 на 100 пациенто-лет), чем у больных, получавших инфликсимаб (4/232 (1,7%) – 0,8 на 100 пациенто-лет, p<0,001 (табл. 18).

Таблица 18. Неинфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Нежелательные явления	Основная группа Инфликсимаб (n=232)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)
Пациенто-годы	520,85	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	29/5,6	40/6,8
Нейтропения	4/0,8	2/0,3*
Повышение аминотрансфераз	21/4,0	14/2,4*
Гематурия	0	2/0,3
Развитие увеита de novo	4/0,8*	22/3,8

*p<0,001

3.15.4. Серьезные нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления (НЯ) достоверно чаще развивались у пациентов, получавших инфликсимаб, чем у больных, лечившихся метотрексатом (13,4; 1,9 на 100 пациенто-лет, p<0,001) (табл. 19)..

Таблица 19. Серьезные нежелательные явления инфликсимабом и метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

	Основная группа Инфликсимаб (n=232)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)
Пациенто-годы	520,85	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	70/13,4	11/1,9*
Инфузионные/инъекционные реакции	43/8,3	1/0,2*
Острый бронхит	1/0,2	0
Острая очаговая пневмония	12/2,3	5/0,9*
Herpes Zoster	2/0,4	0
Острая кишечная инфекция	2/0,4	3/0,5
Обострение хронического пиелонефрита	3/0,6	2/0,3*
Активный туберкулез	6/1,2	0
Вирусный гепатит С	1/0,2	0

*p<0,001

Серьезные НЯ включали: инфузионные/инъекционные реакции – у 43/232 (19%) и 1/200 (0,5%), инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, обострение хронического пиелонефрита; генерализованную герпетическую инфекцию, вирусный гепатит С (табл. 19).

3.16. Выживаемость терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В исследование были включены 232 и 200 пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно.

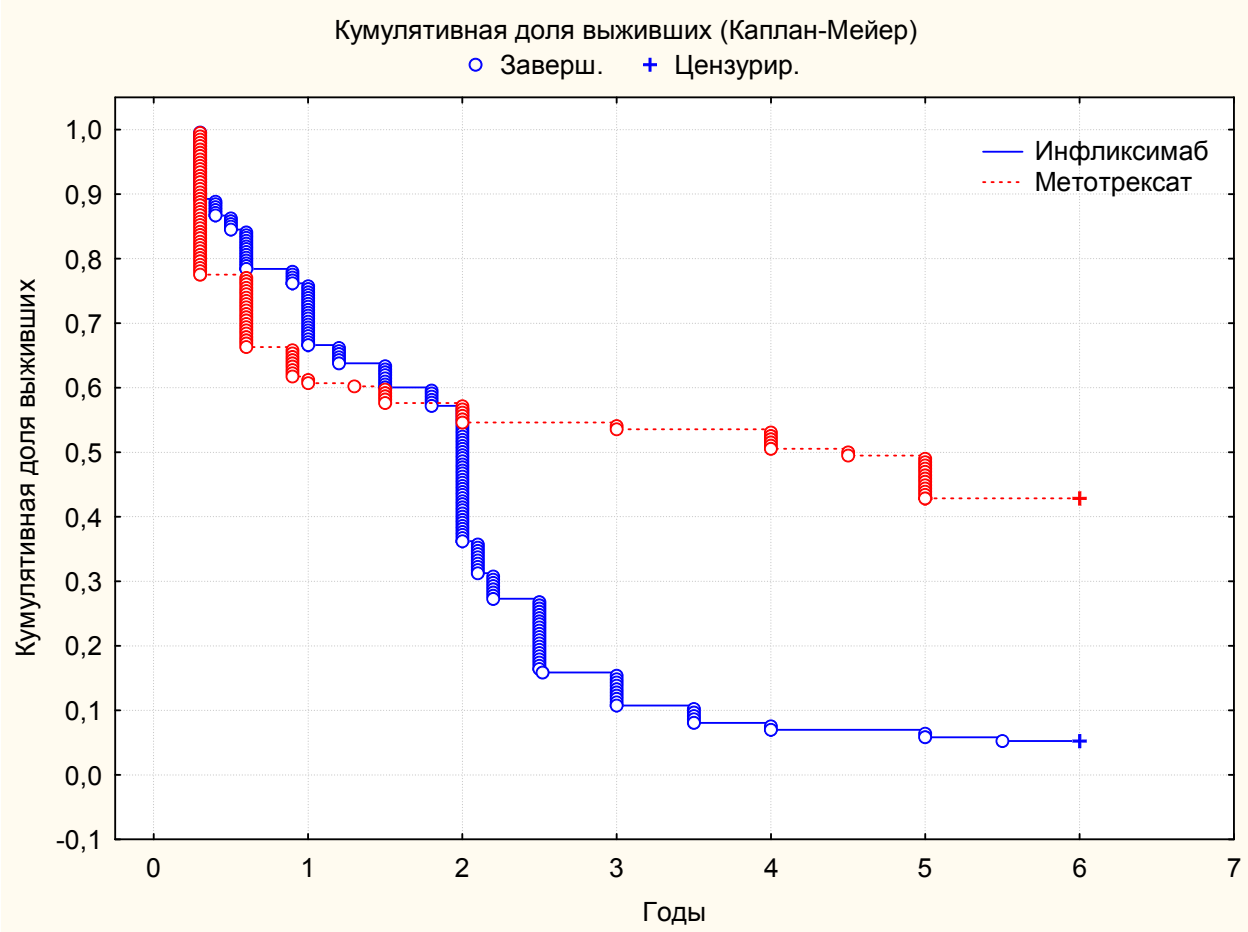
В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии исследуемыми препаратами в течение 6 лет. На протяжении всего срока наблюдения инфликсимаб был отменен 200/232 (86%), метотрексат – 102/200 (51%) пациентам; 23 ребенка не достигли промежуточной точки наблюдения (табл. 20).

Таблица 20. Причины отмены инфликсимаба и метотрексата у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Инфликсимаб n=232	Группа сравнения Метотрексат n=200
Всего	200 (86,2%)	102 (51%)
Первичная неэффективность	5 (2,2%)	41 (20,5%)
Вторичная неэффективность	98 (42,2%)	19 (9,5%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	36 (15,5%)	0
Нежелательные явления	44 (19%)	20 (10%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	4 (1,7%)	22 (11%)
Организационные проблемы	9 (3,9%)	0
Отказ родителей	4 (1,7%)	0

Основные причины отмены инфликсимаба включали: вторичную неэффективность (42,2%), нежелательные явления (19%) и длительную ремиссию болезни (15,5%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную (11%) неэффективность (табл. 20).

Рисунок 3. Кривая выживаемости терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений



Критерий Гехана-Вилкоксона p =0,00286, Критерий Кокса-Ментела p<0,00000

Лог-Ранговый Критерий p <0,0001

Таблица 21. Таблица времен жизни терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших инфликсимаб (Группа 1) и метотрексат (Группа 2)

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,3000	**232**	196	11	0	55	75	**75,8242**	**61,7347**	**100,0000**	**100,0000**
0,9333	167	121	6	0	35	8	**78,6585**	**93,3884**	**75,8242**	**61,7347**
1,566	126	113	3	0	60	6	**51,8072**	**94,6903**	**59,6422**	**57,6531**
2,200	63	107	1	0	31	0	**50,4000**	**100,0000**	**30,8990**	**54,5918**
2,833	31	107	1	0	10	2	**67,2131**	**98,1308**	**15,5731**	**54,5918**
3,466	20	105	1	0	7	6	**64,1026**	**94,2857**	**10,4672**	**53,5714**
4,100	12	99	0	0	0	2	**100,0000**	**97,9798**	**6,7097**	**50,5102**
4,733	12	97	0	39	2	13	**83,3333**	**83,2258**	**6,7097**	**49,4898**
5,367	10	45	0	0	1	0	**90,0000**	**100,0000**	**5,5914**	**41,1883**
6,000	9	45	0	45	0	0	**100,0000**	**100,0000**	**5,0323**	**41,1883**

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 35/232 (15%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 54/232 (23%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 41/232 (17,7%) и 28/200 (14%) больных, получавших инфликсимаб и метотрексат, соответственно (рис. 3, табл. 21).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом на первом году наблюдения был выше, чем у метотрексата и составил: 75% и 61% – через 9 месяцев, 59% и 57% – через 1,5 года. Через 2 года выживаемость терапии инфликсимабом снизилась и была достоверно ниже, чем у метотрексата: 31% и 54% – через 2,2 года, 15% и 53% – 2,8 года, 10% и 53% – 3,4 года, 6% и 50% – 4,1 года, 5,6% и 41% - 5,3 и 6 лет, соответственно (Критерий Гехана-Вилкоксона p =0,00286, Критерий Кокса-Ментела p<0,00000, Лог-Ранговый Критерий p <0,0001) (рис. 3, табл. 21).

Заключение.

Результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Инфликсимаб и метотрексат обладают НПВП и гормонсберегающим эффектом, однако он более выражен у ингибитора ФНО альфа.

Высокая терапевтическая эффективность инфликсимаба позволила отменить НПВП 52% пациентам уже через неделю, 95% – через 6 месяцев наблюдения; воздержаться от назначения преднизолона de novo и повышения его суточной дозы у всех больных; снизить дозу пероральных ГК у 69% пациентов и отменить – 30% детей, прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК всем пациентам.

Метотрексат обладает меньшим НПВП и гормонсберегающим эффектом, что связано с его более слабой терапевтической эффективностью. Через месяц НПВП отменили у 30%, через год – у 49% больных, суточная доза преднизолона для перорального приема была незначительно снижена, внутрисуставное и внутривенное введение ГК прекращено у 88% и 100% пациентов, соответственно.

Инфликсимаб и метотрексат хорошо переносились 33% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 67 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов у 19% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения инфликсимабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (51,8 и 27,4; 13,4 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$).

Наиболее часто на фоне анти-ФНО терапии развивались инфузионные реакции (8,3 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (38 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$).

Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 67% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 17% и 9% пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфузионные/инъекционные реакции, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, обострение хронического пиелонефрита; генерализованную герпетическую инфекцию, вирусный гепатит С.

Терапия моноклональными антителами к ФНОα является фактором риска развития туберкулеза легких. У пациентов, лечившихся инфликсимабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (у 12% и 2,5% пациентов; с частотой 5,3 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,001$).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом на первом году наблюдения был выше, чем у метотрексата и составил: 75% и 61% – через 9 месяцев, 59% и 57% – через 1,5 года. Через 2 года выживаемость терапии инфликсимабом снизилась и была достоверно ниже, чем у метотрексата: 31% и 54% – через 2,2 года, 15% и 53% – 2,8 года, 10% и 53% – 3,4 года, 6% и 50% – 4,1 года, 5,6% и 41% - 5,3 и 6 лет, соответственно.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 35/232 (15%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 54/232 (23%) и 78/200 (39%), в течение

второго года наблюдения – 41/232 (17,7%) и 28/200 (14%) больных, получавших инфликсимаб и метотрексат, соответственно.

Основные причины отмены инфликсимаба включали: вторичную неэффективность (42,2%), нежелательные явления (19%) и длительную ремиссию болезни (15,5%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную (11%) неэффективность.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АДАЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

1. Провести сравнительную оценку влияния адалимумаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Изучить влияние адалимумаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на функциональную способность, состояние здоровья и самочувствие пациентов с ЮИА без системных проявлений.
3. Провести сравнительный анализ эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у больных ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи).
4. Проанализировать частоту, сроки развития и длительность ремиссии ЮИА без системных проявлений в условиях лечения адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед.
5. Оценить выживаемость и безопасность терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

4.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в таблицах 22 и 23.

На этом этапе в исследование было включено 415 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную (n=215) и группу сравнения (n=200) (табл.22). Пациенты основной группы получали адалимумаб, группы сравнения – метотрексат.

Все пациенты соответствовали критериям включения и не отвечали ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

— пациенты в возрасте до 18 лет;
— подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая «активное» хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание;
— наличие >1 опухшего сустава и/или >1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес; или наличие активного увеита;
— получение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения;
— отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов – реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки);
— отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования:

— любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
— текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
— неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
— нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;

— социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
— неспособность пациента или его родителей воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Эффективность терапии адалимумабом оценивалась у 214 пациентов, т.к. у 1 ребенка после первой инъекции была отмечена аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. У этого пациента оценивалась только переносимость адалимумаба. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 22. По демографическим характеристикам группы были сопоставимы друг с другом (табл. 22).

Таблица 22. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Адалимумаб n=214	Группа сравнения Метотрексат n=200	p-value
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	128 (59%) 86 (41%)	120 (60%) 80 (40%)	
Возраст, годы	10,24 (4,28) 10,5 (7;13,75) (1,8;17,2)	7,53 (4,62) 6,1 (3,5;11,15) (0,6;17)	<0,0001
Возраст дебюта болезни	5,21 (3,91) 4 (2; 7,15) (0,5;16)	4,87 (4,02) 3 (2;7,125) (0,5;16)	0,3895
Длительность заболевания, годы	5,09 (3,63) 4 (2;7,225) (0,3;14,7)	2,93 (3,15) 1,7 (0,7;4,45) (0,25;15)	<0,0001

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 10 и 7,5 лет, длительность болезни – 5 и 2,9 лет в обеих группах, соответственно. Большинство детей заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет) – 132/214 (62%) и 126/200 (63%) в основной группе и группе сравнения, соответственно. В возрасте от 5 до 10 лет заболевание дебютировало у 49/214 (23%) и 34/200 (17%), от 10-ти до 16 лет – у 33/214 (15%) и 40/200 (20%) пациентов в обеих группах, соответственно (табл. 22).

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR (см. материалы и методы). У большинства пациентов обеих групп (70% и 87%, соответственно) был диагностирован олиго- и полиартикулярный ЮИА, у 63/214 (29,4%) и 26/200 (13%) – энтезитный артрит. У 109/214 (51%) пациентов, лечившихся адалимумабом, артрит сочетался с увеитом (табл. 23).

На момент начала терапии у 196/214 (91,6%) пациентов основной группы и всех больных группы сравнения выявлялся активный суставной синдром, у 18/214 (8,4%) больных основной группы – увеит без активного артрита.

По большинству клинических показателей пациенты обеих групп были сопоставимы друг с другом. Достоверная разница между группами отмечалась по трем параметрам. В основной группе длительность утренней скованности, число суставов с активным артритом и балл оценки пациентом и его родителями общего самочувствия были достоверно выше, чем в группе сравнения ($p<0,0001$, $p=0,0051$, $p=0,0052$) (табл. 23).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 143/214 (66,8%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ – у 115/214 (53,7%) и у 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 23). Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ были сопоставимы у больных обеих групп ($p=0,6761$ и $p=0,8498$), соответственно (табл. 23).

По данным специального вопросника CHAQ выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,6) наблюдалась у 66/214 (30,8%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 87/214 (40,6%) и 102/200 (51%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 23).

Таблица 23. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Адалимумаб n=214	Группа сравнения Метотрексат n=200	p-value
Диагноз N(%): Олигоартикулярный ЮИА Полиартикулярный ЮИА Энтезитный ЮИА	 62 (29%) 89 (41%) 63 (29,4%)	 87 (43,5%) 87 (43,5%) 26 (13%)	
Увеит	109 (51%)	0	
Число болезненных суставов Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	 7,71 (8,70) 4 (2;10) (0;46)	 6,74 (6,28) 4,5 (2;8,25) (1;30)	0,1989
Число припухших суставов	6,43 (7,47) 4 (2;8) (0;29)	5,67 (5,65) 4 (2;6,25) (1;30)	0,2490
Число суставов с активным артритом	7,73 (8,64) 4 (2;10) (0;46)	5,69 (5,71) 4 (2;6) (1;30)	0,0051
Число суставов с нарушением функции	7,65 (8,64) 4 (2;10,75) (0; 47)	6,87 (6,25) 5 (2;9) (1;30)	0,2964
Длительность утренней скованности (мин.)	95,47 (118,64) 60 (20;120) (0;960)	56,31 (48,53) 45 (20;60) (0;180)	<0,0001
Оценка пациентом или его родителями общего самочувствия по ВАШ (баллы)	72,15 (19,44) 73 (63;87,75) (6;100)	66,85 (18,92) 68 (50;80) (23;100)	0,0052
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	61,55 (18,96) 60,5 (50;73,75) (10;100)	61,74 (20,43) 60 (46;80) (15;100)	0,9245
Функциональная способность по CHAQ (баллы)	1,15 (0,81) 1 (0,5;1,75) (0;3)	1,11 (0,85) 1 (0,3;1,5) (0;3)	0,6443
СОЭ (мм/ч, норма до 15 мм/ч)	28,19 (21,41) 23 (11;40) (2;90)	29,06 (20,81) 26 (10;45) (2;75)	0,6761
СРБ (мг/л, норма до 5 мг/л)	17,86 (30,30) 5,89 (1;18) (0;166)	17,31 (28,70) 7,89 (1,38;15,25) (0;125)	0,8498
Индекс JADAS71	22,36 (11,84) 19,5 (14,9;28) (2,6;71)	19,91 (7,85) 18,7 (14,6;22,7) (6,4;49,4)	0,0141

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей было достоверно хуже в основной группе, чем в группе сравнения (73 (63;87,75) и 68 (50;80) баллов, соответственно, p=0,0052). По оценке врача активность болезни у больных обеих групп значимо не отличалась и соответствовала средней и высокой степени (60,5 (50;73,75) и 60 (46;80) баллов в основной и группе сравнения, p=0,9245). Необходимо отметить, что в обеих группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (табл. 23).

По индексу JADAS71 достоверно более высокая активность заболевания отмечалась у пациентов основной группы (19,5 (14,9;28); 18,7 (14,6;22,7), p=0,0141) (табл. 23).

Таким образом, до начала лечения адалимумабом и метотрексатом у всех детей с ЮИА отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов или их родителей и врача, по индексу JADAS71.

Характеристика предшествующей терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений до начала терапии

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 24).

В связи с тяжелым течением заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 67/214 (31,3%) и 32/200 (16%) детям основной и группы сравнения, соответственно, был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,1 до 2 мг/кг массы тела в сут.; внутрисуставные инъекции ГК с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 102/214 (47,4%) и 88/200 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение – 14/214 (6,5%) и 6/200 (3%) больным обеих групп, соответственно (табл. 24).

Таблица 24. Предшествующая терапия у пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

Препарат Доза препарата Me (25%;75%)	Основная группа Адалимумаб n=214	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	67 (31,3%) 1 (0,5;1)	32 (16%) 0,3 (0,2;0,7)
Пульс-терапия метилпреднизолоном (мг/кг на введение)	14 (6,5%) 12,5 (10;15)	6 (3%) 15 (7;15)
Внутрисуставное введение ГК	102 (47,4%)	88 (44%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	214 (100%)	200 (100%)
Метотрексат (мг/м^2/нед)	197 (92%) 15 (15;20)	0
Циклоспорин (мг/кг/сут)	94 (44%) 4,2 (4;4,6)	6 (3%) 4 (4;4,5)
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	70 (32,7%) 36 (33;38)	30 (15%) 35 (32;38)
Лефлуномид, мг/сут	14 (6,5%) 20 (10;20)	0
Циклофосфамид мг/кг/сут	8 (3,7%) 15	1 (0,5%) 15
Гидроксихлорохин мг/сут	27 (12,6%) 6 (5,2;6,5)	0
Азатиоприн мг/кг/сут	5 (2,3%) 1,8 (1,5;2)	0

Все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: метотрексат – 197/214 (92%), циклоспорин – 94/214 (44%), лефлуномид – 14/214 (6,5%), гидроксихлорохин – 27/214 (12,6%), сульфасалазин – 70/214 (32,7%), циклофосфамид – 8/214 (3,7%), азатиоприн – 5/214 (2,3%) больных (табл. 24).

В группе сравнения у 163/200 (81,5%) пациентов метотрексат был первым иммунодепрессантом, у 37/200 (18,5%) – вторым или третьим; 6/200 (3%)

пациентов получали циклоспорин, 30/200 (15%) – сульфасалазин, 1/200 (0,5%) – циклофосфамид (табл. 24).

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,3 (2;6,8) и 1,5 (0,6;4) лет в основной группе и группе сравнения, соответственно (p<0,0001).

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 5. Адалимумаб назначался на фоне лечения иммунодепрессантами у 204/214 (95,3%): метотрексатом – у 188/214 (87,8%), комбинацией метотрексата с циклоспорином – у 8/214 (3,7%), сульфасалазином – у 8/214 (3,7%) больных. Преднизолон per os получали 20/214 (9,3%) пациентов (табл. 25).

Таблица 25. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент включения в исследование

Препарат Доза препарата Me (25%;75%)	Основная группа Адалимумаб n=214	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	20 (9,3%) 0,2 (0,05;0,35)	18 (9%) 0,2 (0,1;0,4)
Нестероидные противовоспалительные препараты	135 (63%)	183 (91,5%)
Метотрексат Доза препарата (мг/м^2/нед)	188 (87,8%) 15 (15;20)	-
Циклоспорин Доза препарата (мг/кг/сут)	8 (3,7%) 4 (4;4,5)	0
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	8 (3,7%) 34 (33;38)	0

Схема введения препаратов

Адалимумаб вводился в дозе 40 мг (1 шприц, независимо от веса и возраста ребенка) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота или наружной поверхности руки, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными в течение всего срока наблюдения.

Всем детям основной группы (n=214) было проведено не менее 6-ти инъекций адалимумаба (3 месяца терапии). В течение 3 месяцев наблюдались 214 пациентов, 6 месяцев – 191 ребенок, 9 месяцев – 166, 1 года – 157, 1,5 лет – 131, 2-х лет – 108, 2,5 лет – 70, 3-х лет – 51, 4-х лет – 17, 5-ти лет – 9 детей. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 (0,9;2,5) лет (максимальная – 5 лет, минимальная – 3 месяца). Из исследования было исключено 54/214 (25%) пациентов; 5 детей не достигли промежуточной точки 6 месяцев, 29 – точки 1 год, 65 – точки 2 года, 113 – точки 3 года, 147 – точки 4 года, 152 – точки 5 лет.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15;20) мг/м^2/нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3-х месяцев. В течение 6 месяцев наблюдались 150 пациентов, 1 года – 122, 2-х лет – 112, 3-х лет – 107, 4-х лет – 100, 5-ти лет – 98 детей. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (0,6;5) лет (максимальная – 5 лет, минимальная – 3 месяца). Из исследования было исключено 102/2010(51%) пациентов.

Эффект терапии адалимумабом и метотрексатом оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев, 1 год, далее 1 раз в год.

4.2. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 месяц

До начала исследования в основной группе число суставов с активным артритом, длительность утренней скованности были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 23).

Через месяц после первой инъекции адалимумаба число болезненных, припухших суставов, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции в основной группе достоверно уменьшилось как по сравнению с фоновым значением, так и в сравнении с аналогичными показателями группы сравнения (0 (0;1) и 4 (2;7), $p<0,0001$; 2 (0;4) и 4 (1;6),

p=0,0001; 2 (0;4) и 4 (2;7), p=0,0011; 3 (0,25;7) и 6 (3;9), p=0,0290) (табл. 26,27,28,29). В целом, число болезных суставов уменьшилось в 5 раз, число припухших и суставов с активным артритом – в 2 раза, число суставов с нарушением функции – в 1,3 раза. Длительность утренней скованности сократилась в 6 раз (M (SD) 95,47 (118,64) и 15,72 (38,47) – фон и через 1 месяц, соответственно, p<0,0001) и стала значимо меньше, чем у детей, получавших метотрексат (табл. 7). У 157/214 (52,1%) пациентов полностью купировалась боль в суставах, у 71/214 (33%) – не определялись суставы с активным артритом (табл. 30).

У детей, лечившихся метотрексатом, на этом сроке наблюдения достоверной динамики клинических показателей активности болезни не отмечалось (табл. 26,27,28,29,30). У 6/200 (3%) больных уменьшилось число болезненных суставов и суставов с нарушением функции, у 14/200 (7%) – суставной синдром распространился.

Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения также была не равнозначна. До начала лечения показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, получавших адалимумаб и метотрексат, не отличались (Me (25%;75%) СОЭ – 23 (11;40) и 26 (10;45) мм/час; СРБ – 5,89 (1;18) и 7,9 (1,4;15) мг/л) (табл. 23).

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба показатель СОЭ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (Me (25%;75%): 23 (11;40) и 10 (5;18,75), p<0,0001 – до и через 1 мес терапии адалимумабом), так и по сравнению с показателями группы сравнения (M (SD) 13,34 (11,90) и 18,29 (17,11) через 1 месяц в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,0007) и стал соответствовать референтным значениям у 151/214 (71%) больных (табл. 31).

Показатель сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, также достоверно снизился как по сравнению с исходным значением (M (SD): 17,86 (30,30) и 4,60 (10,58) – до и через 1 месяц терапии

адалимумабом, p<0,0001), так и с показателем группы сравнения (M (SD): 4,60 (10,58) и 17,67 (28,29), p<0,0001) и стал соответствовать норме у 168/214 (78,5%) пациентов (табл. 32). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамика лабораторных показателей была не выраженной. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям у 150/214 (70%) и 90/200 (45%) больных основной и группы сравнения.

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. До включения в исследование у всех больных отмечалась функциональная недостаточность по индексу CHAQ (1 (0,5;1,75); 1 (0,3;1,5) балл в основной группе и группе сравнения, соответственно) (табл. 23). Достоверной разницы между группами не было. Выраженная функциональная недостаточность была зарегистрирована у 66/214 (30,8%) и 46/200 (23%), умеренная – у 87/214 (40,6%) и 102/200 (51%) пациентов обеих групп.

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (1 (0,5;1,75); 0,25 (0;0,75) балла, соответственно; p<0,001), так и по сравнению с показателем группы сравнения (0,25 (0;0,75); 1,2 (0,3;1,97) баллов, соответственно, p<0,01) (табл. 33). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этого показателя не было.

Полная функциональная активность регистрировалась у 88/214 (41%) и 16/200 (8%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через месяц терапии в основной группе уменьшилось в 4,7 раз, и составило 14/214 (6,5%) (до начала лечения 66/214 (30,8%)).

Аналогичная закономерность наблюдалась и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ.

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба балл оценки состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ достоверно снизился по сравнению с исходными значениями (Me (25%;75%): 73 (63;87,75); 60,5 (50;73,75) и 33 (12;48); 30 (9;40) баллов по мнению пациента и врача до и через 1 мес, соответственно) и аналогичными показателями в группе сравнения (68 (50;80) и 60 (46;80); 68 (50;80) и 61,5 (46;80) балла, соответственно) ($p<0,0001$) (табл. 34,35). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этих показателей не было.

4.3. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 месяца

Через 3 месяца клинические показатели активности заболевания в основной группе были по-прежнему достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения. У больных, лечившихся адалимумабом, медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стала равна 0 (Me (25%;75%): (0;1), 0 (0;2), 0 (0;2), соответственно) (табл. 26, 27, 29). Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза (табл. 28). Утренняя скованность купировалась у 188/214 (87,8%), суставной синдром – у 135/214 (63%) пациентов. У 54/214 (25,2%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита.

У пациентов, получавших метотрексат, значимой динамики клинических показателей активности болезни через 3 месяца не было. Отмечена тенденция к уменьшению числа болезненных суставов (M (SD) 6,74 (6,28); 5,08 (4,94) до и через 3 мес), припухших суставов (5,67 (5,65); 4,82 (5,02)) и суставов с нарушением функции (6,87 (6,25); 5,58 (5,31)) (табл. 26,27,29).

У больных основной группы лабораторные параметры продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 198/214 (92,5%) и у 141/214 (65,8%) пациентов, соответственно.

В группе сравнения показатель СОЭ нормализовался у 90/200 (45%) пациентов. Однако медиана значения СОЭ по-прежнему была достоверно выше, чем в основной группе (p<0,0001) (табл. 31). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших метотрексат, не отмечалось, и он был также значимо выше, чем в основной группе (0 (0;2) и 5 (0,134;13,7), соответственно, p<0,0001) (табл. 32). Показатель концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовался у 58/200 (29%) пациентов.

К 3-му месяцу индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, продолжал снижаться (1 (0,5;1,75) и 0 (0;0,25) баллов до и через 3 мес терапии адалимумабом, p<0,0001) и был достоверно ниже, чем в группе сравнения (0 (0;0,25), 0,94 (0,13;1,85) баллов, p<0,0001, соответственно) (табл. 33). У пациентов, получавших метотрексат, динамики этого показателя не было (1 (0,3;1,5) и 0,94 (0,13;1,85) баллов до и через 3 мес, p=0,0952) (табл. 33).

У 111/214 (51,8%) пациентов, лечившихся ингибитором ФНОα, функциональная способность полностью восстановилась; у детей, получавших метотрексат, функциональные нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженная функциональная недостаточность регистрировалась у 7/214 (3,2%) и 55/200 (28%), умеренная или минимальная – у 96/214 (44,8%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значимо снизилась (60,5 (50;73,75) и 9,5 (0;23,75) баллов – до и через 3 месяца, p<0,0001) и не превышала 5 баллов у 87/214 (40,6%) больных; а состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось (73 (63;87,75) и 12 (0;27) баллов – до и через 3 мес, p<0,0001) (табл. 34,35).

В группе сравнения показатели активности болезни и состояния здоровья по

мнению врача и родителей достоверно не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе (12 (0;27) и 9,5 (0;23,75) баллов – в основной группе; 55,5 (41;67) и 65 (50;80) баллов – в группе сравнения, $p<0,0001$) (табл. 34,35).

4.4. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность адалимумаба оценивалась у 191/214 (89,2%) и 150/200 (75%) детей основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 23/214 (10,7%) и 50/200 (25%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 5 детей из основной группы не достигли промежуточной точки 6 месяцев.

В основной группе медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции соответствовала 0 (табл. 26,27,28,29).

В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Медиана числа припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом также как и в основной группе стала равна 0, медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2,5 раза; длительность утренней скованности сократилась в 2 раза (табл. 26,27,28,29,30). Разница между группами по этим показателям через 6 месяцев наблюдения нивелировалась (табл. 26,27,28,29,30).

Суставной синдром купировался у 138/191 (72%) и 79/150 (53%) пациентов, утренняя скованность – у 175/191 (91,6%) и 55/150 (37%), объем движений полностью восстановился у 107/191 (56%) и 36/150 (24%) больных основной и группы сравнения, соответственно.

Лабораторные показатели нормализовались у 139/191 (72,8%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Медианы показателей СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах (6 (3;10) и 0 (0;1,195) – в основной группе; 10 (4;18) и 4,99 (0;12) – в группе сравнения). Вместе с тем показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, были достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (СОЭ 6 (3;10) и 10 (4;18)), $p<0,0001$; СРБ (0 (0;1,195) и 4,99 (0;12), $p=0,0003$) (табл. 31,32).

Через 6 месяцев у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться (1 (0,5;1,75) до и 0 (0;0,25) баллов через 6 мес, $p<0,0001$); у пациентов, получавших метотрексат, динамика этого показателя стала достоверной (1 (1,3;1,5) до и 0,3 (0;1,3) балла через 6 мес, $p<0,0001$) (табл. 33). У больных, лечившихся ингибитором ФНОα, индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значимо ниже, чем в группе сравнения (0 (0;0,25) и 0,3 (0;1,3) балла, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 33).

Полная функциональная активность по вопроснику CHAQ регистрировалась у 120/191 (62,8%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность – у 65/191 (34%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность – у 6/191 (3,1%) и 18/150 (12%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе (60,5 (50;73,75); 5 (0;18) баллов до и через 6 мес, $p<0,0001$) и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения (60 (46;80) и 23 (12;38) балла до и через 6 мес, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 34). Этот показатель у пациентов, лечившихся адалимумабом, был достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (5 (0;18); 23 (12;38) балла, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 34).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей также улучшалось в обеих группах (73 (63;87,75); 6 (0;20,5) баллов – до и через 6 мес в основной группе, p<0,0001; 68 (50;80); 32 (21;46) балла – до и через 6 мес в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 35). Но пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние здоровья и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (6 (0;20,5); 32 (21;46) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 35).

4.5. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 9 месяцев

В течение 9 месяцев наблюдались 166/214 (77,6%) детей в основной группе и 125/200 (62,5%) пациентов в группе сравнения. Из исследования были исключены 25/214 (11,6%) и 25/200 (12,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»).

Через 9 месяцев ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 130/166 (78%) и 78/125 (62,4%); полный объем движений в суставах – у 108/166 (65%) и 40/125 (32%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. У 28/166 (16,9%) и 36/125 (28,8%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 8/166 (4,8%) и 11/125 (8,8%) больных – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 155/166 (93%) и 102/125 (81,6%) пациентов обеих групп. Повышение СОЭ сохранялось у 8/166 (4,8%) и 36/125 (28,8%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 11/166 (6,6%) и 39/125 (31,2%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у пациентов, оставшихся в исследование, достоверно не отличался (0 (0;0,125) и 0 (0;0,4)

баллов) (табл. 33). У 6/166 (3,6%) и 27/125 (21,6%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Показатель субъективной оценки общего самочувствия (по ВАШ) пациентом (или его родителем) снизился в 18 и 2,7 раз в основной и группе сравнения, соответственно (табл. 35). Однако пациенты (или их родители), лечившиеся метотрексатом, оценивали свое состояние здоровья достоверно хуже, чем пациенты, получавшие адалимумаб (23 (5;34) и 4 (0;14) баллов, $p<0,0001$) (табл. 35). Медианы показателя субъективной оценки общей активности болезни врачом (по ВАШ) были в пределах нормальных значений (не более 5 баллов) у 94/166 (56,6%) и у 32/125 (25,6%) пациентов обеих групп, соответственно.

4.6. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 год

В течение года наблюдались 157/214 (73,3%) и 122/200 (61%) детей в основной и группе сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 9/214 (4,2%) и 28/200 (14%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 29 детей основной группы не достигли промежуточной точки 1 год.

Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 128/157 (81,5%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах – у 99/157 (63%) и 40/122 (33%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 7). У 21/157 (13,4%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 8/157 (5,1%) и 6/122 (4,9%) – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 148/157 (94%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 8/157 (5,1%) и 39/150

(26%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 9/157 (5,7%) и 48/150 (32%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у наблюдавшихся пациентов достоверно не отличался (0 (0;0,125) и 0 (0;0,4)) (табл. 33). У 4/157 (2,6%) и 45/122 (37%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе (60,5 (50;73,75); 3,5 (0;10,75) до и через 1 год, $p<0,0001$) и в группе сравнения (60 (46;80) и 1,5 (0;23) до и через 1 год, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 34). Этот показатель был достоверно ниже у пациентов, лечившихся адалимумабом, чем у больных, получавших метотрексат (M (SD) 7,33 (11,80) и 14,31 (19,79), соответственно, $p=0,0003$) (табл. 34).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей продолжало улучшаться в обеих группах (73 (63;87,75); 4 (0;13) – до и через 1 год в основной группе, $p<0,0001$; 68 (50;80); 23 (5;34) – до и через 1 год в группе сравнения, $p<0,0001$) (табл. 35). Но пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (4 (0;13); 23 (5;34), соответственно, $p<0,0001$) (табл. 35).

4.7. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 2 года

Через 2 года в исследовании остались 108/214 (50,4%) и 112/200 (56%) больных из основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 49/214 (22,8%) и 10/200 (5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных

проявлений»); 65 детей основной группы не достигли промежуточной точки 2 года.

Ремиссия суставного синдрома сохранялась у 90/108 (83%) и у 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 15/108 (13,9%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита – у 3/108 (2,8%) и 6/112 (5,3%) больных из обеих групп, (число суставов с активным артритом составило 0 (0;0) в основной группе, 0(0;2) – в группе сравнения). Однако по-прежнему суставной синдром был достоверно активнее у пациентов, получавших метотрексат (p=0,0436) (табл. 29). У 70/108 (64,8%) и у 87/112 (78%) пациентов из обеих групп не было суставов с ограничением движений.

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах. Но были достоверно ниже у пациентов, лечившихся адалимумабом, чем у больных, получавших метотрексат: СОЭ – 5 (3;9); 11 (3;25,75), p<0,0001, СРБ – 0 (0;0) и 0,45 (0;11) в основной и группе сравнения, соответственно (табл. 31,32). Нормальные лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) регистрировались у 100/108 (92,6%) и 79/112 (70,5%) детей основной и группы сравнения, соответственно.

Функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 85/108 (78,7%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп (индекс CHAQ 0 (0;0); 0 (0;0,3) в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 33).

У 4/108 (3,7%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 19/108 (17,6%) и 19/112 (17%) – минимальная функциональная недостаточность (CHAQ от 0,14 до 0,63). У 4/108 (3,7%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось у пациентов обеих групп. При этом медиана

показателя в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения (Me (25%,75%) 0 (0;10,25), 5 (0;24,75); M (SD): 7,41 (11,15) и 14,7 (19,98), p=0,0010) (табл. 35). По мнению врача активность болезни по ВАШ в обеих группах была низкая, медиана соответствовала 0 (табл. 34).

4.8. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 года

В течение 3-х лет исследование продолжили 51/214 (23,8%) и 107/200 (53,5%) основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 57/214 (26,6%) и 5/200 (2,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 113 детей основной группы не достигли промежуточной точки 3 года.

Через 3 года ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 47/51 (92%) и 79/107 (74%), полное восстановление функции в суставах – у 38/51 (74,5%) и 40/107 (38%) пациентов обеих групп, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 3/51 (5,9%) и 28/107 (26%) пациентов из основной и группы сравнения.

У 46/51 (90%) и 89/107 (83%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям. В группе сравнения показатель СОЭ выше 15 мм/час регистрировался у 17/107 (16%) пациентов, повышение сывороточной концентрации СРБ – у 16/107 (15%) больных. Достоверной разницы между группами не было (p=0,0125; p=0,1947) (табл. 31,32).

Через 3 года у 40/51 (78%) и 77/107 (72%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно, функциональный статус по вопроснику CHAQ был не нарушен или минимально снижен; у 2/51 (3,9%) и 20/107 (18,7%) детей обеих групп регистрировалась умеренная, а у 10/107

(9,3%) пациентов группы сравнения – выраженная функциональная недостаточность.

Активность болезни по мнению врача и общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем по ВАШ оценивались как хорошее у 34/51 (66,7%) и 75/107 (70%) больных первой и второй группы, соответственно. Медиана показателей в обеих группах была равна 0 (табл. 34,35). Достоверной разницы между группами не было.

4.9. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 4 года

В течение 4-х лет наблюдались 17/214 (7,9%) детей в основной группе и 100/200 (50%) пациентов в группе сравнения. Из исследования были исключены 34/214 (15,8%) и 7/200 (3,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 147 детей основной группы не достигли промежуточной точки 4 года.

Через 4 года ремиссия суставного синдрома наблюдалась у 14/17 и 79/100 (79%); полный объем движений в суставах – у 12/17 и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. У 3/17 и 21/100 (21%) пациента основной и группы сравнения через 4 года суставной синдром продолжал рецидивировать.

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 2/17 пациентов основной группы. В группе сравнения ускорение СОЭ наблюдалось у 8/100 (8%), повышение сывороточной концентрации СРБ – у 16/100 (16%) пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 37 и 55 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – 20,11 и 53 мг/л у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно (табл. 31,32).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ у 14/17 больных основной группы была не нарушена, у 2/17 – нарушена умеренно, у 1 ребенка – минимально. У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс CHAQ был равен 0, у 13/100 (13%) – выше 1 балла (что свидетельствовало об умеренной и выраженной функциональной недостаточности); у 17/100 (17%) индекс CHAQ находился в пределах 0,14-0,63, что соответствовало минимальным функциональным нарушениям.

Хорошее общее самочувствие по оценке пациента или его родителя по ВАШ регистрировалась у 11/17 и 75/100 (75%) больных основной и группы сравнения (Me 0 (0;9); 0 (0;0), соответственно) (табл. 35). По мнению врача ремиссия болезни (менее 5 баллов) отмечалась у 12/17 и 77/100 (77%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активность болезни сохранялась у 5/17 и 23/100 (23%) больных основной и группы сравнения.

4.10. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 5 лет

Через 5 лет эффективность адалимумаба оценивалась у 9/214 (4,2%) детей, метотрексата – у 98/200 (49%) больных; 8/214 (3,7%) и 2/200 (1%) больных основной и группы сравнения были исключены из исследования (причины см. раздел «Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 152 ребенка основной группы не достигли промежуточной точки 5 лет.

Медианы показателей числа болезненных суставов соответствовали 0 в обеих группах; числа припухших суставов, суставов с активным артритом, с нарушением функции – 1 (0;1) в основной группе, 0 (0;0) – в группе сравнения (табл. 26,27,28,29). Суставной синдром купировался у 4/9 и 79/98 (81%) больных, объем движений в суставах полностью восстановился у 4/9 и

41/98 (42%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Повышение СОЭ отмечалось у 12/98 (12%) больных, получавших метотрексат (max 48 мм/ч); сывороточной концентрации СРБ – у 2/9 пациентов основной группы (max 9,75 мг/л) и 19/98 (19%) детей группы сравнения (max 53 мг/л) (табл. 31,32).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ не была нарушена у 7/9 больных основной группы и у 69/98 (70%) пациентов группы сравнения. У 2/9 и 7/98 (7%) детей, получавших адалимумаб и метотрексат, индекс CHAQ соответствовал минимальным функциональным нарушениям (0,14-0,63). Выраженная функциональная недостаточность (CHAQ >1,6) была зафиксирована у 8/98 (8%) больных группы сравнения.

Через 5 лет наблюдения медиана показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ оставалась равной 0 в обеих группах (табл. 35). Ремиссия болезни по мнению врача отмечалась у 4/9 и 80/98 (82%) пациентов основной и группы сравнения (табл. 34).

4.11. Влияние терапии адалимумабом на течение увеита у пациентов с ЮИА без системных проявлений

У 109/214 (51%) пациентов, лечившихся адалимумабом, поражение суставов ассоциировалось с увеитом.

На момент начала терапии у 93/214 (43,4%) пациентов основной группы выявлялся активный, у 16/214 (7,4%) – неактивный увеит.

Через 1 месяц ремиссия увеита была констатирована у 72/109 (66%), через 3 месяца – у 81/109 (74%), через 6 месяцев – у 75/82 (92%), через 1 год – у 67/75 (89%) больных. Средний срок индукции ремиссии составил 0,1 (0,1;0,1) года, средняя длительность ремиссии увеита составила 1,9 (0,%;2,7) лет. Обострение увеита развилось через 6 месяцев у 7/82 (8,5%), через 1 год – у 8/75 (11%) пациентов. Развитие увеита de novo не зафиксировано ни у одного ребенка.

В группе сравнения увеит de novo развился у 22/200 (11%) пациентов.

Таблица 26. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Число болезненных суставов.

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	7,71	8,70		0,00	2,00	4,00	10,00	46,00	0,1989
Группа 2	200	6,74	6,28		1,00	2,00	4,50	8,25	30,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	1,51	4,29	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	30,00	<0,0001
Группа 2	200	5,84	5,37	0,0911	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	1,15	3,99	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	28,00	<0,0001
Группа 2	200	5,08	4,94	0,0005	0,00	2,00	4,00	6,00	23,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	1,01	3,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	28,00	0,0013
Группа 2	150	2,25	3,13	<0,0001	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	0,53	2,11	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,0027
Группа 2	125	1,26	1,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	0,62	3,07	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,0630
Группа 2	122	1,21	1,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	0,56	2,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,0805
Группа 2	118	1,10	1,78	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	0,48	1,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	0,0362
Группа 2	112	0,96	1,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	0,83	2,81	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	17,00	0,7394
Группа 2	108	0,72	1,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	6,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	0,31	1,01	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,1937
Группа 2	107	0,53	0,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	0,25	0,84	0,0007	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1371
Группа 2	106	0,61	1,21	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,75	6,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	0,12	0,49	0,0082	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,1872
Группа 2	100	0,38	0,79	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,15	0,55	0,0411	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,2859
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	0,33	0,71	0,0914	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,6124
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 27. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Число припухших суставов.

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	6,43	7,47		0,00	2,00	4,00	8,00	29,00	0,2490
Группа 2	200	5,67	5,65		1,00	2,00	4,00	6,25	30,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	213	3,73	5,77	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	28,00	0,0001
Группа 2	200	5,84	5,37	0,7335	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	1,50	3,94	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	28,00	<0,0001
Группа 2	200	4,82	5,02	0,0587	0,00	1,00	4,00	6,00	23,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	190	1,17	3,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,75	28,00	0,0039
Группа 2	150	2,25	3,13	<0,0001	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	0,57	1,80	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	0,0018
Группа 2	125	1,26	1,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	0,42	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	<0,0001
Группа 2	122	1,21	1,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	0,53	2,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,0359
Группа 2	118	1,10	1,78	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	0,19	0,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	<0,0001
Группа 2	112	0,96	1,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	0,44	1,92	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	14,00	0,2672
Группа 2	108	0,72	1,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	6,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	0,20	0,89	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,0431
Группа 2	107	0,52	0,96	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	0,21	0,79	0,0006	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1003
Группа 2	106	0,61	1,21	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,75	6,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	0,18	0,39	0,0069	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2858
Группа 2	100	0,39	0,80	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,62	1,66	0,0906	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,9165
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	1,89	3,86	0,3300	0,00	0,00	1,00	1,00	12,00	0,0286
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 28. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Число суставов с ограничением функции.

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	7,65	8,64		0,00	2,00	4,00	10,75	47,00	0,2964
Группа 2	200	6,87	6,25		1,00	2,00	5,00	9,00	30,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	5,85	7,94	<0,0001	0,00	0,25	3,00	7,00	46,00	0,0290
Группа 2	200	7,40	6,30	0,3440	1,00	3,00	6,00	9,00	27,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	3,90	7,34	<0,0001	0,00	0,00	1,00	4,00	46,00	0,0084
Группа 2	200	5,58	5,31	0,0018	0,00	2,00	4,00	7,00	41,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	3,54	7,51	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,00	46,00	0,0772
Группа 2	150	4,86	5,85	0,0060	0,00	1,00	2,00	7,00	24,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	2,80	6,49	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	0,9528
Группа 2	125	2,84	3,90	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	22,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	2,75	6,81	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	0,7206
Группа 2	122	2,52	2,83	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	12,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	2,84	7,17	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	0,5665
Группа 2	118	2,43	2,98	<0,0001	0,00	0,00	2,00	3,00	16,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	2,46	6,58	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	0,9916
Группа 2	112	2,46	3,88	<0,0001	0,00	0,00	2,00	3,00	28,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	2,79	7,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	46,00	0,3512
Группа 2	108	2,00	3,33	<0,0001	0,00	0,00	1,50	2,00	28,00	
Через 3 года										
Группа 1	50	2,74	8,41	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	46,00	0,1482
Группа 2	107	1,51	1,66	<0,0001	0,00	0,00	2,00	2,00	7,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	1,71	5,81	0,0030	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,9020
Группа 2	106	1,63	1,92	<0,0001	0,00	0,00	2,00	2,00	10,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	1,47	4,57	0,0968	0,00	0,00	0,00	1,00	19,00	0,8511
Группа 2	100	1,36	1,57	<0,0001	0,00	0,00	1,00	2,00	7,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	1,77	5,21	0,2219	0,00	0,00	0,00	1,00	19,00	0,8483
Группа 2	98	1,62	2,05	<0,0001	0,00	0,00	1,00	2,00	8,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	2,67	6,16	0,3724	0,00	0,00	1,00	1,00	19,00	0,2519
Группа 2	98	1,62	2,05	<0,0001	0,00	0,00	1,00	2,00	8,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 29. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Число суставов с активным артритом.

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	7,73	8,64		0,00	2,00	4,00	10,00	46,00	0,0051
Группа 2	200	5,69	5,71		1,00	2,00	4,00	6,00	30,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	3,97	6,17	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	30,00	0,0011
Группа 2	200	5,84	5,37	0,7643	1,00	2,00	4,00	7,00	22,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	211	1,82	4,34	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	27,00	<0,0001
Группа 2	200	5,27	5,05	0,3404	0,00	2,00	4,00	6,00	23,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	190	1,53	4,49	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	28,00	0,0928
Группа 2	150	2,25	3,13	<0,0001	0,00	0,00	0,00	4,00	12,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	0,84	2,54	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,1260
Группа 2	125	1,26	1,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	0,84	3,26	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,2604
Группа 2	122	1,21	1,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	130	0,92	4,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	33,00	0,6525
Группа 2	118	1,10	1,78	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	0,50	1,69	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	0,0436
Группа 2	112	0,96	1,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	6,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	69	0,83	2,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	17,00	0,7431
Группа 2	108	0,72	1,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	6,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	0,31	1,01	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,1937
Группа 2	107	0,53	0,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	4,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	0,25	0,80	0,0006	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1348
Группа 2	106	0,61	1,21	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,75	6,00	
Через 4 года										
Группа 1	16	0,25	0,58	0,0065	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,4773
Группа 2	100	0,41	0,87	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,62	1,66	0,0735	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,9165
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	1,89	3,86	0,2758	0,00	0,00	1,00	1,00	12,00	0,0286
Группа 2	98	0,57	1,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 30. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Длительность утренней скованности (минуты, 0 - не было).

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	95,47	118,64		0,00	20,00	60,00	120,00	960,00	<0,0001
Группа 2	199	56,31	48,53		0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	15,72	38,47	<0,0001	0,00	0,00	0,00	15,00	240,00	<0,0001
Группа 2	199	56,46	48,50	0,3185	0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	5,75	22,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	180,00	<0,0001
Группа 2	200	53,67	47,72	0,0098	0,00	20,00	45,00	60,00	180,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	6,41	31,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	300,00	<0,0001
Группа 2	151	35,13	44,30	0,0002	0,00	0,00	20,00	60,00	180,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	1,08	5,11	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	<0,0001
Группа 2	121	18,32	22,47	<0,0001	0,00	0,00	10,00	30,00	120,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	1,37	10,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	<0,0001
Группа 2	116	13,83	16,01	<0,0001	0,00	0,00	10,00	20,00	60,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	1,63	7,59	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	60,00	<0,0001
Группа 2	118	18,69	19,30	<0,0001	0,00	0,00	15,00	30,00	75,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	1,94	12,28	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	<0,0001
Группа 2	112	10,27	14,33	<0,0001	0,00	0,00	2,50	15,00	90,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	4,64	16,43	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	90,00	0,2400
Группа 2	108	7,36	14,05	<0,0001	0,00	0,00	0,00	11,25	60,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	0,78	4,40	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,0020
Группа 2	107	5,70	10,74	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,00	45,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	0,36	1,89	0,0002	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,0158
Группа 2	106	4,34	8,54	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	0,59	2,43	0,0040	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,1288
Группа 2	100	3,35	7,35	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,77	2,77	0,0074	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,3294
Группа 2	98	3,65	10,53	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	1,67	5,00	0,0238	0,00	0,00	0,00	0,00	15,00	0,5777
Группа 2	98	3,65	10,53	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 31. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. СОЭ (мм/час, норма 2-15).

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	28,19	21,41		2,00	11,00	23,00	40,00	90,00	0,6761
Группа 2	200	29,06	20,81		2,00	10,00	26,00	45,00	75,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	13,34	11,90	<0,0001	2,00	5,00	10,00	18,75	64,00	0,0007
Группа 2	200	18,29	17,11	<0,0001	2,00	6,00	11,00	23,00	70,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	213	9,37	8,23	<0,0001	0,00	4,00	6,00	12,00	44,00	<0,0001
Группа 2	200	18,32	17,46	<0,0001	2,00	5,00	11,00	23,00	70,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	8,29	8,87	<0,0001	2,00	3,00	6,00	10,00	73,00	<0,0001
Группа 2	150	16,05	17,47	<0,0001	2,00	4,00	10,00	18,00	70,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	7,92	8,06	<0,0001	0,00	4,00	5,00	10,00	65,00	<0,0001
Группа 2	125	14,94	16,14	<0,0001	2,00	3,00	9,00	25,00	64,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	7,53	6,86	<0,0001	2,00	3,00	5,00	9,00	39,00	<0,0001
Группа 2	122	17,61	15,95	<0,0001	2,00	3,00	13,00	28,00	55,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	8,05	9,23	<0,0001	2,00	3,00	5,00	9,00	70,00	<0,0001
Группа 2	118	17,10	15,87	<0,0001	2,00	3,00	12,00	27,25	55,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	7,68	8,68	<0,0001	2,00	3,00	5,00	9,00	58,00	<0,0001
Группа 2	112	16,72	15,95	<0,0001	2,00	3,00	11,00	25,75	55,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	9,59	13,05	<0,0001	2,00	4,00	5,50	8,75	75,00	0,0040
Группа 2	108	16,23	15,93	<0,0001	2,00	3,00	8,50	24,25	55,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	7,51	7,41	<0,0001	2,00	4,00	5,00	7,50	37,00	0,0125
Группа 2	107	11,84	11,12	<0,0001	2,00	3,00	6,00	16,50	55,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	8,36	8,94	<0,0001	2,00	3,00	5,00	8,75	37,00	0,0501
Группа 2	106	13,99	14,34	<0,0001	2,00	3,00	6,00	19,75	55,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	10,76	10,53	0,0013	2,00	3,00	6,00	12,00	37,00	0,6288
Группа 2	100	9,46	10,21	<0,0001	2,00	3,00	5,00	13,00	55,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	12,38	10,84	0,0173	2,00	3,00	8,00	16,00	36,00	0,6158
Группа 2	98	10,76	10,99	<0,0001	2,00	3,00	5,50	16,00	55,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	9,56	6,78	0,0286	2,00	3,00	10,00	16,00	18,00	0,7487
Группа 2	98	10,76	10,99	<0,0001	2,00	3,00	5,50	16,00	55,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 32. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. СРБ (мг/л, норма 0-5).

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	17,86	30,30		0,00	1,00	5,89	18,00	166,00	0,8498
Группа 2	200	17,31	28,70		0,00	1,38	7,89	15,25	125,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	4,60	10,58	<0,0001	0,00	0,00	0,84	4,51	100,00	<0,0001
Группа 2	200	17,67	28,29	0,8850	0,00	1,88	7,95	18,99	125,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	3,36	13,21	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	134,94	<0,0001
Группа 2	200	11,13	19,41	0,0119	0,00	0,13	5,00	13,70	98,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	3,00	15,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,20	202,00	0,0003
Группа 2	150	8,50	11,36	0,0004	0,00	0,00	4,99	12,00	43,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	1,26	3,72	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,33	33,45	<0,0001
Группа 2	125	7,42	15,08	0,0011	0,00	0,00	0,17	6,08	68,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	1,15	3,40	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	29,00	<0,0001
Группа 2	122	9,35	15,77	0,0086	0,00	0,00	1,00	11,00	56,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	1,57	6,87	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	72,00	<0,0001
Группа 2	118	8,53	14,82	0,0164	0,00	0,00	0,90	11,00	56,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	1,79	6,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	38,80	<0,0001
Группа 2	112	8,03	14,47	0,0074	0,00	0,00	0,45	11,00	56,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	4,33	13,73	0,0030	0,00	0,00	0,00	2,59	80,00	0,1719
Группа 2	108	7,18	13,41	0,0024	0,00	0,00	0,10	8,00	53,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	1,66	4,23	0,0012	0,00	0,00	0,00	0,82	22,00	0,1947
Группа 2	107	2,77	5,35	<0,0001	0,00	0,00	0,10	4,00	38,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	1,27	3,52	0,0135	0,00	0,00	0,00	1,10	18,11	0,0548
Группа 2	106	5,72	11,99	0,0005	0,00	0,00	0,10	5,00	53,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	1,34	4,86	0,0641	0,00	0,00	0,00	0,00	20,11	0,2601
Группа 2	100	4,11	9,87	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,25	53,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,80	2,19	0,0279	0,00	0,00	0,00	0,00	7,92	0,1721
Группа 2	98	4,65	10,01	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,00	53,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	1,94	3,52	0,1926	0,00	0,00	0,00	1,86	9,75	0,4236
Группа 2	98	4,65	10,01	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,00	53,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 33. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед.

Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы).

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	213	1,15	0,81		0,00	0,50	1,00	1,75	3,00	0,6443
Группа 2	200	1,11	0,85		0,00	0,30	1,00	1,50	3,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	213	0,49	0,56	<0,0001	0,00	0,00	0,25	0,75	2,50	<0,0001
Группа 2	200	1,15	0,89	0,6375	0,00	0,30	1,20	1,97	3,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	0,26	0,45	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,25	2,75	<0,0001
Группа 2	200	0,98	0,86	0,0952	0,00	0,13	0,94	1,85	3,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	0,20	0,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,25	2,50	<0,0001
Группа 2	150	0,77	0,88	0,0006	0,00	0,00	0,30	1,30	3,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	165	0,15	0,32	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,50	<0,0001
Группа 2	125	0,46	0,75	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,60	2,70	
Через 1 год										
Группа 1	157	0,13	0,31	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	2,00	<0,0001
Группа 2	121	0,39	0,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,40	2,50	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	0,13	0,33	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,75	0,0002
Группа 2	118	0,38	0,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,40	2,50	
Через 2 года										
Группа 1	107	0,08	0,24	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50	0,0001
Группа 2	112	0,35	0,67	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,30	2,50	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	0,14	0,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,0504
Группа 2	108	0,31	0,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,20	2,50	
Через 3 года										
Группа 1	51	0,08	0,25	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50	0,0181
Группа 2	107	0,30	0,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,20	2,50	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	0,05	0,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,0422
Группа 2	106	0,30	0,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,20	2,50	
Через 4 года										
Группа 1	17	0,04	0,09	0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,1224
Группа 2	100	0,28	0,64	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	2,50	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	0,07	0,15	0,0029	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,2491
Группа 2	98	0,28	0,64	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,12	2,50	
Через 5 лет										
Группа 1	9	0,06	0,11	0,0127	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,3099
Группа 2	98	0,28	0,64	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,12	2,50	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 34. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы).

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	61,55	18,96		10,00	50,00	60,50	73,75	100,00	0,9245
Группа 2	200	61,74	20,43		15,00	46,00	60,00	80,00	100,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	27,76	19,45	<0,0001	0,00	9,00	30,00	40,00	81,00	<0,0001
Группа 2	200	61,58	20,59	0,7374	12,00	46,00	61,50	80,00	100,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	14,39	16,20	<0,0001	0,00	0,00	9,50	23,75	89,00	<0,0001
Группа 2	200	54,31	17,90	<0,0001	15,00	41,50	55,50	67,00	96,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	191	11,43	16,16	<0,0001	0,00	0,00	5,00	18,00	95,00	<0,0001
Группа 2	150	25,82	20,03	<0,0001	0,00	12,00	23,00	37,25	76,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	7,97	11,42	<0,0001	0,00	0,00	3,50	10,75	53,00	<0,0001
Группа 2	125	21,48	20,15	<0,0001	0,00	4,00	15,00	32,00	78,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	7,33	11,80	<0,0001	0,00	0,00	3,00	9,00	87,00	0,0003
Группа 2	122	14,31	19,79	<0,0001	0,00	0,00	1,50	23,00	67,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	7,29	11,51	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,50	67,00	0,0475
Группа 2	118	10,85	16,46	<0,0001	0,00	0,00	0,00	20,50	67,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	6,50	9,60	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,00	39,00	0,2854
Группа 2	112	8,40	15,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	11,25	67,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	8,16	14,95	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,50	76,00	0,2446
Группа 2	108	5,84	11,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,00	54,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	5,65	10,21	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,50	50,00	0,3291
Группа 2	107	4,21	7,81	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,50	34,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	4,68	8,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,75	30,00	0,4140
Группа 2	106	3,33	7,43	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	34,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	6,41	11,80	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,00	39,00	0,3405
Группа 2	100	4,16	8,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	34,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	7,62	11,84	<0,0001	0,00	0,00	0,00	13,00	34,00	0,2201
Группа 2	98	4,16	9,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	35,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	12,33	15,66	0,0063	0,00	0,00	10,00	14,00	45,00	0,0185
Группа 2	98	4,16	9,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	35,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 35. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	72,15	19,44		6,00	63,00	73,00	87,75	100,00	0,0052
Группа 2	200	66,85	18,92		23,00	50,00	68,00	80,00	100,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	32,00	21,20	<0,0001	0,00	12,00	33,00	48,00	89,00	<0,0001
Группа 2	200	66,33	19,46	0,2416	23,00	50,00	68,00	80,00	100,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	214	16,90	18,62	<0,0001	0,00	0,00	12,00	27,00	97,00	<0,0001
Группа 2	200	65,10	18,09	0,0019	30,00	50,00	65,00	80,00	100,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	190	13,02	17,54	<0,0001	0,00	0,00	6,00	20,50	100,00	<0,0001
Группа 2	150	33,81	20,58	<0,0001	0,00	21,00	32,00	45,75	87,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	9,61	13,41	<0,0001	0,00	0,00	4,00	14,00	69,00	<0,0001
Группа 2	125	30,68	23,03	<0,0001	0,00	12,00	25,00	45,00	87,00	
Через 1 год										
Группа 1	157	8,88	13,31	<0,0001	0,00	0,00	4,00	13,00	92,00	<0,0001
Группа 2	122	23,85	21,81	<0,0001	0,00	5,00	23,00	34,00	78,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	131	8,82	13,40	<0,0001	0,00	0,00	2,00	14,00	71,00	0,0004
Группа 2	118	16,27	19,17	<0,0001	0,00	0,00	11,00	25,00	82,00	
Через 2 года										
Группа 1	108	7,41	11,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,25	44,00	0,0010
Группа 2	112	14,70	19,98	<0,0001	0,00	0,00	5,00	24,75	78,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	70	9,56	17,43	<0,0001	0,00	0,00	0,00	12,00	90,00	0,9241
Группа 2	108	9,79	14,47	<0,0001	0,00	0,00	0,00	14,00	67,00	
Через 3 года										
Группа 1	51	6,63	11,50	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,50	53,00	0,8816
Группа 2	107	6,35	10,90	<0,0001	0,00	0,00	0,00	13,00	51,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	5,54	10,26	<0,0001	0,00	0,00	0,00	6,25	36,00	0,7275
Группа 2	106	4,79	9,95	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	51,00	
Через 4 года										
Группа 1	17	6,82	10,99	<0,0001	0,00	0,00	0,00	11,00	37,00	0,9725
Группа 2	100	6,71	12,74	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,00	54,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	9,31	14,36	<0,0001	0,00	0,00	0,00	16,00	42,00	0,4732
Группа 2	98	6,37	13,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	56,00	
Через 5 лет										
Группа 1	9	15,11	18,42	0,0037	0,00	0,00	15,00	18,00	53,00	0,0796
Группа 2	98	6,37	13,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	56,00	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

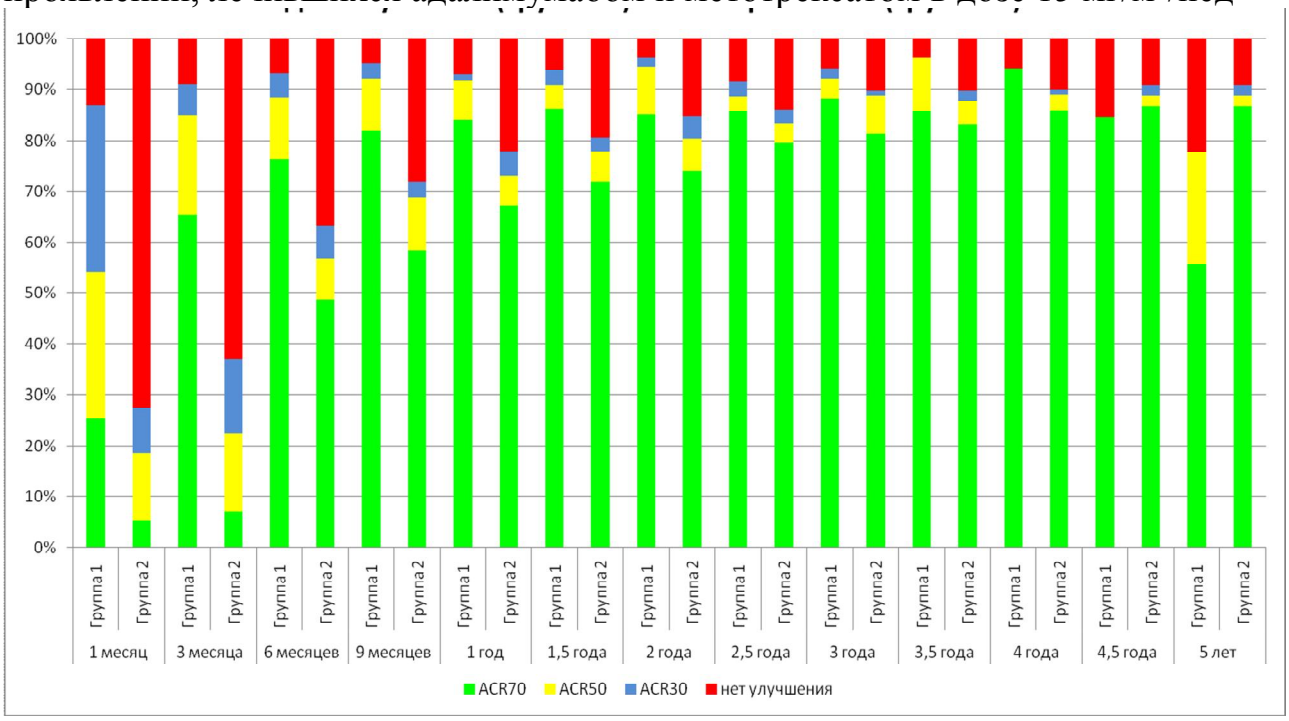
** непарный t-тест, сравнение между группами

4.12. Оценка эффективности терапии адалимумаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

Через 1 месяц критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом, что было достоверно выше ($p<0,0001$), чем в группе пациентов, получавших метотрексат – 28/19/6% (рис. 4).

Через 3 месяца уровень ответа АКРпеди 30/50/70 в основной группе значимо нарос, составил 91/85/65% и был по-прежнему значимо выше ($p<0,0001$), чем в группе сравнения (37/23/7%) (рис. 4).

Рисунок 4. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед



Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

Через 6 месяцев у пациентов, получавших метотрексат, впервые нарос эффект препарата, составил 63/57/47% по критериям АКРпеди 30/50/70, но был достоверно ниже ($p<0,0001$), чем в основной группе (93/89/76%) (рис. 4).

Через 9 и 12 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди у больных, получавших ингибитор ФНОα, был по-прежнему выше, чем на фоне лечения

метотрексатом: 95/92/82% и 72/69/58% (p<0,0001) через 9 мес; 93/92/84% и 78/73/67% (p=0,0005) через 12 мес, соответственно (рис. 4).

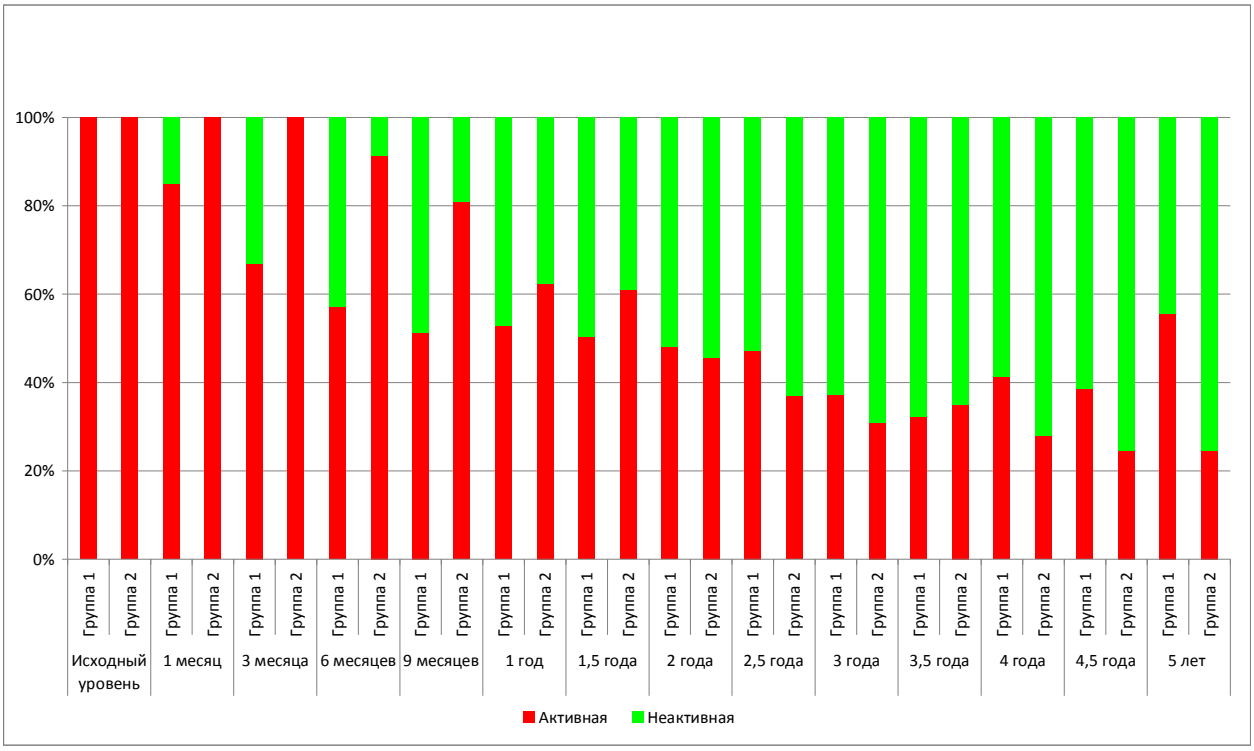
Через 2 года разница между группами сократилась, критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 96/94/85% и 85/80/74% пациентов (p=0,0165). Через 3 года разница стала недостоверной, уровень ответа составил 94/92/88% и 89/88/81% (p=0,6499) у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно (рис. 4).

В течение последующих 2-х лет наблюдения эффективность исследуемых препаратов по критериям АКРпеди не отличалась (рис.4).

4.13. Сроки, частота развития и длительность ремиссии заболевания на фоне лечения адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace

Сроки и частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались весь период наблюдения.

Рисунок 5. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (Группа 2).



Через 1 и 3 месяца после начала лечения в основной группе стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 15% и 33% больных,

соответственно. В группе сравнения ни один пациент не соответствовал оцениваемым критериям (рис. 5).

Через 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия регистрировались у 43% пациентов, лечившихся адалимумабом, что было более чем в 4 раза чаще, чем у больных, получавших метотрексат (9%) (рис. 5).

Таблица 36. Частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (Группа 2)

		n	Неактивная	Активная	ND	p-value*
Исходный уровень	Группа 1	214	0	214	1	1,0000
	Группа 2	200	0	200	0	
1 месяц	Группа 1	214	32	182	1	<0,0001
	Группа 2	200	0	200	0	
3 месяца	Группа 1	214	71	142	2	<0,0001
	Группа 2	200	0	200	0	
6 месяцев	Группа 1	191	82	109	24	<0,0001
	Группа 2	150	13	137	50	
9 месяцев	Группа 1	166	81	85	49	<0,0001
	Группа 2	125	24	101	75	
1 год	Группа 1	157	74	83	58	0,1146
	Группа 2	122	46	76	78	
1,5 года	Группа 1	131	65	66	84	0,0918
	Группа 2	118	46	72	82	
2 года	Группа 1	108	56	52	107	0,6979
	Группа 2	112	61	51	88	
2,5 года	Группа 1	70	37	33	145	0,1806
	Группа 2	108	68	40	92	
3 года	Группа 1	51	32	19	164	0,4225
	Группа 2	107	74	33	93	
3,5 года	Группа 1	28	19	9	187	0,7842
	Группа 2	106	69	37	94	
4 года	Группа 1	17	10	7	198	0,2727
	Группа 2	100	72	28	100	
4,5 года	Группа 1	13	8	5	202	0,2813
	Группа 2	98	74	24	102	
5 лет	Группа 1	9	4	5	206	0,0448
	Группа 2	98	74	24	102	

* Хи-квадрат тест

Через 9 мес значимая разница между группами сохранялась и составила 49% и 19%, соответственно. Через 1 год частота развития ремиссии в группе сравнения выросла в 2 раза, составила 38% и уже достоверно не отличалась от показателя основной группы (47%) (p=0,1146) (рис. 5, табл. 36).

Через 2 года разница между группами полностью нивелировалась, стадия неактивной болезни/ремиссия были зарегистрированы у 52% и 54% больных

(p=0,6979), соответственно (рис. 2, табл. 36). В последующие 3 года наблюдения исследуемые группы по этому показателю достоверно не отличались (рис. 5, табл. 36).

Адалимумаб индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссии болезни в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат (5 (3;8); 12 (6;18), p<0,0001), а ее длительность была значимо дольше, чем в группе сравнения (21 (14;26); 12 (8;15), p<0,0001) (табл. 37).

Таблица 37. Сроки развития и длительность ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Группы	Основная группа Адалимумаб (n=214)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)	p
Срок наступления ремиссии (мес)	5 (3;8)	12 (6;18)	<0,0001
Длительность ремиссии (мес)	21 (14;26)	12 (8;15)	<0,0001

4.14. Оценка эффективности терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед по индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений

До начала лечения активность болезни по индексу JADAS71 в основной группе была несколько выше, чем в группе сравнения (19,5 (14,9;28); 18,7 (14,6;22,7), p=0,0141), однако разница была не велика (рис. 6, табл. 38).

Через 1 месяц индекс JADAS71 у пациентов, лечившихся адалимумабом, сократился в 2 раза как по сравнению с исходным значением (19,5 (14,9;28); 8,3 (2,38;13,98), p<0,0001), так и показателем у больных, лечившихся метотрексатом (8,3 (2,38;13,98), 19,0 (14,68; 22,78), p<0,0001). У пациентов группы сравнения динамики не было (18,7 (14,6;22,7); 19,0 (14,68; 22,78), p=0,2073) (рис. 6, табл. 38).

Через 3 месяца индекс JADAS71 в основной группе сократился в 10 раз по сравнению с исходным значением, стал соответствовать низкой степени активности болезни (19,5 (14,9;28); 2,1 (0;7,3), p<0,0001) и был значимо ниже

чем в группе сравнения (2,1 (0;7,3), 17,0 (13,43; 21,03), p<0,0001). У детей, лечившихся метотрексатом, индекс JADAS71 по-прежнему достоверно не отличался от исходного значения (18,7 (14,6;22,7); 17,0 (13,43; 21,03) (рис. 6, табл. 38).

Через 6 месяцев у пациентов, получавших метотрексат, впервые зарегистрирована положительная динамика по индексу JADAS71 (18,70 (14,60;22,70); 5,7 (3,35; 12,88), <0,0001). Однако он оставался достоверно выше, чем в основной группе (1,3 (0;4,8); 5,7 (3,35;12,88), p<0,0001) (рис. 6, табл. 38).

Через 9 месяцев индекс JADAS71 продолжал снижаться в группе сравнения, но его значение было выше, чем в основной группе (0,5 (0;3,35), 4,4 (2,0;11,7), p<0,0001) (рис. 6, табл. 38).

Через 1 и 2 года достоверная разница по индексу JADAS71 между двумя группами сохранялась. Активность болезни была значимо ниже у пациентов, получавших адалимумаб (0,8 (0;2,7) и 2,3 (0,9;9,38), p<0,0001) через 1 год; 0,3 (0;2,6) и 1,25(0;7,55), p=0,0036 через 2 года) (рис. 6, табл. 38).

Рисунок 6. Динамика индекса JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

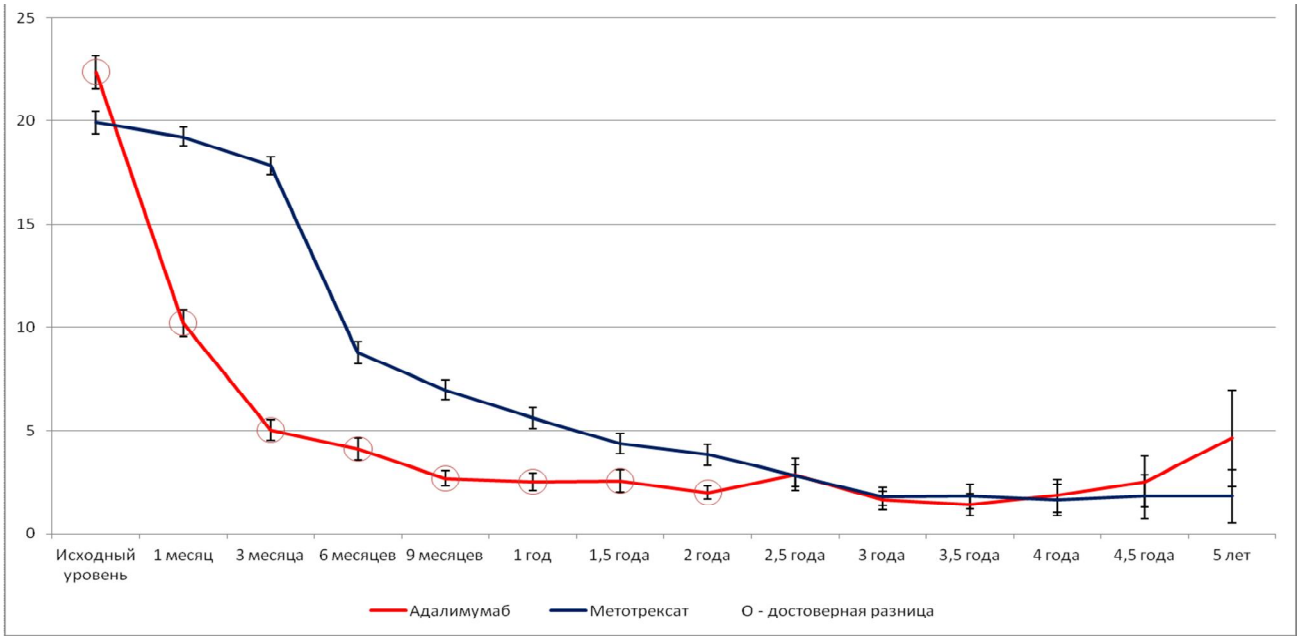


Таблица 38. Динамика активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед по индексу JADAS71

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	214	22,36	11,84		2,60	14,90	19,50	28,08	71,90	0,0141
Группа 2	200	19,91	7,85		6,40	14,60	18,70	22,70	49,40	
Через 1 месяц										
Группа 1	214	10,21	9,44	<0,0001	0,00	2,38	8,30	13,98	45,20	<0,0001
Группа 2	200	19,23	6,51	0,2073	6,50	14,68	19,00	22,78	39,40	
Через 3 месяца										
Группа 1	211	5,04	7,26	<0,0001	0,00	0,00	2,10	7,30	40,80	<0,0001
Группа 2	200	17,83	6,32	<0,0001	5,70	13,43	17,00	21,03	35,10	
Через 6 месяцев										
Группа 1	189	4,10	7,37	<0,0001	0,00	0,00	1,30	4,80	39,00	<0,0001
Группа 2	150	8,77	7,33	<0,0001	0,00	3,35	5,70	12,88	29,30	
Через 9 месяцев										
Группа 1	166	2,68	4,70	<0,0001	0,00	0,00	0,50	3,35	29,40	<0,0001
Группа 2	125	6,97	6,28	<0,0001	0,00	2,00	4,40	11,70	22,70	
Через 1 год										
Группа 1	157	2,51	5,50	<0,0001	0,00	0,00	0,80	2,70	48,30	<0,0001
Группа 2	122	5,61	6,23	<0,0001	0,00	0,90	2,30	9,38	21,70	
Через 1,5 года										
Группа 1	130	2,55	6,28	<0,0001	0,00	0,00	0,30	2,60	47,50	0,0173
Группа 2	118	4,36	5,57	<0,0001	0,00	0,00	1,25	7,55	22,30	
Через 2 года										
Группа 1	108	1,99	3,56	<0,0001	0,00	0,00	0,30	2,60	17,80	0,0036
Группа 2	112	3,81	5,43	<0,0001	0,00	0,00	1,00	5,90	19,30	
Через 2,5 года										
Группа 1	69	2,86	6,46	<0,0001	0,00	0,00	0,30	2,50	36,80	0,9471
Группа 2	108	2,81	4,33	<0,0001	0,00	0,00	0,60	4,38	19,50	
Через 3 года										
Группа 1	51	1,61	3,07	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	14,80	0,7283
Группа 2	107	1,79	3,14	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,95	14,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	28	1,40	2,76	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,98	11,00	0,5344
Группа 2	106	1,81	3,18	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,00	14,00	
Через 4 года										
Группа 1	16	1,84	3,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,58	10,40	0,8055
Группа 2	100	1,64	3,01	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,48	11,30	
Через 4,5 года										
Группа 1	13	2,51	4,46	0,0009	0,00	0,00	0,00	3,90	15,20	0,5424
Группа 2	98	1,80	3,83	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	15,10	
Через 5 лет										
Группа 1	9	4,63	7,04	0,0370	0,00	0,00	3,50	4,10	21,80	0,0537
Группа 2	98	1,80	3,83	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	15,10	

Группа 1 – адалимумаб, Группа 2 – метотрексат

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Через 3 года разница между группами нивелировалась, индекс JADAS71 стал равен 0 (0;2) и 0 (0;2,95), p=0,7283 и весь период дальнейшего наблюдения достоверно не отличался у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом (рис. 6, табл. 38).

Таким образом, результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение.

Ингибитор ФНОα – адалимумаб обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 месяц после первой инъекции адалимумаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 93% пациентов.

Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. Клинические и лабораторные показатели активности болезни достоверно снизились, а функциональный статус пациентов улучшился лишь через 6 месяцев наблюдения.

В условиях лечения ингибитором ФНОα в значимо более кроткие сроки купировался суставной синдром и нормализовались лабораторные показатели активности. Через 1 и 3 мес ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 33% и 63% пациентов, лечившихся адалимумабом, через 6 мес – у 72% и 53%; через 9 мес – у 78% и 62,4%, через 12 мес – 81,5% и 65% пациентов, получавших ингибитор ФНОα и метотрексат, соответственно.

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям у 70% пациентов уже через 1 месяц лечения ингибитором ФНОα; через 3,6,9 и 12 месяцев – у 83% и 45%, 90% и 48%;

90% и 81,6% и 94% и 68% больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Адалимумаб в отличие от метотрексата обладает быстрым и выраженным контролирующим влиянием на течение ЮИА без системных проявлений. Ингибитор ФНОα в очень короткие сроки обеспечил восстановление объема движений в суставах и функциональной активности по вопроснику CHAQ у пациентов с ЮИА. Метотрексат достоверно улучшил функциональную способность пациентов с ЮИА без системных проявлений лишь через 6 месяцев наблюдения. Через 1, 3, 6, 12 месяцев объем движений в суставах полностью восстановился у 25%, 47%, 56%, 63% и 6%, 4%, 24%, 33% больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно, а функциональная активность по вопроснику CHAQ – у 41%, 52%, 63%,71% и 8%, 18%, 30%, 58% пациентов.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность и самочувствие детей, получавших адалимумаб, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 78,8% и 63%; 74,5% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность адалимумаба по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace была достоверно выше, чем метотрексата в течение 3-х лет наблюдения.

Через 1 месяц улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 87/64/25%, получавших ГИБП. Через 3, 6, 12 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70% составил 91/85/65% и 37/27/7%; 93/89/76% и 63/57/47%; 93/92/84% и 78/76/67% в условиях терапии адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Адалимумаб в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (5 (3;8) и 12 (6;18)мес, p<0,0001, соответственно). Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 15%, 33% и 43% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и у 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Разница между группами нивелировалась только через 1 и 2 года наблюдения (47 и 38%; 52 и 54%).

Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (21 (14;26) и 12 (8;15),p<0,0001).

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно быстрее снижалась у пациентов, получавших адалимумаб, чем у больных, лечившихся метотрексатом. Через 1 месяц в основной группе индекс JADAS71 уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным значением (19,5 (14,9;228); 8,3 (2,38;13,98), p<0,0001), а также по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения. У пациентов, лечившихся метотрексатом, активность болезни по индексу JADAS71 впервые значимо снизилась через 6 месяцев, но была по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе. Разница между группами нивелировалась лишь через 2,5 года наблюдения.

4.15. Влияние терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные препараты

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 135/214 (63%) и 183/200 (91,5%) пациента основной и группы сравнения, соответственно.

Через месяц НПВП отменили 183/214 (85,5%) и 59/200 (29,5%), через 3 месяца – 200/214 (93,4%) и 65/200 (32,5%) пациентам основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев НПВП получали 5/214 (2,3%) и 89/150 (59%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Глюкокортикоиды

Адалимумаб и метотрексат назначался на фоне приема преднизолона per os у 20/214 (9,3%) и 18/200 (9%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Через 12 месяцев доза преднизолона в основной группе была достоверно снижена (0,2 (0,05;0,34) и 0,08 (0,05; 0,1) – до и через 1 год, соответственно). Одному ребенку преднизолон был полностью отменен.

В группе сравнения доза преднизолона оставалась стабильной. Значимо снизить ее удалось лишь через год от начала терапии метотрексатом (0,1;0,4) и 0,1 (0,05;0,3) – до и через 1 год, соответственно). Преднизолон не был отменен ни одному ребенку.

До включения в исследование внутрисуставные инъекции ГК проводились 102/214 (47,4%) и 174/200 (87%) больным из обеих групп.

После начала терапии внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов были прекращены у 100% и 186/200 (88%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно; 24/200 (12%) пациентам, лечившимся метотрексатом, периодически вводили глюкокортикоиды внутрисуставно.

До включения в исследование пульс-терапия метилпреднизолоном проводилась 14/214 (6,5%) и 6/200 (3%) больным из обеих групп. Внутривенные инфузии метилпреднизолона в высоких дозах были прекращены у всех пациентов.

4.16. Нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления (НЯ) оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инъекция препарата (215 – в основной и 200 – в группе сравнения).

Лечение адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед хорошо переносилось 58% и 73% пациентами из обеих групп. Нежелательные явления были зарегистрированы у 42% и 27% больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены препаратов у 6% и 10% пациентов, соответственно.

Зарегистрированные НЯ были разделены на 3 группы: инъекционные реакции на введение препаратов, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом была достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (57,6; 27,4 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$); (8,5; 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$), соответственно.

4.16.1. Инъекционные реакции на введение препаратов

Инъекционные реакции (т.е. возникавшие во время инъекции препарата или в течение 24 часов после ее проведения) на разных сроках наблюдения зарегистрированы у 68/215 (31,6%) и 1/200 (0,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 39). Частота реакций на введение адалимумаба была достоверно выше, чем при применении метотрексата и составила 16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,0001$).

Инъекционные реакции на введение адалимумаба включали: анафилактические реакции – у 2/215 (0,9%), сыпь – у 3/215 (1,4%), аллергический конъюнктивит – у 1/215 (0,5%) ребенка, боль в месте инъекции – у 62/215 (29%) больных. Самым частым НЯ была боль в месте введения препарата (62/215 (29%)). В случае развития анафилактической реакции (2) проводились внутривенные инфузии метилпреднизолона из расчета 5-7 мг/кг, при появлении сыпи – антигистаминные средства. У 4/68 (5,9%) пациентов адалимумаб был отменен. Причины отмены: анафилактическая реакция (2),

сыпь по типу крапивницы (2). Боль в месте инъекции адалимумаба не являлась причиной для прекращения лечения (табл. 39).

Таблица 39. Инъекционные реакции на введение адалимумаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Адалимумаб n=215	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	402,32	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	68/16,9	1/0,17*
Анафилактическая реакция	2/0,5	0
Аллергическая сыпь	2/0,5	1/0,17
Гиперемия в месте инъекции	1/0,25	0
Затруднение дыхания	0	1/0,17
Головная боль, головокружение	0	1/0,17
Сильная боль в месте введения	62/15,4	0
Аллергический конъюнктивит	1/0,25	0

*p<0,0001

Инъекционная реакция на введение метотрексата была отмечена лишь у одной пациентки (0,5%) (табл. 39). Она включала аллергическую сыпь, умеренное затруднение дыхания и головокружение. Девочке внутримышечно был введен преднизолон и антигистаминные препараты. Метотрексат был отменен.

4.16.2. Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести. У пациентов, лечившихся адалимумабом, инфекционные НЯ развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (35,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет, соответственно, p<0,0001). Они включали: острый ринит, пневмонию, обострение хронического тонзиллита, герпетическую инфекцию, стрептодермию, блефарит, лимфаденит (табл. 40).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 85/215 (39,5%) и 83/200 (41,5%) детей основной и группы сравнения: острый ринит – 53/215 (24,7%) и 49/200

(24,5%), острый гайморит – 3/215 (1,4%) и 3/200 (1,5%), острый отит – 8/215 (3,7%) и 9/200 (4,5%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно (табл. 40). Обострение хронических инфекций (аденоидита и тонзиллита) регистрировалось у 19/215 (8,8%) и 22/200 (11%) больных обеих групп, инфекция дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию – у 17/215 (7,9%) и 18/200 (9%); герпетическая инфекция – у 10/215 (4,7%) и 6/200 (3%); острая кишечная инфекция – у 3/215 (1,4%) и 5/200 (2,5%); инфекция мочевыводящих путей – у 2/215 (0,9%) и 4/280 (2%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 40).

Тубинфицированность и развитие очагового туберкулеза достоверно чаще развивались на фоне лечения адалимумабом (3,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет в обеих группах, соответственно, $p<0,0001$). Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 8/215 (3,7%) и 5/200 (2,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно; активный туберкулез легких – у 5/215 (2,3%) больных, лечившихся адалимумабом (табл. 40). Формы туберкулеза легких включали: очаговый туберкулез – у 1 (через 1 год 4 мес), диссеминированный туберкулез – у 1 (через 1 год 3 мес), диссеминированный туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфоузлов и плеврит – у 1 ребенка (через 5 лет и 3 мес), инфильтративный туберкулез – у 2 детей (через 3 и 3,1 года, соответственно).

Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования детям с туберкулезной инфицированностью назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Адалимумаб был отменен 2/8 больным на разных сроках лечения (через 6 мес и 1 год).

Все дети с активным туберкулезом легких (n=5) были госпитализированы в Институт Фтизиопульмонологии. Адалимумаб был отменен, назначены 5 противотуберкулезных препаратов. После окончания курса противоревматической терапии лечение адалимумабом не проводилось.

Таблица 40. Инфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Нежелательные явления	Основная группа Адалимумаб n=215	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	402,32	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	142/35,3	121/20,7*
Инфекции ЛОР-органов:		
Острый ринит	53/13,2	49/8,4*
Острый гайморит	3/0,75	3/0,5
Острый отит	8/1,99	9/1,5
Острый фарингин	2/0,5	0
Обострение хронического аденоидита	6/1,5	8/1,4
Обострение хронического тонзиллита	13/3,2	14/2,4
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	10/2,5	13/2,2
Острая очаговая пневмония	7/1,7	5/0,9*
Герпетическая инфекция:		
Herpes Labials	8/1,99	6/1,0*
Herpes Zoster	2/0,5	0
Острая кишечная инфекция	3/0,75	5/0,9
Инфекция мочевыводящих путей	2/0,5	4/0,7
Стрептодермия	5/1,2	0
Блефарит	1/0,25	0
Лимфаденит	1/0,25	0
Туберкулезная инфекция:		
Вираж туберкулиновых проб (тубинфицированность)	8/1,99	5/0,9* 0
Туберкулез:	5/1,2	0
Очаговый туберкулез легких	1/0,25	0
Диссеминированный туберкулез легких	2/0,5	0
Инфильтративный туберкулез легких	2/0,5	0

*p<0,0001

4.16.3. Неинфекционные нежелательные явления

Неинфекционные нежелательные явления включали изменения со стороны лабораторных показателей, носовые кровотечения, травмы и увеит (табл. 41).

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Достоверно чаще развивалась на фоне лечения адалимумабом в сочетании с метотрексатом. Была зарегистрирована у 4/215 (1,8%) и 2/200 (1%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (частота – 0,99 и 0,3 на 100 пациенто-лет) (табл. 41). У всех больных (n=4) нейтропения была средней степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (4) пациентов основной группы был отменен метотрексат как фоновый препарат. После отмены метотрексата число нейтрофилов восстановилось, терапия адалимумабом была продолжена. В группе сравнения нейтропения также носила нетяжелый характер и лечение метотрексатом было продолжено.

Тромбоцитопения. Отмечалась у 1 пациента (0,5%), получавшего адалимумаб в комбинации с метотрексатом (табл. 41). После отмены метотрексата число тромбоцитов восстановилось, и лечение адалимумабом было продолжено без НЯ.

Повышение аминотрансфераз. С одинаковой частотой наблюдалось у пациентов, лечившихся адалимумабом (10/215 (4,7%)) и метотрексатом (14/200 (7%)) (2,5 и 2,4 на 100 пациенто-лет) (табл. 41). У 8/10 пациентов основной группы лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз, 2/10 детям адалимумаб был отменен. В группе сравнения терапия метотрексатом прекращена у 5/14 больным.

Гематурия. Зарегистрирована у 2/200 (1%) (0,3 на 100 пациенто-лет) пациентов, получавших метотрексат (табл. 41). Лечение было прекращено.

Носовые кровотечения

Отмечались у 1 ребенка (0,5%), получавшего адалимумаб в комбинации с метотрексатом (табл. 41). После отмены метотрексата носовые кровотечения купировались.

Травмы

Ушиб мягких тканей стопы был зафиксирован у 1 ребенка (0,5%), переломы костей – у 5 детей из основной группы (табл. 41). У всех детей причиной переломов костей была травма. У 3/5 детей с переломом костей был диагностирован стероидный остеопороз.

Увеит.

Увеит de novo достоверно чаще развивался у пациентов, лечившихся метотрексатом (22/200 (11%), 3,8 на 100 пациенто-лет) (табл. 41).

Таблица 41. Неинфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Нежелательные явления	Основная группа Адалимумаб n=215	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	402,32	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	22/5,5	40/6,8
Нейтропения	4/0,99	2/0,3
Тромбоцитопения	1/0,24	0
Повышение аминотрансфераз	10/2,5	14/2,4
Гематурия	0	2/0,3
Перелом кости (травматические)	5/1,2	0
Ушиб мягких тканей стопы	1/0,24	
Носовые кровотечения	1/0,24	0
Развитие увеита de novo	0	22/3,8

*p<0,001

4.16.4. Серьезные нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления (НЯ) достоверно чаще развивались у пациентов, получавших адалимумаб, чем у больных, лечившихся метотрексатом (8,5; 1,9 на 100 пациенто-лет, p<0,0001) (табл. 42).

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции – у 4/215 (1,8%) и 1/200 (0,5%), инфекции верхних и нижних дыхательных путей (которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков); острую кишечную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей; генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, туберкулез легких, токсический гепатит и переломы костей (табл. 42).

Таблица 42. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Адалимумаб n=215	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	402,32	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	34/8,5	11/1,9*
Инъекционные реакции	4/0,99	1/0,2*
Острый отит	2/0,5	0
Острый бронхит	2/0,5	0
Острая очаговая пневмония	7/1,7	5/0,9
Herpes Zoster	2/0,5	0
Острая кишечная инфекция	1/0,25	3/0,5
Инфекция мочевыводящих путей	2/0,5	2/0,3
Лимфаденит	1/0,25	0
Активный туберкулез	6/1,2	0
Перелом кости (травматические)	5/1,2	0
Повышение аминотрансфераз	2/0,5	0

*p<0,001

4.17. Выживаемость терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В исследование были включены 215 и 200 пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

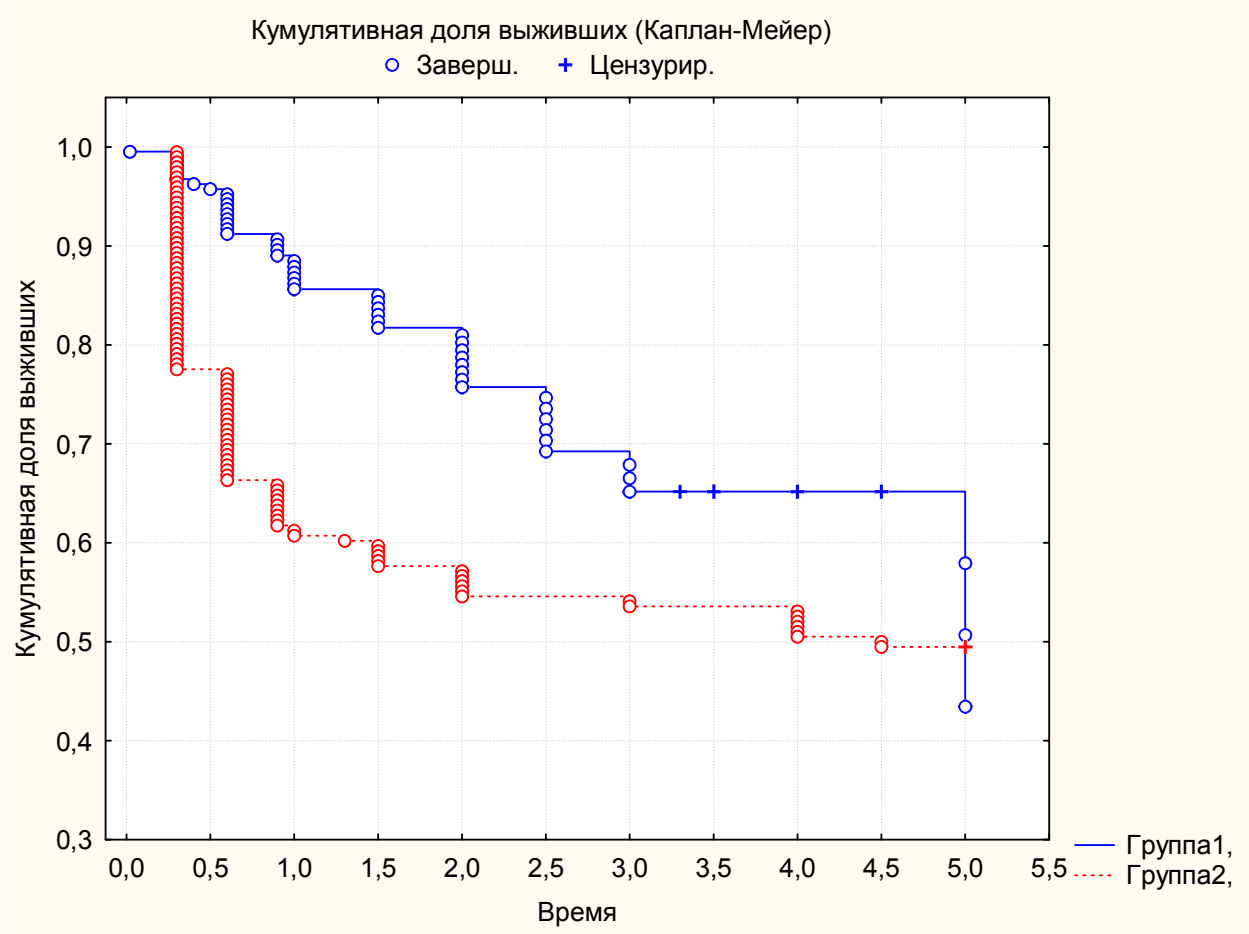
В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии исследуемыми препаратами в течение 5 лет. На протяжении всего срока наблюдения адалимумаб был отменен 54/215 (25,1%), метотрексат – 102/200 (51%) пациентам (табл. 43). 152 ребенка не достигли промежуточной точки наблюдения.

Основные причины отмены метотрексата включали первичную (21%) и парциальную (11%) неэффективность, адалимумаба – организационные проблемы (7%), нежелательные явления (5,6%), первичную неэффективность (5,6%) (табл. 43).

Таблица 43. Причины отмены адалимумаба и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Адалимумаб n=214	Группа сравнения Метотрексат n=200
Всего	54 (25,1%)	102 (51%)
Первичная неэффективность	12 (5,6%)	41 (20,5%)
Вторичная неэффективность	8 (3,7%)	19 (9,5%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (0,5%)	0
Нежелательные явления	12 (5,6%)	20 (10%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	4 (1,9%)	22 (11%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование псориаза при ремиссии суставного синдрома)	1 (0,5%)	0
Организационные проблемы	15 (7%)	0
Отказ родителей	1 (0,5%)	0

Рисунок 7. Кривая выживаемости терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (Группа 2) у пациентов с ЮИА без системных проявлений



Лог-Ранговый Критерий p = 0,00033, Критерий Гехана-Вилкоксона p < 0.0001

F-Критерий Кокса p < 0.0001

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 19/215 (8,3%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 29/215 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 13/215 (6%) и 10/200 (5%) больных, получавших адалимумаб и метотрексат (рис. 7).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии адалимумабом весь период наблюдения был достоверно выше, чем у метотрексата (Лог-Ранговый Критерий p = 0,00033, Критерий Гехана-Вилкоксона p < 0.0001, F-Критерий Кокса p < 0.0001) и составил: 95% и 77% – через 6 месяцев, 84% и 60% – через 1 год, 73% и 54% – через 2 года, 62% и 53% – 3 года, 62% и 50% – 4 года, 62% и 49% – 5 лет, соответственно (рис.7, табл. 44).

Таблица 44. Таблица времен жизни терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших адалимумаб (Группа 1) и метотрексат (Группа 2)

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,02	215	200	16	0	9	44	95,65	77,55	100,00	100,00
0,57	190	152	39	0	19	33	88,86	78,29	95,65	77,55
1,13	132	119	17	0	6	6	95,14	94,96	84,99	60,71
1,68	109	113	31	0	8	6	91,44	94,69	80,86	57,65
2,23	70	107	13	0	6	0	90,55	100,00	73,95	54,59
2,79	51	107	20	0	3	2	92,68	98,13	66,96	54,59
3,34	28	105	11	0	0	0	100,00	100,00	62,06	53,57
3,89	17	105	4	0	0	6	100,00	94,29	62,06	53,57
4,45	13	99	4	0	0	2	100,00	97,98	62,06	50,51
5,00	9	97	6	97	3	0	50,00	100,00	62,06	49,49

Заключение.

Результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Адалимумаб и метотрексат обладают НПВП и гормонсберегающим эффектом, однако он более выражен у ингибитора ФНО альфа.

Высокая терапевтическая эффективность адалимумаба позволила отменить НПВП 86% пациентам уже через месяц, 99% - через год наблюдения; воздержаться от назначения преднизолона de novo и повышения его суточной дозы у всех больных; снизить дозу пероральных ГК у 20% пациентов и

отменить – 1 ребенку, прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК всем пациентам.

Метотрексат обладает меньшим НПВП и гормонсберегающим эффектом, что связано с его более слабой терапевтической эффективностью. Через месяц НПВП отменили у 30%, через год – у 49% больных, доза преднизолона была снижена у 28% и внутрисуставное и внутривенное введение ГК прекращено у 88% и 100% пациентов, соответственно.

Адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 42 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов у 6% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (57,6 и 27,4; 8,5 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$).

Наиболее часто на фоне антиФНО терапии развивались инъекционные реакции (боль) (16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3; 20,7 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$).

Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 39,5% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 7,9% и 9% пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибактериальных препаратов); острые кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, гепатит.

Терапия моноклональными антителами к ФНОα является фактором риска развития туберкулеза легких. У пациентов, лечившихся адалимумабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (у 6% и 2,5% пациентов; с частотой 3,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,001$).

Кумулятивная выживаемость терапии ингибитором ФНОα была достоверно выше, чем лечения метотрексатом весь период наблюдения, и составила 95% и 77% – через 6 месяцев, 84% и 60% – через 1 год, 73% и 54% – через 2 года, соответственно. За весь период наблюдения лечение прекратили у 25 и 51% пациентов, получавших ингибитор ФНО альфа и иммунодепрессант.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 19/215 (8,3%) 50/200 (25%), в течение первого года – 29/215 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 13/215 (6%) и 10/200 (5%) больных, получавших адалимумаб и метотрексат.

Основные причины отмены метотрексата включали первичную (21%) и парциальную (11%) неэффективность, адалимумаба – организационные проблемы (7%), нежелательные явления (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭТАНЕРЦЕПТА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

5.1. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом в сравнении с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

6. Провести сравнительную оценку влияния этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
7. Изучить влияние этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед на функциональную способность, состояние здоровья и самочувствие пациентов с ЮИА без системных проявлений.
8. Провести сравнительный анализ эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у больных ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи).
9. Проанализировать частоту, сроки развития и длительность ремиссии ЮИА без системных проявлений в условиях лечения этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед.
10. Оценить выживаемость и безопасность терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

5.1.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в таблицах 45, 46, 47.

На этом этапе в исследование было включено 398 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную

(n=198) и группу сравнения (n=200) (табл.45). Пациенты основной группы получали этанерцепт, группы сравнения – метотрексат.

Все пациенты соответствовали критериям включения и не отвечали ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

- пациенты в возрасте до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая «активное» хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание;
- наличие >1 опухшего сустава и/или >1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов – реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;

— неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
— нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
— социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
— неспособность пациента или его родителей воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Эффективность терапии этанерцептом оценивалась у 197 пациентов, т.к. у 1 ребенка после первой инъекции была отмечена аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. У этого больного оценивалась только переносимость этанерцепта. По демографическим характеристикам группы были сопоставимы друг с другом (табл. 45).

В обеих группах преобладали девочки. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 8,2 (min;max: 1;17,7) и 6,1 (0,6;17) лет, длительности болезни – 2,1 (0,3;15) и 1,7(0,3;15) лет в обеих группах, соответственно. Большинство детей заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет) – 137/197 (69,5%) и 126/200 (63%) в основной группе и группе сравнения, соответственно. В возрасте от 5 до 10 лет заболевание дебютировало у 34/197 (17,2%) и 34/200 (17%), в возрасте от 10-ти до 16 лет – у 26/197 (13,1%) и 40/200 (20%) пациентов в обеих группах, соответственно (табл. 45).

Таблица 45. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Показатель	Статистический показатель	Основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200	p**
Пол: мальчики	n (%)	61 (31%)	82 (41.0%)	0.0440
Пол: девочки	n (%)	136 (69%)	118 (59.0%)	0.0440
Возраст дебюта заболевания, годы	N	197	200	0.6575
	MEAN (SD)	4.7 (3.9)	4.9 (4.0)	
	MEDIAN	3.0	3.0	
	MIN ... MAX	0.5 .. 16.0	0.5 .. 16.0	
	95% CI	4.2 .. 5.3	4.3 .. 5.4	
Длительность болезни на момент включения в исследование, годы	N	197	200	0.0121
	MEAN (SD)	3.5 (3.2)	2.9 (3.2)	
	MEDIAN	2.1	1.7	
	MIN ... MAX	0.3 .. 15.0	0.3 .. 15.0	
	95% CI	3.0 .. 3.9	2.5 .. 3.4	
Возраст на момент включения в исследование, годы	N	197	200	0.1388
	MEAN (SD)	8.2 (4.6)	7.5 (4.6)	
	MEDIAN	7.5	6.1	
	MIN ... MAX	1.0 .. 17.7	0.6 .. 17.0	
	95% CI	7.5 .. 8.8	6.9 .. 8.2	

Примечание: N – число наблюдений, Mean (SD) – среднее и стандартное отклонение), Median – медиана, MIN – MAX – минимальные и максимальные значения, 95% CI – 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы контроля выполнено критерием Вилкоксона-Мэнна-Уитни для количественных показателей и критерием хи^2 – для качественных

Таблица 46. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Диагноз N(%)	Основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Олигоартикулярный ЮИА	84 (43%)	87 (43,5%)
Полиартикулярный ЮИА	87 (44%)	87 (43,5%)
Энтезитный ЮИА	26 (13%)	26 (13%)

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR (см. материалы

и методы). В обеих группах преобладали пациенты с олиго- и полиартритом по 87%, соответственно (табл. 46).

Таблица 47. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Показатель	Статистический показатель	Основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200	p**
Число болезненных суставов	N	197	200	0.3153
	MEAN (SD)	7.8 (9.5)	6.7 (6.3)	
	MEDIAN	4.0	4.5	
	MIN ... MAX	0.0 .. 53.0	1.0 .. 30.0	
	95% CI	6.5 .. 9.2	5.9 .. 7.6	
Число припухших суставов	N	197	200	0.0884
	MEAN (SD)	7.4 (8.3)	5.7 (5.7)	
	MEDIAN	4.0	4.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 44.0	1.0 .. 30.0	
	95% CI	6.2 .. 8.5	4.9 .. 6.5	
Число суставов с ограничением функции	N	197	200	0.9849
	MEAN (SD)	8.6 (9.8)	6.9 (6.3)	
	MEDIAN	4.0	5.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 54.0	1.0 .. 30.0	
	95% CI	7.2 .. 10.0	6.0 .. 7.7	
Число суставов с активным артритом	N	197	200	0.0075
	MEAN (SD)	8.6 (9.9)	5.7 (5.7)	
	MEDIAN	4.0	4.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 53.0	1.0 .. 30.0	
	95% CI	7.2 .. 10.0	4.9 .. 6.5	
Длительность утренней скованности (мин)	N	197	200	0.0832
	MEAN (SD)	57.8 (73.5)	56.3 (48.5)	
	MEDIAN	30.0	45.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 360.0	0.0 .. 180.0	
	95% CI	47.5 .. 68.2	49.5 .. 63.1	

СОЭ, мм/час (норма 2-15)	N	197	200	0.2681
	MEAN (SD)	27.1 (21.4)	29.1 (20.8)	
	MEDIAN	21.0	26.0	
	MIN ... MAX	2.0 .. 100.0	2.0 .. 75.0	
	95% CI	24.1 .. 30.1	26.2 .. 32.0	
СРБ, мг/л (норма 0-5)	N	197	200	0.5117
	MEAN (SD)	18.7 (32.3)	17.3 (28.7)	
	MEDIAN	5.4	7.9	
	MIN ... MAX	0.0 .. 202.9	0.0 .. 125.0	
	95% CI	14.1 .. 23.2	13.3 .. 21.3	
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)	N	197	200	0.0072
	MEAN (SD)	1,3 (0.8)	1,1 (0.9)	
	MEDIAN			
	MIN ... MAX			
	95% CI	1,2 .. 1,4	1.0 .. 1.2	
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)	N	197	200	0.7961
	MEAN (SD)	62.5 (20.3)	61.7 (20.4)	
	MEDIAN	60.0	60.0	
	MIN ... MAX	8.0 .. 100.0	15.0 .. 100.0	
	95% CI	59.6 .. 65.3	58.9 .. 64.6	
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)	N	197	200	0.9199
	MEAN (SD)	66.9 (19.6)	66.8 (18.9)	
	MEDIAN	68.0	68.0	
	MIN ... MAX	20.0 .. 100.0	23.0 .. 100.0	
	95% CI	64.2 .. 69.7	64.2 .. 69.5	

Примечание: N – число наблюдений, Mean (SD) – среднее и стандартное отклонение), Median – медиана, MIN – MAX – минимальные и максимальные значения, 95% CI – 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы контроля выполнено критерием Вилкоксона-Мэнна-Уитни для количественных показателей и критерием хи^2 – для качественных

На момент начала терапии у пациентов основной группы клиническая активность болезни была выше, чем у больных группы сравнения. Об этом свидетельствует достоверно большее число суставов с активным артритом

(8,6 (95% CI 7,2 до 9,9) и 5,7 (95% CI 4,9 до 6,5) в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,0067) (табл. 47).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 126/197 (63%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ – у 102/197 (52%) и 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 47). Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ были сопоставимы у больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом (p=0,2681 и p=0,5117) (табл. 47).

По данным специального вопросника CHAQ выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,6) наблюдалась у 74/197 (38%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 69/197 (35%) и 102/200 (51%) больных основной и группы сравнения, соответственно (табл. 47).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни по оценке врачом по ВАШ у пациентов обеих групп составили 66,9 (95% CI 64,2 до 69,7) и 62,5 (95% CI 59,6 до 65,3) балла в основной группе по мнению пациента и врача, соответственно; 66,8 (95% CI 64,2 до 69,5) и 61,7 (95% CI 58,9 до 64,6) балла в группе сравнения по мнению пациента и врача, соответственно), что свидетельствует о плохом самочувствии детей и высокой активности болезни. Данные показатели в сравниваемых группах достоверно не отличались (p=0,9271, p=0,7949). Необходимо отметить, что как в основной группе, так и в группе сравнения пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (табл. 47).

Таким образом, до начала лечения этанерцептом и метотрексатом у всех пациентов с ЮИА без системных проявлений отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая

активность болезни по мнению пациентов или их родителей и врачей, соответственно.

Характеристика предшествующей терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений до начала терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 48).

В связи с тяжелым течением заболевания, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 39/197 (19,7%) пациентам основной и 32/200 (16%) детям группы сравнения был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,25 до 2,0 мг/кг массы тела в сут.; внутрисуставные инъекции ГК с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 83/197 (42,1%) и 88/200 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на инфузию – 5/197 (2,5%) и 6/200 (3%) больным основной и группы сравнения, соответственно (табл. 48). Все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: метотрексат – 165/197 (83,7%), циклоспорин – 38/197 (19,2%), лефлуномид – 5/197 (2,5%), гидроксихлорохин – 11/197 (5,5%), сульфасалазин – 49/197 (34,6%), циклофосфамид – 1/197 (0,5%) (табл. 48).

В группе сравнения у 163/200 (81,5%) пациентов метотрексат был первым иммунодепрессантом, у 37/200 (18,5%) – вторым или третьим; 6/200 (3%) пациентов получали циклоспорин, 30/200 (15%) – сульфасалазин, 1/200 (0,5%) – циклофосфамид (табл. 48).

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,3 (3,0) и 2,4 (3,1) лет в основной группе и группе сравнения, соответственно ($p<0,001$).

Таблица 48. Предшествующая терапия у пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

Препарат N Доза препарата Median (95% CI)	Основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200	p
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	39 (19,7%) 0,3 (0,3;0,8)	32 (16%) 0,3 (0,2;0,7)	0,2363
Пульс-терапия метилпреднизолоном (мг/кг на введение)	5 (2,5%) 12,5 (10;20)	6 (3%) 15 (7;15)	0,8348
Внутрисуставные инъекции ГК	83 (42,1%)	88 (44%)	<0,0001
Нестероидные противовоспалительные препараты	197 (100%)	200 (100%)	1,0000
Метотрексат (мг/м^2/нед)	165 (83,7%) 12,8 (9,5;11,8)	0	<0,0001
Циклоспорин (мг/кг/сут)	38 (19,2%) 4 (3,8;4,5)	6 (3%) 4 (4;4,5)	<0,0001
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	49 (34,6%) 35 (33;37)	30 (15%) 35 (32;38)	<0,0001
Лефлуномид, (мг/сут)	5 (2,5%) 20 (10;20)	0	0,0701
Циклофосфамид (мг/кг/сут)	1 (0,5%) 15	1 (0,5%) 15	1,0000
Гидроксихлорохин (мг/сут)	11 (5,5%) 6 (5;6,5)	0	0,0021

Примечание: N – число наблюдений, Mean (SD) – среднее и стандартное отклонение), Median – медиана, MIN – MAX – минимальные и максимальные значения, 95% CI – 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы контроля выполнено критерием Вилкоксона-Мэнна-Уитни для количественных показателей и критерием хи^2 – для качественных

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в таблице 49. Этанерцепт назначался на фоне лечения иммунодепрессантами: метотрексатом – у 142/197 (72%), сульфасалазином – у 6/197 (3%) больных. Преднизолон per os получали 10/197 (5%) пациентов.

Таблица 49. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент включения в исследование

Препарат Доза препарата Median (95% CI)	Основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	10 (5%) 0,25 (0,1;0,5)	18 (9%) 0,2 (0,1;0,4)
Нестероидные противовоспалительные препараты	121 (61,4%)	183 (91,5%)
Метотрексат (мг/м^2/нед)	142 (72%) 15 (15;20)	–
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	6 (3%) 35 (32;37)	0

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначался по стандартной схеме: 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Всем детям основной группы проведено не менее 24-х инъекций этанерцепта. В течение 6 месяцев наблюдались 176 пациентов, 9-и месяцев – 151, 1 года – 146, 2-х лет – 78, 3-х лет – 20, 4-х лет – 12 детей. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 (95% CI 1,6 до 1,9) лет (минимальная – 3 месяца, максимальная – 4 года). Из исследования были исключены 39/198 (19,6%) пациентов; 28 пациентов не достигли точки 1 год, 62 – точки 2 года, 106 – точки 3 года, 147 – точки 4 года.

Метотрексат назначался в дозе 15 (15;20) мг/м^2/нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3-х месяцев. В течение 6 месяцев наблюдались 150 пациентов, 1 года – 122, 2-х лет – 112, 3-х лет – 107, 4-х лет – 100. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (95% CI 2,6 до 3,2) лет (максимальная – 5 лет, минимальная – 3 месяца). Из исследования были исключены 102/200 (51%) пациентов.

Эффект терапии этанерцептом и метотрексатом оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев, 1 год, далее 1 раз в год.

Статистический анализ

Помимо стандартных статистических методов для коррекции различий между группами использовался метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет производился при помощи логистической регрессии. Далее, для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из контрольной группы у которого был аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществлялся на основе алгоритма "жадного парообразования" (greedy matching" реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

5.1.2. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов ЮИА без системных проявлений через 1 месяц

До начала лечения клиническая активность болезни у пациентов основной группы была выше, чем у больных группы сравнения, о чем свидетельствует достоверно большее число суставов с активным артритом (табл. 47).

Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта показатели активности болезни в основной группе достоверно снизились как по сравнению с исходным значением, так и в сравнении с показателями группы сравнения. Число болезненных суставов уменьшилось в 3,5 раза, число припухших суставов и суставов с активным артритом – в 2 раза, суставов с нарушением функции – в 1,4 раза (табл. 50,51,52,53). Длительность утренней скованности сократилась в 6,7 раза (Me 57,8 (95% CI 47,6 до 68,1) и 8,6 (95% CI 4,5 до 12,6) – фон и через 1 месяц, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 54). Боль в

суставах полностью купировалась у 131/197 (66%), суставы с активным артритом не определялись у 51/197 (26%) пациентов.

У детей, лечившихся метотрексатом, на этом сроке наблюдения достоверной динамики клинических показателей активности болезни не отмечалось (табл. 50,51,52,53). У 6/200 (3%) больных уменьшилось число болезненных суставов и суставов с нарушением функции, у 14/200 (7%) пациентов суставной синдром распространился.

Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения была также не равнозначна. До начала лечения показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, не отличались друг от друга (СОЭ – 27,1 (95% CI 24,1 до 30,1) и 29,1 (95% CI 26,2 до 32,0) мм/час; СРБ – 18,7 (95% CI 14,2 до 23,2) и 17,3 (95% CI 13,3 до 31,3) мг/л) (табл.47).

Уже через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта показатель СОЭ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (27,1 (21,3) и 13,7 (14,2), $p<0,0001$ – до и через 1 мес терапии этанерцептом), так и по сравнению с показателями группы сравнения (13,7 (14,2) и 18,3 (17,1), соответственно, $p=0,0125$) (табл. 55).

Уровень СРБ в сыворотке крови у пациентов, лечившихся этанерцептом, также достоверно снизился по сравнению с исходным значением (18,76 (32,2) и 5,2 (13,9) – до и через 1 месяц терапии этанерцептом, $p<0,0001$), и с показателем группы сравнения (5,2 (13,9) и 17,7 (28,3), $p<0,0001$) и стал соответствовать норме у 152/197 (77%) пациентов (табл. 56).

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. До включения в исследование у всех больных отмечалась функциональная недостаточность по индексу CHAQ (1,3 (0,8); 1,1 (0,9) балл в основной группе и группе сравнения, соответственно) (табл. 47). Значимой разницы между группами по этому показателю не было.

Выраженная функциональная недостаточность была зарегистрирована у 19/197 (9,6%) и 46/200 (23%), умеренная – у 52/197 (26%) и 102/200 (51%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением (1,3 (0,8); 0,6 (0,7) балла, соответственно; $p<0,0001$), так и по сравнению с показателем группы сравнения (0,6 (0,7); 1,2 (0,9) балла, соответственно, $p<0,0001$) (табл. 57).

Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через месяц терапии в основной группе уменьшилось в 3,8 раз (74/197 (38%) и 19/197 (9,6%)), соответственно. В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики не наблюдалось.

Аналогичная закономерность прослеживалась и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ.

Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта показатели оценки состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ достоверно снизились в 2 раза по сравнению с исходными значениями (66,9 (64,2;69,7); 62,5 (59,6;65,3) балла и 33,8 (30,8;36,8); 30,3 (27,7;32,9) балла по мнению пациента и врача до и через 1 мес, соответственно, $p<0,0001$) и аналогичными показателями в группе сравнения (68 (50;80) и 60 (46;80) баллов; 68 (50;80) и 61,5 (46;80) балла, соответственно) ($p<0,0001$) (табл. 58,59).

5.1.3. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 месяца

Через 3 месяца клинические показатели активности заболевания в основной группе по-прежнему были достоверно ниже, чем в группе сравнения. У пациентов, лечившихся этанерцептом, среднее число болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стало равно 0,9

(0,4;1,5), 2,1 (1,4;2,8) и 2,2 (1,5;2,9), соответственно (табл. 50,51,53). Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза (табл. 52); утренняя скованность купировалась у 186/197 (94,4%) больных, суставной синдром – у 110/197 (56%) пациентов. У 61/197 (31%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита.

У пациентов, получавших метотрексат, отмечена тенденция к снижению числа болезненных суставов (6,7 (6,28); 5,08 (4,94) до и через 3 мес, p=0,00005), припухших суставов (5,67 (5,65); 4,82 (5,02), p=0,0587), суставов с активным артритом (M (SD) 5,7 (4,9 до 6,5); 5,3 (4,6 до 6,0) до и через 3 мес, p=0,3404) и суставов с нарушением функции (6,87 (6,25); 5,58 (5,31), p=0,0018) (табл. 50,51,52,53).

У больных основной группы лабораторные параметры активности продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 173/197 (88%) и у 183/197 (93%) пациентов, соответственно.

В группе сравнения показатель СОЭ достоверно снизился и нормализовался у 90/200 (45%) пациентов. Однако среднее значение СОЭ по-прежнему было достоверно выше, чем в основной группе (p<0,0001) (табл. 55). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших метотрексат, не отмечалось, и он был также достоверно выше, чем в основной группе (2,4 (1,1;3,6) и 11,1 (8,4;13,8), соответственно, p<0,0001) (табл. 56). Значение концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовалось у 58/200 (29%) пациентов.

К 3-му месяцу индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся этанерцептом, продолжал снижаться (1,3 (1,2;1,4) и 0,3 (0,2;0,5) балла до и через 3 мес терапии этанерцептом, p<0,0001) и был значимо ниже, чем в группе сравнения (0,3 (0,2;0,5), 1,0 (0,9;1,1) балл, соответственно, p<0,0001) (табл. 57). У пациентов, получавших метотрексат, динамики этого

показателя не было (1,1 (1,;1,2) и 1.0 (0,9;1,1) балл до и через 3 мес, p=0,0952) (табл. 57).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 100/197 (51%) пациентов, получавших ингибитор ФНОα; у детей, лечившихся метотрексатом, функциональные нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженная функциональная недостаточность регистрировалась у 8/197 (4%) и 41/200 (20,5%), умеренная или минимальная – у 89/197 (45%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значимо снизилась (62,5 (59,6;65,3) и 15,1 (12,8;17,3) балла – до и через 3 месяца, p<0,0001) и не превышала 5 баллов у 68/197 (35%) больных; а состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось (66,9 (64,2;69,7) и 17,5 (15,2;19,8) балла – до и через 3 мес, p<0,0001) (табл. 58,59).

В группе сравнения показатели активности болезни и состояния здоровья по мнению врача и родителей достоверно не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе (15,1 (12,8;17,3) и 17,5 (15,2;19,8) балла – в основной группе; 54,3 (51,8;56,8) и 65,1 (62,6;67,6) балла – в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 58,59).

5.1.4. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность этанерцепта оценивалась у 176/197 (89%) и 150/200 (75%) детей основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 17/197 (8,6%) и 50/200 (25%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных

проявлений»); 4 пациента основной группы не достигли срока наблюдения 6 месяцев.

В основной группе число болезненных, припухших суставов, суставов с активным артритом и нарушением функции сократилось в 15, 9, 3 и 8 раз, соответственно (табл. 50,51,52,53).

В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Среднее число припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом также как и в основной группе стало равно 1,3 (2,0), число суставов с нарушением функции – 2,8 (3,9); длительность утренней скованности сократилась в 3 раза (табл. 50,51,52,53). Разница между группами по этим показателям через 6 месяцев наблюдения нивелировалась (табл. 50,51,52,53).

Суставной синдром купировался у 126/176 (72%) и 79/150 (53%) пациентов, утренняя скованность – у 167/176 (95%) и 55/150(37%), объем движений полностью восстановился у 97/176 (55%) и 36/150 (24%) больных основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев лабораторные показатели активности (СОЭ и СРБ) нормализовались у 160/176 (91%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Средние показатели СОЭ и уровня СРБ в сыворотке крови соответствовали нормальным значениям в обеих группах (6,0 (5,3;6,7) и 1,1 (0,3;1,8) в основной группе; 14,9 (12,1;17,8) и 7,4 (4,7;10,1) в группе сравнения). Вместе с тем лабораторные показатели у пациентов, лечившихся этанерцептом, были достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (СОЭ 6,0 (5,3;6,7) и 14,9 (12,1;17,8)), $p<0,0001$; СРБ (1,1 (0,3;1,8) и 7,4 (4,7;10,1), соответственно, $p<0,0001$) (табл. 55,56).

Через 6 месяцев у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться (1,3 (1,2;1,4) до и 0,2 (0,1;0,2) балла через 6 мес, $p<0,0001$); у пациентов, получавших метотрексат,

динамика этого показателя стала достоверной (1,1 (1,0;1,2) до и 0,8 (0,6;0,9) балла через 6 мес, p<0,0001) (табл. 57). У больных, лечившихся ингибитором ФНОα, индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значимо ниже, чем в группе сравнения (0,2 (0,1;0,2) и 0,8 (0,6;0,9) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 57).

Полная функциональная активность по индексу CHAQ регистрировалась у 114/176 (64,8%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность – у 59/176 (33,5%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность – у 3/176 (1,7%) и 18/150 (12%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе (62,5 (59,6;65,3); 10,2 (8,3;12,1) балла до и через 6 мес, p<0,0001) и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения (61,7 (20,4) и 25,8 (22,6;29,1) балла до и через 6 мес, соответственно, p<0,0001) (табл. 59). У пациентов, лечившихся этанерцептом, этот показатель был достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (10,2 (8,3;12,1) и 25,8 (22,6;29,1) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 59).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей также улучшалось в обеих группах (66,9 (64,2;69,7); 10,9 (9,0;12,8) балла – до и через 6 мес в основной группе, p<0,0001; 66,8 (64,2;69,5); 33,8 (30,5;37,1) балла – до и через 6 мес в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 58). Но пациенты, лечившиеся этанерцептом, оценивали свое состояние здоровья и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (10,9 (9,0;12,8) и 33,8 (30,5;37,1) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 58).

5.1.5. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 9 месяцев

В течение 9 месяцев наблюдались 151/197 (76,6%) детей в основной группе и 125/200 (62,5%) пациентов в группе сравнения. Из исследования были исключены 1/197 (0,5%) и 25/200 (12,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 28 пациентов основной группы не достигли срока наблюдения 9 месяцев.

Через 9 месяцев ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 122/151 (81%) и 78/125 (62,4%); полный объем движений в суставах – у 103/151 (68%) и 40/125 (32%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. У 18/151 (12%) и 36/125 (28,8%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 8/151 (5%) и 11/125 (8,8%) больных – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 144/151 (95%) и 102/125 (81,6%) пациентов обеих групп. Повышение СОЭ сохранялось у 6/151 (4%) и 36/125 (28,8%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 6/151 (4%) и 39/125 (31,2%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у пациентов, оставшихся в исследование, по-прежнему достоверно отличался и был ниже в основной группе (0,1 (0,1;0,2) и 0,5 (0,3;0,6) балла, $p<0,0001$) (табл. 57). У 3/151 (2%) и 27/125 (21,6%) больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Показатель субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) снизился в 8 и 2,2 раза у пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (табл. 58). Балл субъективной оценки общей активности болезни врачом (по ВАШ) был в пределах нормальных значений

(не более 5 баллов) у 95/151 (63%) и у 32/125 (25,6%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 59). Однако пациенты (или их родители), лечившиеся метотрексатом, оценивали свое состояние достоверно хуже, чем пациенты, получавшие этанерцепт (30,7 (26,6;34,8) и 7,9 (6,3;9,5) балла, $p<0,0001$) (табл. 58).

5.1.6. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 год

В течение года наблюдались 146/197 (74%) детей в основной группе и 122/200 (61%) пациента в группе сравнения. Из исследования были исключены 5/197 (2,5%) и 28/200 (14%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 28 пациентов основной группы не достигли срока наблюдения 1 год.

Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 121/146 (83%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах – у 103/146 (71%) и 40/122 (33%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. У 16/146 (11%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 7/146 (5%) и 6/122 (4,9%) – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 137/146 (94%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 9/146 (6%) и 39/150 (26%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 9/146 (6%) и 48/150 (32%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ по-прежнему был достоверно ниже у пациентов, лечившихся этанерцептом, чем у больных, получавших метотрексат (0,1 (0,1;0,1) и 0,4 (0,3;0,5) балла,

p<0,0001) (табл. 57). У 3/146 (2%) и 45/122 (37%) больных основной и группы сравнения этот показатель был выше 1.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться у пациентов, лечившихся этанерцептом (62,5 (59,6;65,3); 6,6 (5,4;7,9) балла до и через 1 год, p<0,0001) и у больных, получавших метотрексат (61,7 (58,9;64,6) и 12,6 (10,3;14,9) балла до и через 1 год, соответственно, p<0,0001) (табл. 8). Этот показатель по-прежнему был достоверно ниже у пациентов основной группы, чем у больных группы сравнения (6,6 (5,4;7,9) и 12,6 (10,3;14,9) баллов, соответственно, p<0,0001) (табл. 59).

Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей продолжало улучшаться в обеих группах (66,9 (64,2;69,7); 7,9 (6,6;9,1) балла – до и через 1 год в основной группе, p<0,0001; 66,8 (64,2;69,5); 20,1 (17,5;22,8) балла – до и через 1 год в группе сравнения, p<0,0001) (табл. 58). Пациенты, лечившиеся этанерцептом, оценивали свое состояние и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат (7,9 (6,6;9,1) и 20,1 (17,5;22,8) балла, соответственно, p<0,0001) (табл. 58).

5.1.7. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 2 года

Через 2 года в исследовании остались 103/197 (52%) и 112/200 (56%) больных из основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 9/197 (4,5%) и 10/200 (5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 62 пациента основной группы не достигли срока наблюдения 2 года.

Ремиссия суставного синдрома сохранялась у 83/103 (81%) и у 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 16/103

(15,5%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита – у 4/103 (3,9%) и 6/112 (5,3%) больных из обеих групп (число суставов с активным артритом составило 0,7 (0,3;1,2) в основной группе, 1,0 (0,6;1,3) – в группе сравнения). Достоверной разницы между группами не было (p=0,0737) (табл. 53).

Движения в суставах полностью восстановились у 70/103 (68%) и у 87/112 (78%) пациентов из обеих групп. У 25/112 (22%) больных, лечившихся метотрексатом, нарушение функции в суставах было связано с необратимыми костно-хрящевыми изменениями, развившимися до включения в исследование.

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах, но были достоверно ниже у пациентов, лечившихся этанерцептом: СОЭ – 6,4 (5,3;7,5); 16,7 (13,7;19,7), p<0,0001, СРБ – 1,8 (0,6;3,1) и 8,0 (5,3;10,7), p<0,0001 в основной и группе сравнения, соответственно (табл. 55,56). Нормальные лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) регистрировались у 92/103 (89%) и 79/112 (70,5%) основной и группы сравнения.

Индекс CHAQ в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения (0,1 (0;0,1); 0,3 (0,2;0,5) балла, соответственно, p=0,0005) (табл. 57). Функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 91/103 (88%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп.

У 4/103 (3,8%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 7/103 (6,8%) и 19/112 (17%) – минимальная функциональная недостаточность (CHAQ от 0,14 до 0,63). У 1/103 (1%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось у пациентов обеих групп. Средние показатели в обеих группах достоверно не отличались (7,9 (5,9;10,0), 14,7 (11;18,4) балла, p=0,6201) (табл. 58). По мнению врача средний показатель активности

болезни по ВАШ в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения (6,9 (4,8;9,1) и 8,4 (5,4;11,4) балла, p=0,0040) (табл. 59).

5.1.8. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 года

В течение 3-х лет исследование продолжили 54/197 (27%) и 107/200 (53,5%) основной и группы сравнения, соответственно. Из исследования были исключены 5/197 (2,5%) и 5/200 (2,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»); 106 пациентов основной группы не достигли срока наблюдения 3 года.

Через 3 года ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 45/54 (83%) и 79/107 (74%), полное восстановление объема движений в суставах – у 37/54 (69%) и 40/107 (38%) пациентов обеих групп, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 9/54 (17%) и 28/107 (26%) пациентов из основной и группы сравнения.

У 50/54 (93%) больных основной группы показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям (5,8 (4,7;6,9); 11,8 (9,7;14,0), p=0,0032) (табл. 55,56). В группе сравнения показатель СОЭ выше 15 мм/час регистрировался у 17/107 (16%) пациентов, повышение сывороточной концентрации СРБ выше 5 мг/л – у 16/107 (15%) больных. По-прежнему между группами сохранялась достоверная разница (p=0,0032; p=0,0009) (табл. 55,56).

Через 3 года у 53/54 (98%) и 77/107 (72%) пациентов основной и группы сравнения функция в суставах по вопроснику CHAQ была в полном объеме или минимально снижена. У 1/54 (2%) и 20/107 (18,7%) детей, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, регистрировалась умеренная, а у 10/107

(9,3%) пациентов группы сравнения – выраженная функциональная недостаточность.

Состояние здоровья по мнению врача и пациентов или их родителей по ВАШ оценивалось как хорошее у 53/54 (96%) и 75/107 (70%) из обеих групп, соответственно.

5.1.9. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 4 года

В течение 4-х лет наблюдались 12/197 (6%) детей в основной группе и 100/200 (50%) пациентов в группе сравнения. Из исследования были исключены 1/197 (0,5%) и 7/200 (3,5%) детей из обеих групп (причины см. раздел «Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений»). 147 пациентов основной группы не достигли срока наблюдения 4 года.

Через 4 года ремиссия суставного синдрома наблюдалась у 10/12 и 79/100 (79%); полный объем движений в суставах – у 8/12 и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (табл. 7). У 2/12 и 21/100 (21%) пациентов из основной и группы сравнения через 4 года суставной синдром продолжал рецидивировать.

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 1/12 пациентов основной группы. В группе сравнения ускорение СОЭ наблюдалось у 8/100 (8%), повышение сывороточной концентрации СРБ – у 16/100 (16%) пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 12 и 55 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – 7,42 и 53 мг/л у пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (табл. 55,56).

Функциональная способность по вопроснику CHAQ у 11/12 больных основной группы была не нарушена, у 1/12 ребенка – нарушена минимально.

У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс CHAQ был равен 0, у 13/100 (13%) – выше 1 балла, что свидетельствовало об умеренной и выраженной функциональной недостаточности. У 17/100 (17%) отмечались минимальные функциональные нарушения (индекс CHAQ=0,14-0,63) (табл. 57).

Хорошее общее самочувствие по оценке пациента или его родителя по ВАШ регистрировалась у 6/12 и 75/100 (75%) больных основной и группы сравнения (Me 0 (0;9); 0 (0;0) баллов, соответственно) (табл. 58). По мнению врача ремиссия болезни (показатель по ВАШ менее 5 баллов) отмечалась у 6/12 и 77/100 (77%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно. Активность болезни сохранялась у 6/12 и 23/100 (23%) больных основной и группы сравнения.

Таблица 50. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Число болезненных суставов

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	**Фон**	7.8 (9.5), [198], 6.5 .. 9.2	6.7 (6.3), [200], 5.9 .. 7.6	**0.3348**
	1 мес	2.3 (6.0), [197], 1.5 .. 3.2	5.8 (5.4), [200], 5.1 .. 6.6	**<.0001**
	3 мес	0.9 (3.7), [197], 0.4 .. 1.5	5.1 (4.9), [200], 4.4 .. 5.8	**<.0001**
	6 мес	0.7 (2.3), [176], 0.3 .. 1.0	2.3 (3.1), [150], 1.7 .. 2.8	**<.0001**
	9 мес	0.5 (2.0), [151], 0.1 .. 0.8	1.3 (2.0), [125], 0.9 .. 1.6	**<.0001**
	1 год	0.6 (2.6), [146], 0.2 .. 1.1	1.2 (1.9), [122], 0.9 .. 1.5	**<.0001**
	1,5 года	0.4 (2.1), [118], 0.0 .. 0.8	1.1 (1.8), [118], 0.8 .. 1.4	**<.0001**
	2 года	0.5 (2.2), [103], 0.1 .. 1.0	1.0 (1.7), [112], 0.6 .. 1.3	**0.0027**
	2,5 года	0.2 (0.7), [78], 0.1 .. 0.4	0.7 (1.4), [108], 0.5 .. 1.0	**0.0086**
	3 года	0.4 (1.0), [54], 0.1 .. 0.6	0.5 (1.0), [107], 0.3 .. 0.7	**0.1306**
	3,5 года	0.4 (0.9), [20], 0.0 .. 0.8	0.6 (1.2), [106], 0.4 .. 0.8	**0.7403**
	4 года	0.3 (0.7), [12], 0.0 .. 0.7	0.4 (0.8), [100], 0.2 .. 0.5	**0.8905**
	4,5 года	0.3 (0.6), [3], 0 .. 1.8	0.6 (1.4), [98], 0.3 .. 0.8	**0.7200**

Таблица 51. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Число припухших суставов

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	**Фон**	7.4 (8.3), [198], 6.2 .. 8.5	5.7 (5.7), [200], 4.9 .. 6.5	**0.0817**
	1 мес	4.5 (6.9), [197], 3.5 .. 5.5	5.8 (5.4), [200], 5.1 .. 6.6	**<.0001**
	3 мес	2.1 (4.9), [197], 1.4 .. 2.8	4.8 (5.0), [200], 4.1 .. 5.5	**<.0001**
	6 мес	1.1 (3.8), [176], 0.6 .. 1.7	2.3 (3.1), [150], 1.7 .. 2.8	**<.0001**
	9 мес	0.8 (3.5), [151], 0.2 .. 1.4	1.3 (2.0), [125], 0.9 .. 1.6	**<.0001**
	1 год	0.8 (3.0), [145], 0.3 .. 1.3	1.2 (1.9), [122], 0.9 .. 1.5	**<.0001**
	1,5 года	0.6 (2.7), [118], 0.1 .. 1.1	1.1 (1.8), [118], 0.8 .. 1.4	**0.0006**
	2 года	0.6 (2.3), [103], 0.2 .. 1.1	1.0 (1.7), [112], 0.6 .. 1.3	**0.0146**
	2,5 года	0.4 (1.4), [78], 0.1 .. 0.7	0.7 (1.4), [108], 0.5 .. 1.0	**0.0126**
	3 года	0.3 (0.9), [54], 0.0 .. 0.5	0.5 (1.0), [107], 0.3 .. 0.7	**0.0579**
	3,5 года	0.4 (1.0), [20], 0 .. 0.8	0.6 (1.2), [106], 0.4 .. 0.8	**0.3137**
	4 года	0.3 (0.6), [12], 0 .. 0.6	0.4 (0.8), [100], 0.2 .. 0.5	**0.6698**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	0.6 (1.4), [98], 0.3 .. 0.8	**0.4131**

Таблица 52. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Число суставов с ограничением функции

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	**Фон**	8.6 (9.8), [198], 7.2 .. 10.0	6.9 (6.3), [200], 6.0 .. 7.7	**0.9892**
	1 мес	5.8 (8.2), [197], 4.7 .. 7.0	7.4 (6.3), [200], 6.5 .. 8.3	**<.0001**
	3 мес	3.6 (6.8), [197], 2.6 .. 4.6	5.6 (5.3), [200], 4.8 .. 6.3	**<.0001**
	6 мес	2.8 (6.4), [176], 1.9 .. 3.8	4.9 (5.9), [150], 3.9 .. 5.8	**<.0001**
	9 мес	2.5 (6.5), [151], 1.4 .. 3.5	2.8 (3.9), [125], 2.2 .. 3.5	**<.0001**
	1 год	2.4 (6.5), [146], 1.4 .. 3.5	2.5 (2.8), [122], 2.0 .. 3.0	**<.0001**
	1,5 года	2.4 (6.5), [118], 1.2 .. 3.5	2.4 (3.0), [118], 1.9 .. 3.0	**<.0001**
	2 года	2.6 (6.7), [103], 1.3 .. 3.9	2.5 (3.9), [112], 1.7 .. 3.2	**0.0002**
	2,5 года	2.4 (6.1), [78], 1.0 .. 3.8	2.0 (3.3), [108], 1.4 .. 2.6	**0.0006**
	3 года	2.5 (6.5), [54], 0.8 .. 4.3	1.5 (1.7), [107], 1.2 .. 1.8	**0.0103**
	3,5 года	1.7 (3.4), [20], 0.0 .. 3.3	1.6 (1.9), [106], 1.3 .. 2.0	**0.2246**
	4 года	1.6 (4.5), [11], 0 .. 4.6	1.4 (1.6), [100], 1.0 .. 1.7	**0.0727**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	1.6 (2.0), [98], 1.2 .. 2.0	**0.0748**

Таблица 53. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Число суставов с активным артритом

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	8.6 (9.8), [198], 7.2 .. 9.9	5.7 (5.7), [200], 4.9 .. 6.5	**0.0067**
	1 мес	4.6 (7.0), [196], 3.6 .. 5.5	5.8 (5.4), [200], 5.1 .. 6.6	**<.0001**
	3 мес	2.2 (5.0), [197], 1.5 .. 2.9	5.3 (5.1), [200], 4.6 .. 6.0	**<.0001**
	6 мес	1.3 (3.9), [176], 0.7 .. 1.9	2.3 (3.1), [150], 1.7 .. 2.8	**<.0001**
	9 мес	1.0 (3.7), [148], 0.4 .. 1.6	1.3 (2.0), [125], 0.9 .. 1.6	**0.0002**
	1 год	0.9 (3.3), [144], 0.4 .. 1.4	1.2 (1.9), [122], 0.9 .. 1.5	**0.0004**
	1,5 года	0.7 (2.7), [118], 0.2 .. 1.2	1.1 (1.8), [118], 0.8 .. 1.4	**0.0049**
	2 года	0.7 (2.4), [103], 0.3 .. 1.2	1.0 (1.7), [112], 0.6 .. 1.3	**0.0737**
	2,5 года	0.5 (1.5), [78], 0.1 .. 0.8	0.7 (1.4), [108], 0.5 .. 1.0	**0.0930**
	3 года	0.4 (1.0), [54], 0.1 .. 0.7	0.5 (1.0), [107], 0.3 .. 0.7	**0.2154**
	3,5 года	0.4 (1.0), [20], 0 .. 0.9	0.6 (1.2), [106], 0.4 .. 0.8	**0.5312**
	4 года	0.3 (0.6), [12], 0 .. 0.6	0.4 (0.9), [100], 0.2 .. 0.6	**0.6651**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	0.6 (1.4), [98], 0.3 .. 0.8	**0.4131**

Таблица 54. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Длительность утренней скованности (минуты)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	57.8 (73.0), [198], 47.6 .. 68.1	56.3 (48.4), [200], 49.6 .. 63.1	**0.0947**
	1 мес	8.6 (28.9), [196], 4.5 .. 12.6	56.5 (48.5), [199], 49.7 .. 63.2	**<.0001**
	3 мес	2.0 (9.4), [197], 0.7 .. 3.3	53.7 (47.7), [200], 47.0 .. 60.3	**<.0001**
	6 мес	1.7 (10.5), [175], 0.1 .. 3.3	35.1 (44.3), [151], 28.0 .. 42.3	**<.0001**
	9 мес	0.6 (4.0), [151], 0.0 .. 1.3	18.3 (22.5), [121], 14.3 .. 22.4	**<.0001**
	1 год	0.5 (2.7), [146], 0.1 .. 1.0	13.8 (16.0), [116], 10.9 .. 16.8	**<.0001**
	1,5 года	0.0 (0.5), [118], -0.0 .. 0.1	18.7 (19.3), [118], 15.2 .. 22.2	**<.0001**
	2 года	0.0 (0.5), [103], 0.0 .. 0.1	10.3 (14.3), [112], 7.6 .. 13.0	**<.0001**
	2,5 года	0.0 (0.0), [78], ...	7.4 (14.1), [108], 4.7 .. 10.0	**<.0001**
	3 года	0.3 (2.0), [54], 0.0 .. 0.8	5.7 (10.7), [107], 3.6 .. 7.8	**0.0003**
	3,5 года	1.5 (6.7), [20], 0.0 .. 4.6	4.3 (8.5), [106], 2.7 .. 6.0	**0.0697**
	4 года	0.0 (0.0), [12], ...	3.4 (7.4), [100], 1.9 .. 4.8	**0.1051**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	3.7 (10.5), [98], 1.5 .. 5.8	**0.5151**

Таблица 55. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед
СОЭ (мм/ч, норма 2-15)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	27.1 (21.3), [198], 24.1 .. 30.1	29.1 (20.8), [200], 26.2 .. 32.0	**0.2681**
	1 мес	13.7 (14.2), [197], 11.7 .. 15.7	18.3 (17.1), [200], 15.9 .. 20.7	**0.0125**
	3 мес	8.8 (8.0), [197], 7.7 .. 9.9	18.3 (17.5), [200], 15.9 .. 20.8	**<.0001**
	6 мес	7.3 (7.5), [176], 6.2 .. 8.4	16.0 (17.5), [150], 13.2 .. 18.9	**<.0001**
	9 мес	6.0 (4.2), [150], 5.3 .. 6.7	14.9 (16.1), [125], 12.1 .. 17.8	**0.0005**
	1 год	5.8 (5.5), [146], 4.9 .. 6.6	17.6 (16.0), [122], 14.8 .. 20.5	**<.0001**
	1,5 года	6.1 (4.5), [118], 5.3 .. 6.9	17.1 (15.9), [118], 14.2 .. 20.0	**<.0001**
	2 года	6.4 (5.8), [103], 5.3 .. 7.5	16.7 (15.9), [112], 13.7 .. 19.7	**<.0001**
	2,5 года	6.4 (5.5), [77], 5.2 .. 7.7	16.2 (15.9), [108], 13.2 .. 19.3	**0.0010**
	3 года	5.8 (4.0), [53], 4.7 .. 6.9	11.8 (11.1), [107], 9.7 .. 14.0	**0.0032**
	3,5 года	6.2 (5.4), [20], 3.7 .. 8.7	14.0 (14.3), [106], 11.2 .. 16.8	**0.0302**
	4 года	5.4 (2.6), [12], 3.8 .. 7.1	9.5 (10.2), [100], 7.4 .. 11.5	**0.5887**
	4,5 года	63.3 (63.3), [3], 0.0 .. 220.6	10.8 (11.0), [98], 8.6 .. 13.0	**0.1093**

Таблица 56. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед
СРБ (мг/л, норма 0-5)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	18.7 (32.2), [198], 14.2 .. 23.2	17.3 (28.7), [200], 13.3 .. 21.3	**0.5117**
	1 мес	5.2 (13.9), [197], 3.3 .. 7.2	17.7 (28.3), [200], 13.7 .. 21.6	**<.0001**
	3 мес	2.4 (8.8), [197], 1.1 .. 3.6	11.1 (19.4), [200], 8.4 .. 13.8	**<.0001**
	6 мес	2.4 (8.5), [176], 1.1 .. 3.7	8.5 (11.4), [150], 6.7 .. 10.3	**<.0001**
	9 мес	1.1 (4.7), [151], 0.3 .. 1.8	7.4 (15.1), [125], 4.7 .. 10.1	**<.0001**
	1 года	0.8 (2.7), [146], 0.4 .. 1.2	9.4 (15.8), [122], 6.5 .. 12.2	**<.0001**
	1,5 года	0.7 (2.4), [118], 0.3 .. 1.1	8.5 (14.8), [118], 5.8 .. 11.2	**<.0001**
	2 года	1.8 (6.6), [103], 0.6 .. 3.1	8.0 (14.5), [112], 5.3 .. 10.7	**<.0001**
	2,5 года	1.1 (4.0), [78], 0.2 .. 2.0	7.2 (13.4), [108], 4.6 .. 9.7	**<.0001**
	3 года	1.0 (2.6), [54], 0.3 .. 1.7	2.8 (5.3), [107], 1.7 .. 3.8	**0.0009**
	3,5 года	0.6 (1.5), [20], 0.0 .. 1.4	5.7 (12.0), [106], 3.4 .. 8.0	**0.0104**
	4 года	1.1 (2.3), [12], 0.0 .. 2.5	4.1 (9.9), [100], 2.2 .. 6.1	**0.2044**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	4.6 (10.0), [98], 2.6 .. 6.7	**0.1375**

Таблица 57. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	1.3 (0.8), [195], 1.2 .. 1.4	1.1 (0.9), [200], 1.0 .. 1.2	**0.0072**
	1 мес	0.6 (0.7), [196], 0.5 .. 0.7	1.2 (0.9), [200], 1.0 .. 1.3	**<.0001**
	3 мес	0.3 (0.5), [197], 0.2 .. 0.4	1.0 (0.9), [200], 0.9 .. 1.1	**<.0001**
	6 мес	0.2 (0.4), [176], 0.1 .. 0.2	0.8 (0.9), [150], 0.6 .. 0.9	**<.0001**
	9 мес	0.1 (0.3), [151], 0.1 .. 0.2	0.5 (0.8), [125], 0.3 .. 0.6	**<.0001**
	1 год	0.1 (0.3), [146], 0.0 .. 0.1	0.4 (0.7), [121], 0.3 .. 0.5	**<.0001**
	1,5 года	0.1 (0.3), [118], 0.0 .. 0.1	0.4 (0.7), [118], 0.3 .. 0.5	**<.0001**
	2 года	0.1 (0.3), [103], 0.0 .. 0.1	0.3 (0.7), [112], 0.2 .. 0.5	**0.0005**
	2,5 года	0.1 (0.3), [78], 0.0 .. 0.1	0.3 (0.6), [108], 0.2 .. 0.4	**0.0051**
	3 года	0.1 (0.3), [54], 0.0 .. 0.1	0.3 (0.6), [107], 0.2 .. 0.4	**0.0115**
	3,5 года	0.0 (0.1), [20], 0.0 .. 0.1	0.3 (0.6), [106], 0.2 .. 0.4	**0.1280**
	4 года	0.1 (0.1), [12], 0.0 .. 0.1	0.3 (0.6), [100], 0.2 .. 0.4	**0.2878**
	4,5 года	0.0 (0.0), [3], ...	0.3 (0.6), [98], 0.1 .. 0.4	**0.2839**

Таблица 58. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед. Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	66.9 (19.5), [198], 64.2 .. 69.7	66.8 (18.9), [200], 64.2 .. 69.5	**0.9271**
	1 мес	33.8 (21.2), [197], 30.8 .. 36.8	66.3 (19.5), [200], 63.6 .. 69.0	**<.0001**
	3 мес	17.5 (16.5), [197], 15.2 .. 19.8	65.1 (18.1), [200], 62.6 .. 67.6	**<.0001**
	6 мес	10.9 (13.1), [176], 9.0 .. 12.8	33.8 (20.6), [150], 30.5 .. 37.1	**<.0001**
	9 мес	7.9 (10.0), [151], 6.3 .. 9.5	30.7 (23.0), [125], 26.6 .. 34.8	**<.0001**
	1 год	8.0 (10.7), [146], 6.2 .. 9.7	23.9 (21.8), [122], 19.9 .. 27.8	**<.0001**
	1,5 года	7.8 (9.7), [118], 6.0 .. 9.6	16.3 (19.2), [118], 12.8 .. 19.8	**0.0128**
	2 года	7.9 (10.5), [103], 5.9 .. 10.0	14.7 (20.0), [112], 11.0 .. 18.4	**0.6201**
	2,5 года	7.7 (9.3), [78], 5.6 .. 9.8	9.8 (14.5), [108], 7.0 .. 12.5	**0.3262**
	3 года	6.8 (8.4), [54], 4.5 .. 9.1	6.3 (10.9), [107], 4.3 .. 8.4	**0.0067**
	3,5 года	6.9 (6.8), [20], 3.7 .. 10.1	4.8 (10.0), [106], 2.9 .. 6.7	**0.0006**
	4 года	6.7 (6.8), [12], 2.4 .. 11.0	6.7 (12.7), [100], 4.2 .. 9.2	**0.0226**
	4,5 года	4.7 (4.5), [3], 0 .. 15.9	6.4 (13.8), [98], 3.6 .. 9.1	**0.1911**

Таблица 59. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
MD (SD), [n], 95% CI	**Фон**	62.5 (20.2), [198], 59.6 .. 65.3	61.7 (20.4), [200], 58.9 .. 64.6	**0.7949**
	1 мес	30.3 (18.8), [197], 27.7 .. 32.9	61.6 (20.6), [200], 58.7 .. 64.5	**<.0001**
	3 мес	15.1 (15.8), [197], 12.8 .. 17.3	54.3 (17.9), [200], 51.8 .. 56.8	**<.0001**
	6 мес	10.2 (12.7), [176], 8.3 .. 12.1	25.8 (20.0), [150], 22.6 .. 29.1	**<.0001**
	9 мес	6.7 (10.3), [151], 5.1 .. 8.4	21.5 (20.1), [125], 17.9 .. 25.0	**<.0001**
	1 год	7.3 (11.6), [146], 5.4 .. 9.2	14.3 (19.8), [122], 10.8 .. 17.9	**0.2660**
	1,5 года	5.8 (8.7), [118], 4.2 .. 7.4	10.8 (16.5), [118], 7.8 .. 13.8	**0.9952**
	2 года	6.9 (11.0), [103], 4.8 .. 9.1	8.4 (15.9), [112], 5.4 .. 11.4	**0.0040**
	2,5 года	5.8 (7.8), [78], 4.0 .. 7.5	5.8 (11.4), [108], 3.7 .. 8.0	**0.0019**
	3 года	5.7 (7.9), [54], 3.6 .. 7.9	4.2 (7.8), [107], 2.7 .. 5.7	**0.0026**
	3,5 года	7.6 (9.0), [20], 3.4 .. 11.7	3.3 (7.4), [106], 1.9 .. 4.8	**0.0003**
	4 года	6.1 (6.3), [12], 2.1 .. 10.1	4.2 (8.4), [100], 2.5 .. 5.8	**0.0221**
	4,5 года	3.3 (4.2), [3], 0 .. 13.7	4.2 (9.2), [98], 2.3 .. 6.0	**0.1534**

Примечание. В таблицах 7-16: MD – медиана, SD – стандартное отклонение, n – число наблюдений, 95%CI – 95% доверительный интервал. Сравнение данных в группах контроля и вмешательства проводится по критерию Вилкоксона-Мэнна-Уитни.

5.1.10. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Уже через 1 месяц после начала лечения ответ по критериям АКРпеди 30/50/70 у больных, лечившихся этанерцептом, был достоверно лучше, чем у больных, получавших метотрексат, и составил 79/62/34% и 28/19/6% ($p<0,0001$) в обеих группах, соответственно (рис. 8).

Через 3 месяца уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 в основной группе значимо нарос, составил 96/91/73% и также был значимо выше, чем в группе сравнения ($p<0,0001$). На фоне лечения метотрексатом существенной динамики не было (37/23/7%) (рис. 8).

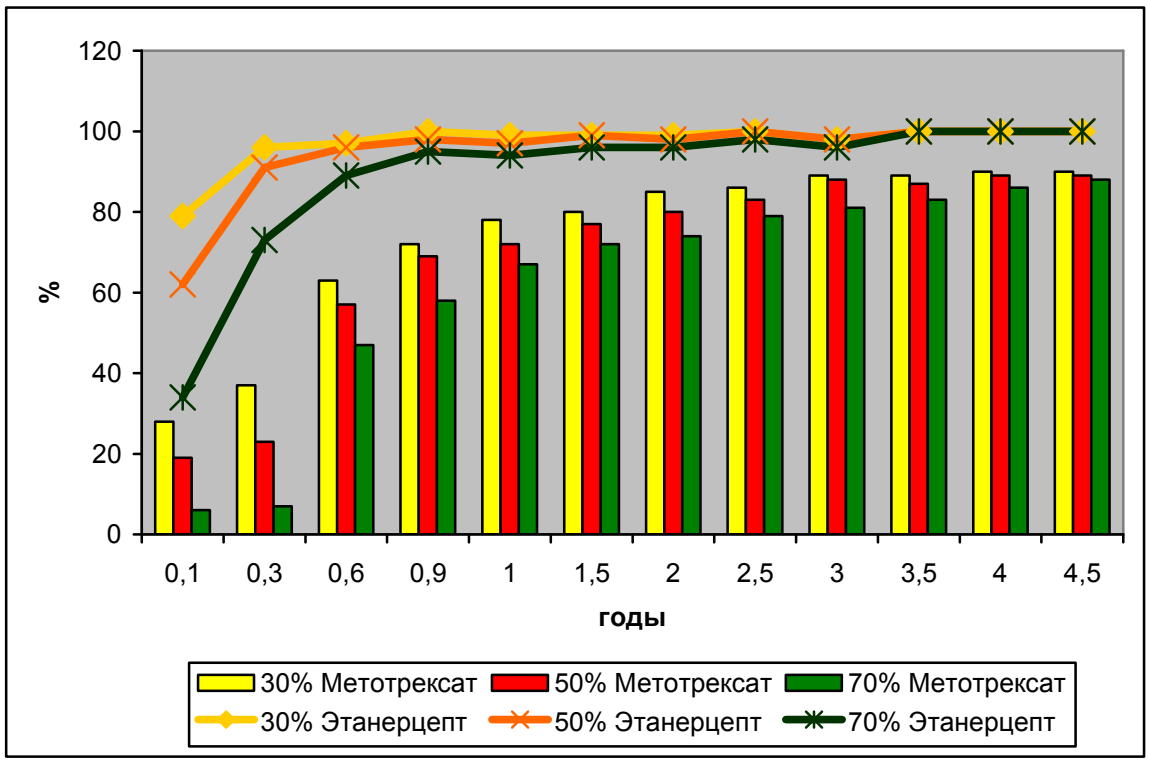
Через 6 месяцев эффект этанерцепта продолжал усиливаться, 30/50/70% улучшение было зарегистрировано у 97/96/89% больных. У пациентов, получавших метотрексат, впервые значимо нарос уровень ответа, составил 63/57/47%, но был достоверно ниже, чем в основной группе ($p<0,0001$) (рис. 8).

Через 1 год уровень ответа по критериям АКРпеди у больных, получавших ингибитор ФНОα, по-прежнему был достоверно выше, чем на фоне лечения метотрексатом: 99/97/94% и 78/73/67% ($p<0,0001$), соответственно (рис. 8).

Через 2 года критерию улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 99/98/96% и 85/80/74% больных в обеих группах ($p=0,0004$), через 3 года разница между группами нивелировалась – 98/98/96 и 89/88/81% ($p=0,0787$) у пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (рис. 8).

В течение последующих 2-х лет наблюдения эффективность этанерцепта и метотрексата по критериям АКРпеди в исследуемых группах достоверно не отличалась (рис.8).

Рисунок 8. Эффективность этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных появлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов



5.1.11. Сроки, частота развития и длительность ремиссии по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Сроки и частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались в течение первого года наблюдения.

Таблица 60. Сроки развития и длительность ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Группы	Основная группа Этанерцепт (n=198)	Группа сравнения Метотрексат (n=200)	p
Срок наступления ремиссии (мес)	6 (4;9)	12 (6;18)	<0,0001
Длительность ремиссии (мес)	19 (12;23)	12 (8;15)	<0,0001

Этанерцепт индуцировал развитие ремиссии в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат (6 (4;9), 12 (6;18), p<0,0001, соответственно) (рис. 9, табл. 60). Максимальный эффект этанерцепта развивался в течение первых 6 мес.

Через 1 и 3 месяца после начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 3% и 20% больных, лечившихся этанерцептом. В группе сравнения ни один пациент не соответствовал оцениваемым критериям (рис. 9, табл. 61).

Через 6 мес стадия неактивной болезни/ремиссия были зарегистрированы у 30% пациентов (у 9% – в группе сравнения).

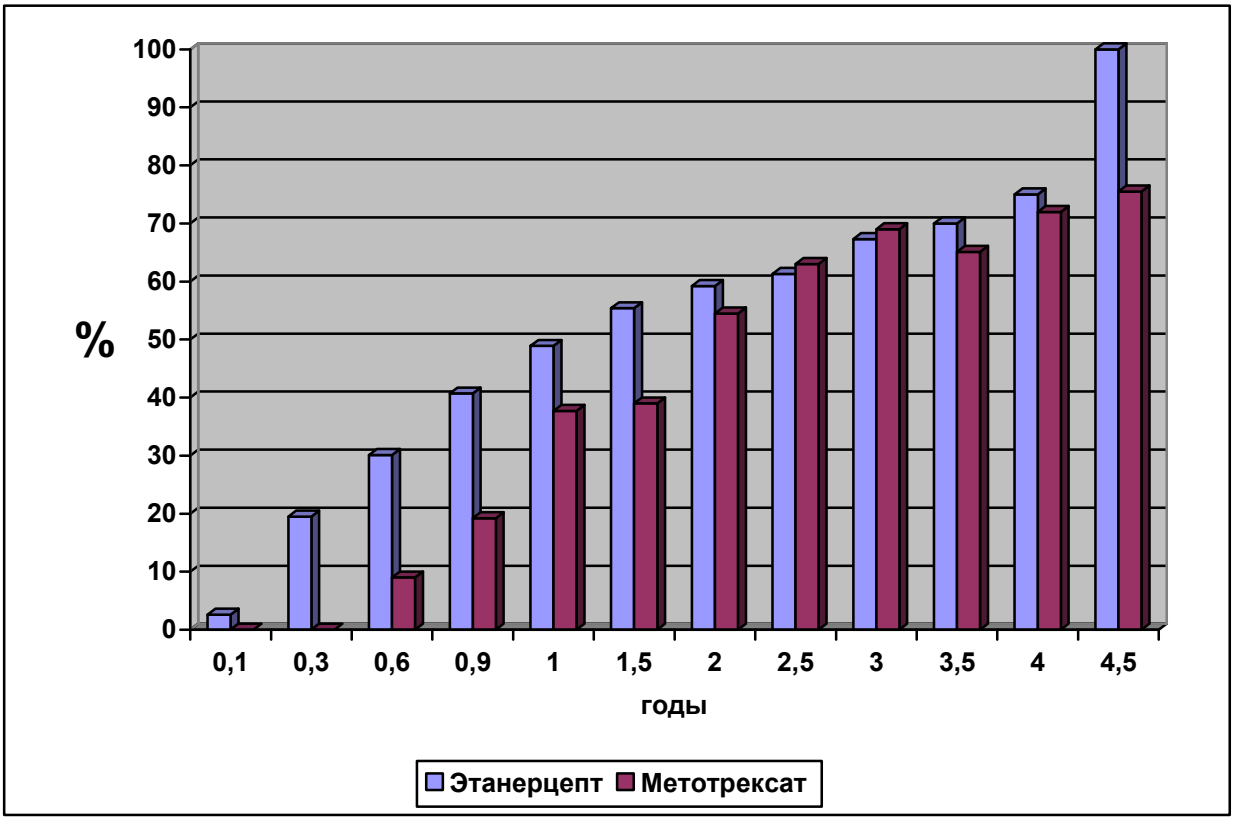
Эффект метотрексата нарастал медленно, после 6 месяцев терапии. Через год доля больных, находящихся в стадии неактивной болезни/ремиссии, выросла более чем в 4 раза (38%) и уже достоверно не отличалась от показателя основной группы (49%) (p=0,1170) (рис. 9, табл. 61).

Через 2 года стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 59% и 54% больных обеих групп (p=0,1264), соответственно (рис. 9, табл. 61). В последующие 2 года наблюдения исследуемые группы по этому показателю достоверно не отличались (рис. 9, табл.61).

Таблица 61. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (% [n/N])

Визит	Основная группа Этанерцепт	Группа сравнения Метотрексат	(p)**
1 мес	2.6% [5/ 195]	0.0% [0/ 200]	0.0239
3 мес	19.5% [38/ 195]	0.0% [0/ 200]	<.0001
6 мес	30.1% [52/ 173]	8.7% [13/ 150]	<.0001
9 мес	40.7% [59/ 145]	19,2% [24/ 125]	0.0333
1 год	48.9% [67/ 137]	37,7% [46/ 122]	0.1170
1,5 года	55.4% [62/ 112]	39% [46/ 118]	0.1550
2 года	59.2% [58/ 98]	54,5% [61/ 112]	0.1264
2,5 года	61.3% [46/ 75]	63% [68/ 108]	0.1519
3 года	67.3% [35/ 52]	69% [74/ 107]	0.2286
3,5 года	70.0% [14/ 20]	65,1% [69/ 106]	0.3076
4 года	75.0% [9/ 12]	72% [72/ 100]	0.3442
4,5 года	100.0% [3/ 3]	75,5% [74/ 98]	0.5558

Рисунок 9. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед



Длительность ремиссии у пациентов, лечившихся этанерцептом, была

значимо больше, чем у больных, получавших метотрексат (19 (12;23), 12 (8;15) мес, p<0,0001) (табл.60).

5.1.12. Оценка эффективности терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед по индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений

До начала лечения активность болезни по индексу JADAS71 в сравниваемых группах была сопоставима (22,7 (95% CI 21,0 до 24,4); 19,9 (95% CI 18,8 до 21,0), p=0,2022) (рис. 10).

Через 1 месяц в основной группе индекс JADAS71 уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным значением (22,7 (95% CI 21,0 до 24,4); 11,3 (95% CI 9,9 до 12,7), p<0,0001) и стал достоверно ниже, чем в группе сравнения (11,3 (95% CI 9,9 до 12,7); 19,2 (95% CI 18,3 до 20,1), p<0,0001). У пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики не было (19,9 (95% CI 18,8 до 21,0); 19,2 (95% CI 18,3 до 20,1)) (рис. 10).

Через 3 месяца индекс JADAS71 у пациентов, получавших этанерцепт, сократился в 4 раза по сравнению с исходным значением, стал соответствовать низкой степени активности болезни (22,7 (95% CI 21,0 до 24,4); 5,6 (95% CI 4,5 до 6,6), p<0,0001) и еще более значимо ниже, чем в группе сравнения (5,6 (95% CI 4,5 до 6,6); 17,8 (95% CI 16,9 до 18,7), p<0,0001). У детей, лечившихся метотрексатом, наблюдалась тенденция к снижению индекса JADAS71, но динамика была не достоверна (19,9 (95% CI 18,8 до 21,0); 17,8 (95% CI 16,9 до 18,7)) (рис. 10).

Через 6 месяцев впервые за весь период наблюдения индекс JADAS71 в группе сравнения значимо снизился по сравнению с исходным значением, но был по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе (3,5 (95% CI 2,6 до 4,3); 8,8 (95% CI 7,6 до 10,0), p<0,0001) (рис. 10).

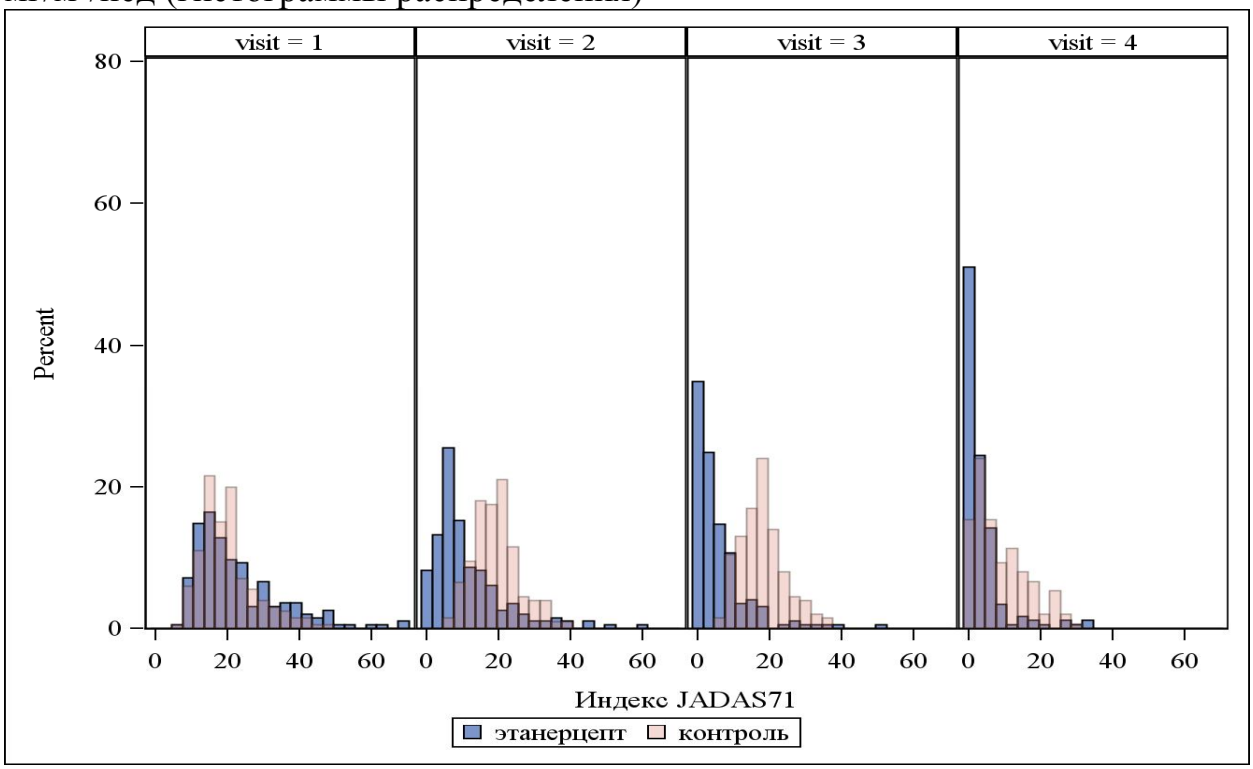
Через 9 и 12 мес описанная выше тенденция сохранялась (индекс JADAS71 2,4 (1,6;3,3), 7,0 (5,9;8,1), в основной и группе сравнения через 9 мес,

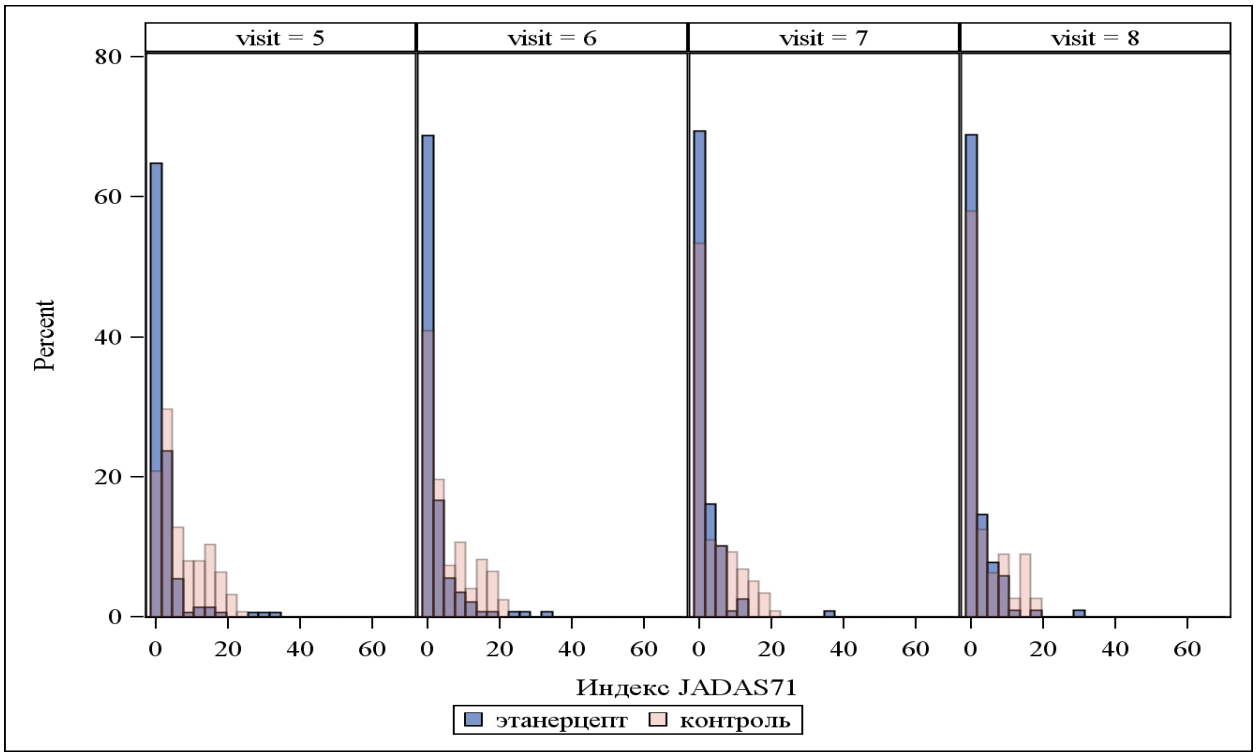
p<0,0001; 2,5 (1,6;3,3), 5,6 (4,5;6,7), в двух группах, соответственно, через 1 год, p<0,0001) (рис. 10).

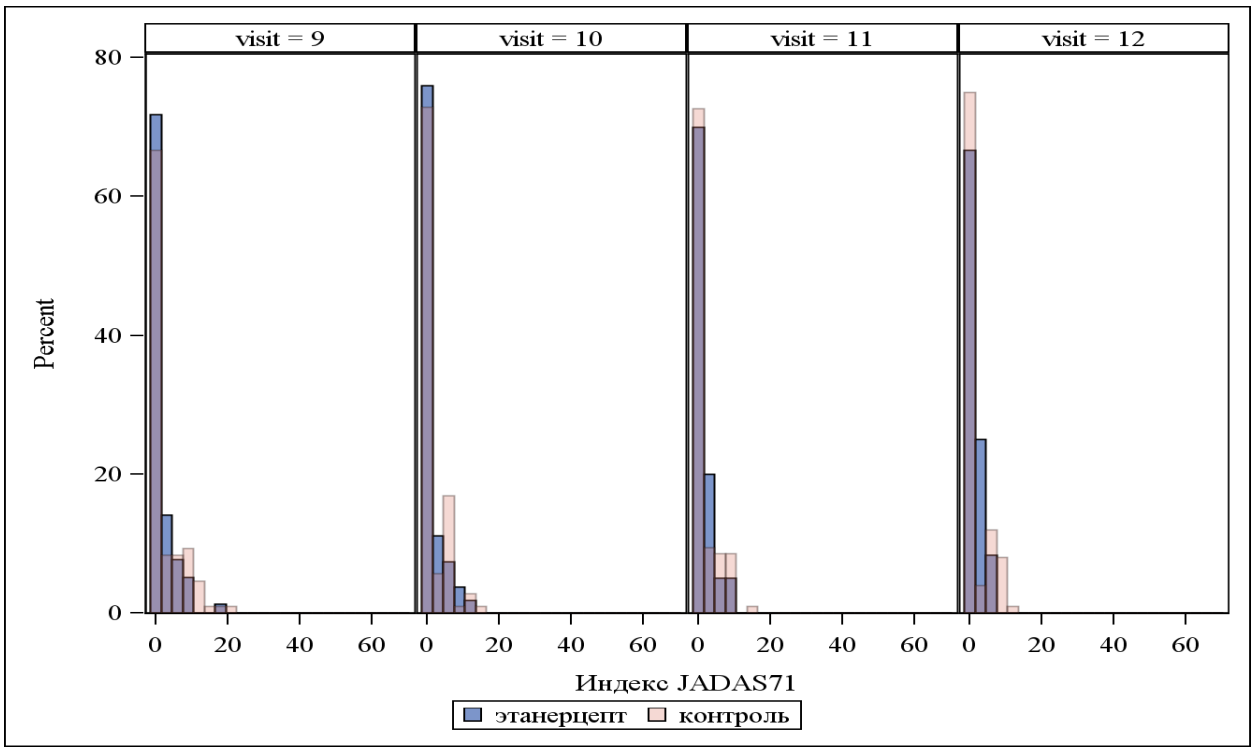
Через 2 года положительная динамика по индексу JADAS71 сохранялась как в основной группе (22,7 (21,0;24,4); 2,2 (1,4;3,1), p<0,0001), так и в группе сравнения (19,9 (18,8;21,0); 3,8 (2,8;4,8), p<0,0001), и разница между группами впервые нивелировалась (p=0,7903)

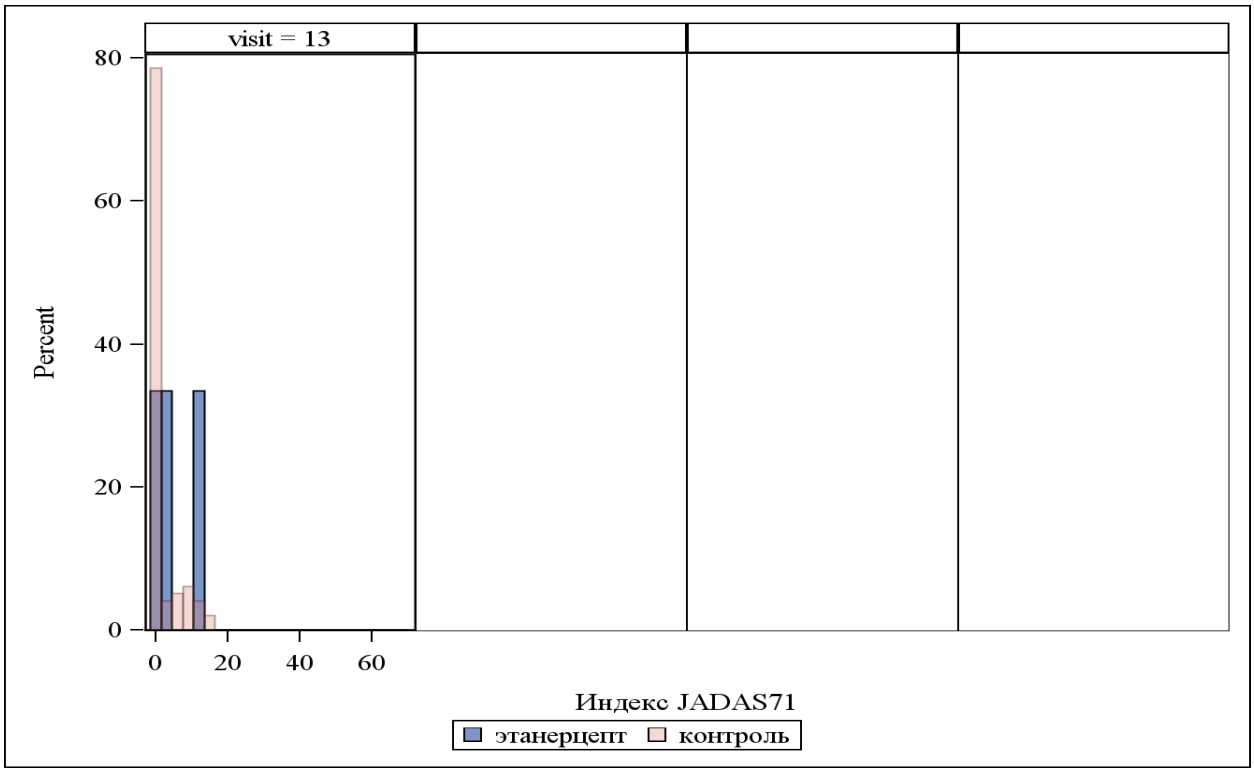
Через 3 и 4 года наблюдения индекс JADAS71 оставался на низком уровне у пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом. Достоверной разницы между группами не было (рис. 10,11).

Рисунок 10. Динамика Индекса JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (гистограммы распределения)




visit = 5
visit = 6
visit = 7
visit = 8
Percent
80
60
40
20
0
0
20
40
60
Индекс JADAS71
этанерцепт
контроль


visit = 9
visit = 10
visit = 11
visit = 12
Percent
80
60
40
20
0
0
20
40
60
Индекс JADAS71
этанерцепт
контроль



При использовании метода подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score) отмечено, что до начала исследования средняя разность индекса JADAS71 составила 1,56 и достоверно не отличалась от нуля (0,5231), что демонстрировало хороший подбор пар и их сопоставимость по этому показателю в момент начала исследования (табл. 62).

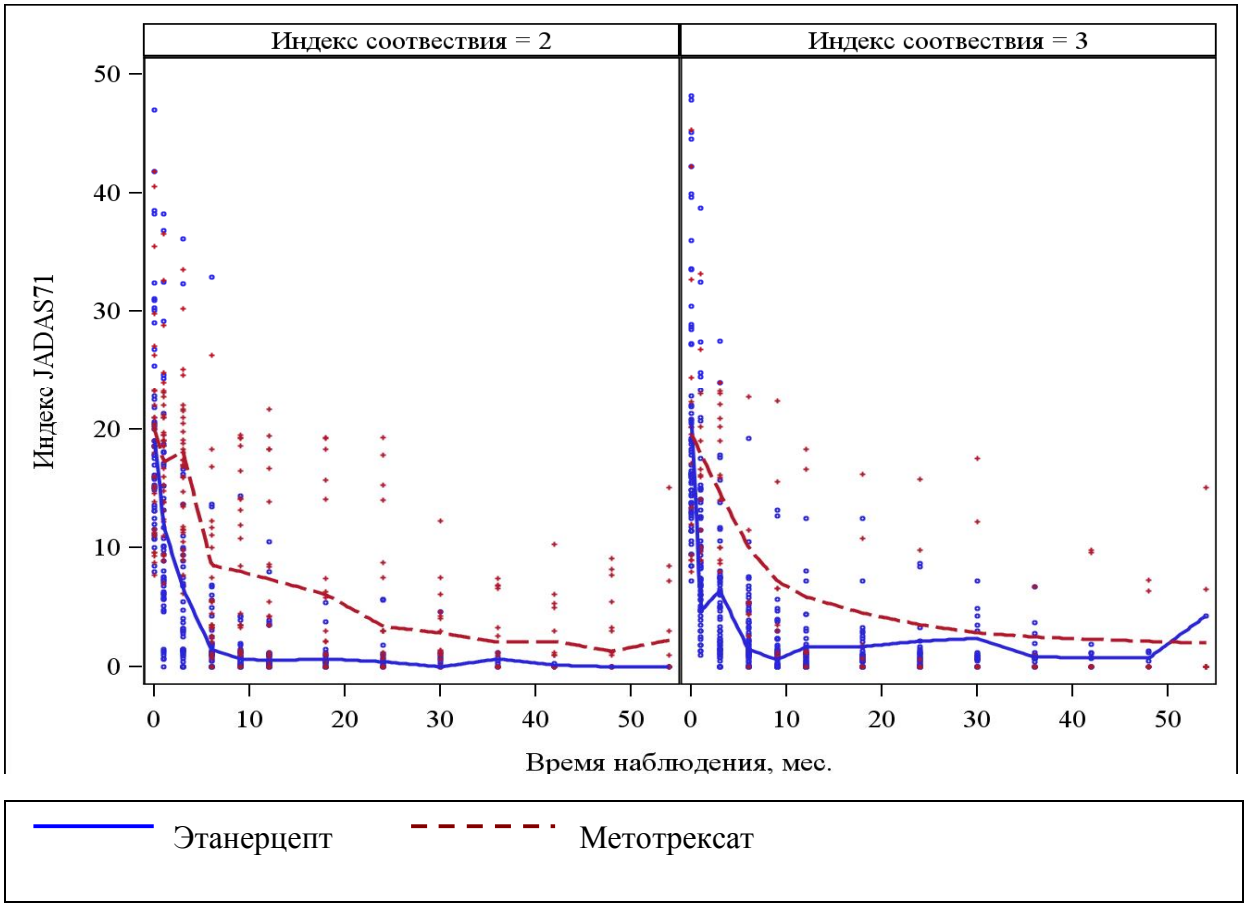
Уже через месяц после начала терапии различия внутри пар начинают составлять -6,86 баллов по индексу JADAS71, при этом значения были больше у тех пациентов, которые получали метотрексат ($p<0,001$). Различия еще больше усилились к третьему месяцу терапии, когда усредненные внутригрупповые различия достигли -11,7 баллов ($p<0,001$). В дальнейшем число пар, доступных для анализа стало резко уменьшаться, однако достоверные различия по индексу JADAS71 сохранялись через 6 и 9 месяцев. Через 1 год наблюдения и далее для анализа были доступны только 16 пар, поэтому анализ статистической достоверности в данном случае был малоинформативным, однако различия продолжали демонстрировать меньшие значения индекса у пациентов, получавших этанерцепт, в

сравнении с больными, лечившимися метотрексатом. То же самое можно было сказать и про периоды вплоть до двух лет наблюдения (табл. 62).

Таблица 62. Динамика индекса JADAS71 у пациентов ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (анализ подбора пар)

Время	Кол-во	Среднее	Медиана [95% ДИ]	MIN..MAX	p
0	52	1.56	0.10[-3.80.. 5.80]	-28.40.. 38.80	0.5231
1 мес	52	-6.86	-7.80[-11.40.. -5.50]	-35.30.. 21.00	<.0001
3 мес	52	-11.73	-13.00[-14.90.. -10.20]	-29.40.. 10.00	<.0001
6 мес	29	-4.12	-2.60[-4.40.. -0.50]	-27.30.. 13.50	0.0259
9 мес	17	-5.16	-2.80[-11.90.. 0.00]	-22.40.. 11.50	0.0136
1 года	16	-2.43	-0.45[-4.60.. 0.90]	-18.30.. 12.50	0.2349
1,5 года	13	-2.40	-1.10[-10.30.. 1.50]	-16.20.. 12.50	0.2686
2 года	13	-2.42	0.00[-8.30.. 1.10]	-15.80.. 8.70	0.5195
2,5 года	9	-0.48	0.30[-3.90.. 1.10]	-6.10.. 3.00	0.9375
3 года	4	0.58	0.35[-1.20.. 2.80]	-1.20.. 2.80	0.7500

Рисунок 11. Динамика индекса JADAS71 у пациентов ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (анализ по индексу соответствия)



Таким образом, результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение.

Ингибитор ФНОα – этанерцепт обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 месяц после первой инъекции этанерцепт обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 78% пациентов.

Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. На фоне монотерапии метотрексатом достоверная динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни и улучшение функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 месяцев после начала лечения.

В условиях лечения ингибитором ФНОα в значимо более кроткие сроки купировался суставной синдром и нормализовались лабораторные показатели активности. Через 1 и 3 месяца ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 26% и 56% пациентов, лечившихся этанерцептом, через 6 и 12 месяцев у 72% и 53%; 83% и 65% пациентов, получавших ингибитор ФНОα и метотрексат, соответственно.

Лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и сывороточной концентрации СРБ) соответствовали референтным значениям у 75% пациентов уже через 1 месяц лечения ингибитором ФНОα; через 3 мес – у 80% и 45%, через 6 мес – у 91% и 48%, через 9 мес – у 95% и 81,6%, через 12 мес – у 94% и 68% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Этанерцепт в отличие от метотрексата обладает быстрым и выраженным контролирующим влиянием на течение ЮИА без системных проявлений. Ингибитор ФНОα в очень короткие сроки обеспечил восстановление объема

движений в суставах и функциональной активности по вопроснику CHAQ у пациентов с ЮИА. Метотрексат достоверно улучшил функциональную способность пациентов с ЮИА без системных проявлений лишь через 6 месяцев терапии. Через 1, 3, 6, 12 месяцев объем движений в суставах полностью восстановился у 14%, 42%, 53%, 71% и 6%, 4%, 24%, 33% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно, а функциональная активность по вопроснику CHAQ – у 18%, 51%, 65%,79% и 8%, 18%, 30%, 58% пациентов.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность по вопроснику CHAQ и самочувствие детей, получавших этанерцепт, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 83% и 63%; 83% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность этанерцепта по критериям улучшения американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace была достоверно выше, чем метотрексата в течение 2-х лет наблюдения.

Через 1 месяц улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 79/62/34%, получавших ГИБП. Через 3, 6, 12 месяцев уровень АКРпеди 30/50/70 составил 96/91/73% и 37/27/7%; 97/96/89% и 63/57/47%; 99/97/94% и 78/76/67% в условиях терапии этанерцептом и метотрексатом.

Этанерцепт в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (6 (4;9) и 12 (6;18) мес, $p<0,0001$, соответственно). Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 3%, 20% и 30% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Разница между группами нивелировалась только через 1 год наблюдения (49% и 38%).

Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (19 (12;23) и 12 (8;15), p<0,0001).

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно быстрее снижалась у пациентов, получавших этанерцепт, чем у больных, лечившихся метотрексатом. Через 1 месяц в основной группе индекс JADAS71 уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным значением (22,7 (95% CI 21,0 до 24,4); 11,3 (95% CI 9,9 до 12,7), p<0,0001), а также по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения. У пациентов, лечившихся метотрексатом, активность болезни по индексу JADAS71 впервые значимо снизилась через 6 месяцев, но была по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе. Разница между группами нивелировалась лишь через год наблюдения.

5.1.13. Влияние терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные препараты

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 121/197 (61,4%) и 183/200 (91,5%) пациента основной и группы сравнения, соответственно.

Через месяц НПВП отменили 74/197 (38%) пациентам, лечившимся этанерцептом, через 3 месяца 17/197 (8,6%) и 36/200 (18%) больным основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев НПВП получали 6/175 (3,4%) и 48/150 (32%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Глюкокортикоиды

Этанерцепт и метотрексат назначался на фоне приема преднизолона per os у 10/197 (5%) и 18/200 (9%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

В основной группе преднизолон был отменен 4/10 больным через 6, 9 и 12 месяцев, соответственно. У 4-х пациентов доза преднизолона снижена до 0,07-0,2 мг/кг/сут (до начала терапии доза ГК составила 0,3-0,5 мг/кг/сутки), 2-е больных продолжили прием преднизолона в той же дозе.

В группе сравнения доза преднизолона была снижена у 11/18 (61%) больных (0,2 (0,1;0,4) и 0,1 (0,05;0,3) – до и через 1 год, соответственно), 7/18 (39%) пациентов продолжили получать ГК *per os* в той же дозировке. Ни одному ребенку преднизолон отменен не был.

До включения в исследование внутрисуставные инъекции ГК проводились 83/197 (42%) и 174/200 (87%), пульс-терапия метилпреднизолоном – 5/197 (2,5%) и 6/200 (3%) больным из обеих групп. После начала терапии внутрисуставное введение глюкокортикоидов было прекращено у 196/197 (99,5%) и 186/200 (88%), пульс-терапия метилпреднизолоном – у всех пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом.

4.1.14. Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления (НЯ) оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инъекция препарата (198 – в основной и 200 – в группе сравнения).

Терапия этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед хорошо переносились у 67% и 73% больных, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 33% и 27% пациентов из обеих групп. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и являлись причиной прекращения лечения у 5,5% и 10% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Зарегистрированные НЯ были разделены на 3 группы: инъекционные реакции на введение препаратов, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения этанерцептом была достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (37,0; 27,7 на 100 пациенто-лет, p<0,001); (9,06; 1,9 на 100 пациенто-лет, p<0,001), соответственно.

5.1.14.1. Инъекционные реакции на введение препаратов

Инъекционные реакции (т.е. возникавшие во время инъекции препарата или в течение 24 часов после ее проведения) зарегистрированы у 8/198 (4%) и 1/200 (0,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно, на разных сроках наблюдения (табл. 63). Частота реакций на введение этанерцепта была достоверно выше, чем при применении метотрексата и составила 2,2 и 0,17 на 100 пациенто-лет, соответственно (p<0,0001).

Таблица 63. Инъекционные реакции на введение этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Этанерцепт n=198	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	362,05	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	8/2,2	1/0,17*
Отек Квинке	1/0,28	0
Гриппоподобный синдром	1/0,28	0
Аллергическая сыпь	6/1,66	1/0,17*
Затруднение дыхания	0	1/0,17
Головная боль, головокружение	0	1/0,17

*p<0,0001

Инъекционные реакции на введение этанерцепта включали: отек Квинке – у 1/198 (0,5%), гриппоподобный синдром – у 1/198 (0,5%), сыпь – у 6/198 (3%) больных. Самым частым НЯ на фоне введения этанерцепта была сыпь. В случае развития отека Квинке внутривенно капельно вводился

метилпреднизолон из расчета 5 мг/кг, гриппоподобного синдрома – жаропонижающие препараты, сыпи – антигистаминные средства. У 5/8 пациентов этанерцепт был отменен, причины отмены: отек Квинке – у 1, гриппоподобный синдром – у 1, аллергическая сыпь по типу крапивницы – у 3 больных (табл. 63).

Инъекционная реакция на введение метотрексата была отмечена лишь у одной пациентки. Она включала аллергическую сыпь, умеренное затруднение дыхания и головокружение. Девочке внутримышечно был введен преднизолон и антигистаминные препараты. Метотрексат был отменен.

5.1.14.2. Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести.

У пациентов, получавших этанерцепт, достоверно чаще регистрировались инфекционные НЯ, чем у больных, лечившихся метотрексатом (29,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет, соответственно). Они включали: инфекции ЛОР-органов острый бронхит, пневмонию, герпетическую инфекцию, блефарит, лимфаденит (табл. 64).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 72/198 (36,4%) и 83/200 (41,5%) детей основной и группы сравнения: острый ринит – 48/198 (24%) и 49/200 (24,5%), острый синусит – 6/198 (3%) и 3/200 (1,5%), острый отит – 3/198 (1,5%) и 9/200 (4,5%) больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно (табл. 64). У 10/198 (5%) и 22/200 (11%) больных обеих групп регистрировалось обострение хронических инфекций (аденоидита и тонзиллита) (табл. 64). Инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию перенесли 18/198 (9%) и 18/200 (9%); герпетическую инфекцию – 4/198 (2%) и 6/200 (3%); острую кишечную инфекцию – 2/198 (1%) и 5/200 (2,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 64).

Таблица 64. Инфекционные нежелательные явления у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед

Нежелательные явления	Основная группа Этанерцепт n=198	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	362,05	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	108/29,8	121/20,7
Инфекции ЛОР-органов:		
Острый ринит	48/13,2	49/8,4
Острый синусит	6/1,7	3/0,5
Острый отит	3/0,82	9/1,5
Острый фарингин	4/1,1	0
Обострение хронического аденоидита	3/0,82	8/1,4
Обострение хронического тонзиллита	7/1,9	14/2,4
Лакунарная ангина	1/0,28	0
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	7/1,93	13/2,2
Острая очаговая пневмония	11/3,03	5/0,9*
Герпетическая инфекция:		
Herpes Labials	2/0,55	6/1,0*
Herpes Zoster	2/0,55	0
Ветряная оспа, тяжелое течение	1/0,27	0
Острая кишечная инфекция	2/0,55	5/0,9
Инфекция мочевыводящих путей	0	4/0,7
Мезаденит внутрибрюшных лимфоузлов	1/0,27	0
Гастродуоденит	2/0,55	0
Коклюш	1/0,27	0
Туберкулезная инфекция:		
Вираж туберкулиновых проб (тубинфицированность)	6/1,66	5/0,9
Очаговый туберкулез легких (очаг Гонна)	1/0,27	0

*p<0,0001

Тубинфицированность развивалась с одинаковой частотой в двух группах Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 6/198 (3%) и 5/200 (2,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Развитие очагового туберкулеза отмечено у 1 пациента, лечившегося этанерцептом в течение 3-х лет.

Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки.

После обследования детям с туберкулезной инфицированностью назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Этанерцепт не был отменен ни одному пациенту.

Больной с очагом Гона, который был выявлен через 3 года терапии этанерцептом, также был проконсультирован фтизиатром. Мальчику была назначена противотуберкулезная терапия 2-мя препаратами и получено одобрение продолжить терапию этанерцептом по прежней схеме. Лечение этанерцептом было продолжено.

5.1.14.3. Неинфекционные нежелательные явления

Неинфекционные нежелательные явления включали изменения со стороны лабораторных показателей, носовые кровотечения, травмы и увеит (табл. 65).

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Достоверно чаще развивалась на фоне лечения этанерцептом в сочетании с метотрексатом. Была зарегистрирована у 4/198 (2%) и 2/200 (1%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (частота – 1,1 и 0,3 на 100 пациенто-лет) (табл. 65). У всех больных (n=4) нейтропения была средней степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (n=4) пациентов основной группы метотрексат был отменен как фоновый препарат. После отмены метотрексата число нейтрофилов восстановилось, терапия этанерцептом была продолжена. В группе сравнения нейтропения также носила нетяжелый характер и лечение метотрексатом было продолжено.

Повышение аминотрансфераз. С одинаковой частотой наблюдалось у пациентов, лечившихся этанерцептом (n=4) и метотрексатом (n=14) (1,1 и 2,4 на 100 пациенто-лет) (табл. 65). У 2/4 пациентов основной группы лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз, 2/4 детям этанерцепт был отменен. В группе сравнения терапия метотрексатом прекращена у 5/14 больных.

Гематурия. Зарегистрирована у 2/200 (1%) (0,3 на 100 пациенто-лет) пациентов, получавших метотрексат (табл. 65). Лечение было прекращено.

Кожные заболевания

У 1 ребенка отмечено развитие фолликулярного кератоза. Девочка была проконсультирована дерматологом, назначено местное лечение.

Оперативные вмешательства

Острый аппендицит был диагностирован у 1 ребенка, проведено оперативное вмешательство.

Увеит.

Увеит de novo развивался у 8/198 (4%) и 22/200 (11%) пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом (2,2 и 3,8 на 100 пациенто-лет) (табл. 65).

Таблица 65. Неинфекционные нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Этанерцепт n=198	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	362,05	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	18/4,94	40/6,8
Нейтропения	4/1,1	2/0,3
Повышение аминотрансфераз	4/1,1	14/2,4
Гематурия	0	2/0,3
Острый аппендицит	1/0,27	0
Фолликулярный кератоз	1/0,27	0
Развитие увеита de novo	8/2,2	22/3,8

*p<0,001

5.1.14.4. Серьезные нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления (НЯ) достоверно чаще развивались у пациентов, получавших этанерцепт, чем у больных, лечившихся метотрексатом (9,06; 1,9 на 100 пациенто-лет, p<0,0001) (табл. 66).

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции – у 5/198 (2,5%) и 1/200 (0,5%) больных обеих групп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения

антибиотиков, острую кишечную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей; генерализованную герпетическую инфекцию, ветряную оспу, мезаденит, острый аппендицит, очаговый туберкулез легких, токсический гепатит, нейтропения, увеит.

Таблица 66. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Этанерцепт n=198	Группа сравнения Метотрексат n=200
Пациенто-годы	362,05	583,5
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	38/9,06	11/1,9*
Инъекционные реакции	5/1,4	1/0,2*
Острый отит	1/0,27	0
Острый бронхит	2/0,55	0
Острая очаговая пневмония	11/3,03	5/0,9
Herpes Zoster	2/0,55	0
Ветняная оспа, тяжелое течение	1/0,27	
Острая кишечная инфекция	1/0,27	3/0,5
Инфекция мочевыводящих путей	0	2/0,3
Мезаденит	1/0,27	0
Активный туберкулез	1/0,27	0
Нейтропения <1000	1/0,27	
Повышение аминотрансфераз	3/0,82	0
Острый аппендицит	1/0,27	
Развитие увеита de novo	8/2,2	22/3,8

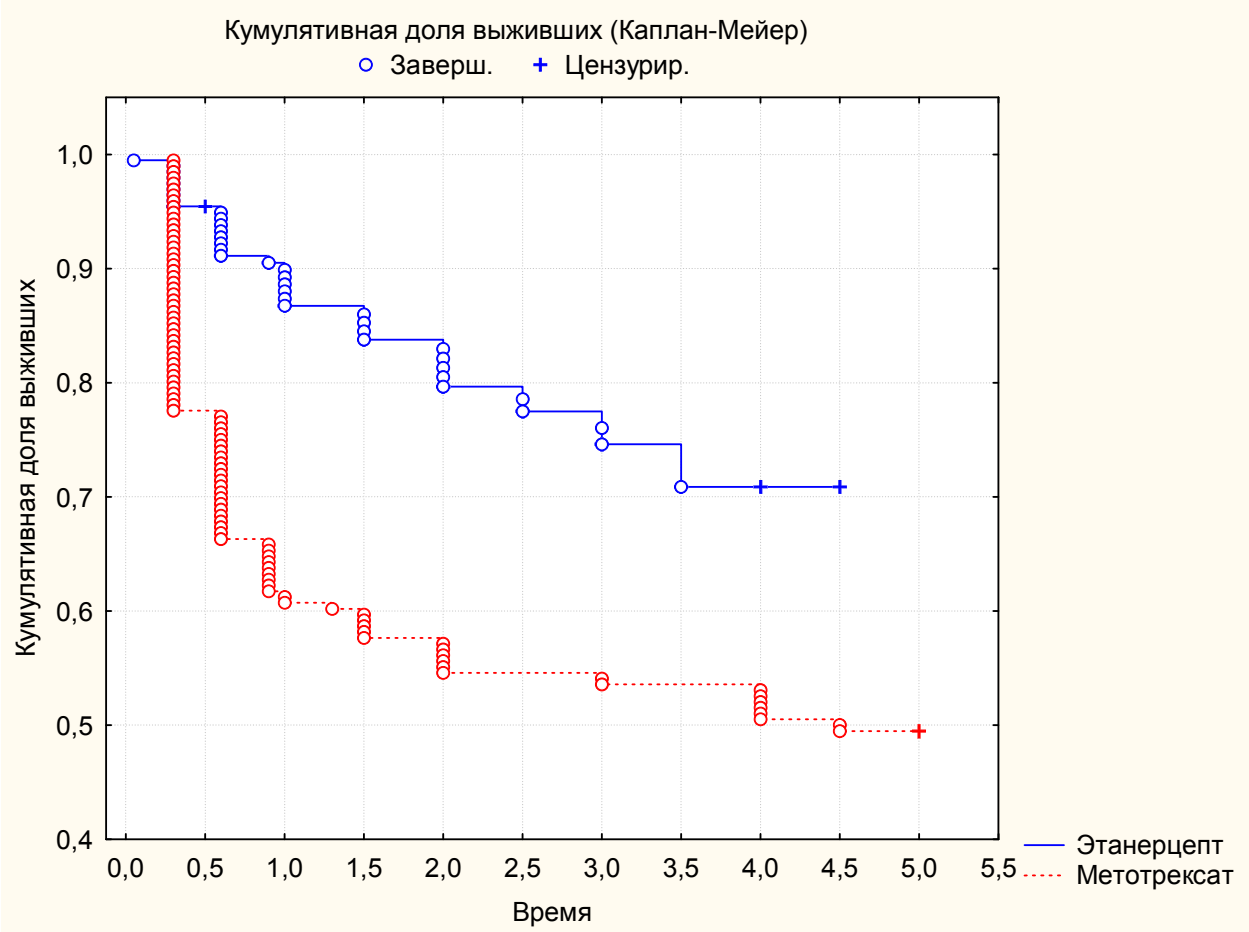
*p<0,001

5.1.15. Выживаемость терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В исследование были включены 198 и 200 пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии исследуемыми препаратами в течение 5 лет. На протяжении всего срока наблюдения этанерцепт был отменен 39/198 (19,6%), метотрексат – 102/200 (51%) пациентам (рис. 12); 147 больных основной группы не достигли срока наблюдения 4 года.

Рисунок 12. Кривая выживаемости терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений



Лог-Ранговый Критерий p <0,0001

Критерий Гехана-Вилкоксона p < 0,0001

F-Критерий Кокса p < 0,0001

Таблица 67. Таблица времени жизни терапии этанерцептом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (Группа 2) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Время	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,0500	198	196	13	0	9	44	95,3003	77,5510	100,0000	100,0000
0,6000	176	152	44	0	15	33	90,2597	78,2895	95,3003	77,5510
1,1500	117	119	11	0	4	6	96,4126	94,9580	86,0178	60,7143
1,7000	102	113	24	0	5	6	94,4444	94,6903	82,9319	57,6531
2,2500	73	107	17	0	2	0	96,8992	100,0000	78,3246	54,5918
2,8000	54	107	32	0	2	2	94,7369	98,1308	75,8959	54,5918
3,3500	20	105	7	0	1	0	93,9394	100,0000	71,9014	53,5714
3,9000	12	105	9	0	0	6	100,0000	94,2857	67,5438	53,5714
4,4500	3	99	3	0	0	2	100,0000	97,9798	67,5438	50,5102

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 18/198 (9%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 25/198 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 13/198 (6,5%) и 28/200 (14%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат (рис 12, табл. 67.).

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления (5,5%) и парциальную неэффективность (4%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную неэффективность (11%) (табл. 68).

Таблица 68. Причины отмены препаратов у пациентов ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Этанерцепт n=198	Группа сравнения Метотрексат n=200
Всего	39 (20%)	102 (51%)
Первичная неэффективность	5 (2,5%)	41 (20,5%)
Вторичная неэффективность	7 (3,5%)	19 (9,5%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	2 (1%)	0
Нежелательные явления	11 (5,5%)	20 (10%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	8 (4%)	22 (11%)
Организационные проблемы	5 (2,5%)	0
Отказ родителей	1 (0,5%)	0

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом весь период наблюдения был достоверно выше, чем терапии метотрексатом и составил: через 6 месяцев – 95% и 77%, через 1 год – 86% и 60%, через 2 года – 78% и 54%, 3 года – 71% и 53%, 4 года – 67% и 50% в основной и группе сравнения (табл. 14.). Была получена достоверная разница между группами (по критерию Гехана-Вилкоксона $p<0,0001$, критерию Кокса-Ментела $p<0,0001$, Лог-Ранговому критерию $p<0,0001$) (рис. 12, табл. 68).

Заключение.

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать ряд заключений.

Этанерцепт обладал более выраженным НПВП и гормонсберегающим эффектом, чем метотрексат в дозе 15 мг/м^2/нед. Высокая терапевтическая эффективность ингибитора ФНОα позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона, назначения de novo у всех больных; снизить его дозу у 80% пациентов и отменить – 40% больным.

Через 6 месяцев НПВП были отменены у 97% и 68% пациентов, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Лечение этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед хорошо переносилось у 67% и 73% больных. НЯ были зарегистрированы у 33% и 27% пациентов. Большинство НЯ были нетяжелыми и являлись основанием для прекращения лечения у 5,5% и 10% больных обеих групп, соответственно.

Частота развития НЯ на фоне лечения этанерцептом и метотрексатом была сопоставима и составила 37,0 и 27,7 а 100 пациенто-лет; частота развития серьезных НЯ была достоверно выше у пациентов, лечившихся ингибитором ФНОα, (9,06 и 1,9 на 100 пациенто-лет в обеих группах, соответственно, $p<0,001$).

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции – у 5/198 (2,5%) и 1/200 (0,5%) больных обеих групп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей; генерализованную герпетическую инфекцию, ветряную оспу, мезаденит, острый аппендицит, очаговый туберкулез легких, токсический гепатит, нейтропению.

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом был достоверно выше, чем терапии метотрексатом весь период наблюдения и составили: через 6 месяцев – 95% и 77%, через 1 год – 86% и 60%, через 2 года – 78% и 54%, 3 года – 71% и 53%, 4 года – 67% и 50% в основной и группе сравнения.

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления

(5,5%) и парциальную неэффективность (4%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную неэффективность (11%).

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 18/198 (9%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 25/198 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 13/198 (6,5%) и 28/200 (14%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат.

5.2. Оценка эффективности и безопасности монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

1. Оценить влияние монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом на клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Сравнить динамику функциональной активности, состояния здоровья и самочувствия пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом.
3. Провести сравнительный анализ эффективности монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи).
4. Изучить частоту и сроки индукции ремиссии на фоне монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
5. Оценить переносимость и безопасность монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у детей с ЮИА без системных проявлений.

5.2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находился 191 пациент с ЮИА без системных проявлений, из них 136 (71%) девочек и 55 (29%) мальчиков в возрасте от 1,0 года до 17,7 лет (медиана – 7,5 (95%Cl 7,5 до 8,8) лет). В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. В основную группу было включено 55 пациентов, получавших этанерцепт, в группу сравнения – 136 детей, лечившихся этанерцептом с метотрексатом (табл. 69).

Средний возраст больных составил 7,6 (5,4) и 8,4 (4,3) лет, средняя длительность болезни – 2.3 (3.0) и 4.0 (3.1) года, соответственно, $p<0,0001$ (табл. 69).

Таблица 69. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом.

Показатель	Статистический	Основная	Группа	p**
Пол: мальчики	n (%)	15 (27%)	40 (29.4%)	0.6424
Пол: девочки	n (%)	40 (73%)	96 (70.6%)	0.6424
Возраст на момент включения в исследование, годы	N	55	136	0.0966
	MEAN (SD)	7.6 (5.4)	8.4 (4.3)	
	MEDIAN	5.1	7.8	
	MIN ... MAX	1.4 .. 17.7	1.0 .. 17.0	
	95% CI	6.2 .. 9.0	7.7 .. 9.2	
Возраст дебюта заболевания, годы	N	55	136	0.9754
	MEAN (SD)	5.2 (4.7)	4.5 (3.5)	
	MEDIAN	2.8	3.0	
	MIN ... MAX	0.5 .. 16.0	0.7 .. 15.0	
	95% CI	4.0 .. 6.4	3.9 .. 5.1	
Длительность болезни на момент включения в исследование, годы	N	55	136	<.0001
	MEAN (SD)	2.3 (3.0)	4.0 (3.1)	
	MEDIAN	1.0	3.0	
	MIN ... MAX	0.3 .. 14.0	0.3 .. 15.0	
	95% CI	1.5 .. 3.1	3.5 .. 4.5	

В обе группы вошли пациенты пациенты с олиго-, полиартикулярным и энтезитным ЮИА (табл. 70).

Таблица 70. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом.

Диагноз	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)
Олигоартикулярный ЮИА	31 (56%)	52 (38%)
Полиартикулярный ЮИА	14 (26%)	72 (53%)
Энтезитный ЮИА	10 (18%)	12 (9%)

Таблица 71. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Группы	Статистический	Основная группа	Группа сравнения	p**
Число болезненных суставов	MEAN (SD)	6.9 (8.6)	8.3 (10.0)	0.3867
	MEDIAN	4.0	4.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 40.0	0.0 .. 53.0	
	95% CI	4.7 .. 9.1	6.6 .. 10.0	
Число припухших суставов	MEAN (SD)	7.0 (8.0)	7.6 (8.4)	0.8992
	MEDIAN	4.0	4.0	
	MIN ... MAX	1.0 .. 38.0	0.0 .. 44.0	
	95% CI	4.9 .. 9.0	6.1 .. 9.0	
Число суставов с ограничением функции	MEAN (SD)	7.5 (8.8)	9.1 (10.3)	0.3987
	MEDIAN	4.0	5.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 40.0	0.0 .. 54.0	
	95% CI	5.3 .. 9.8	7.4 .. 10.9	
Число суставов с активным артритом	MEAN (SD)	7.7 (8.8)	9.0 (10.3)	0.4607
	MEDIAN	4.0	4.5	
	MIN ... MAX	1.0 .. 40.0	0.0 .. 53.0	
	95% CI	5.5 .. 10.0	7.2 .. 10.7	
Длительность утренней скованности (мин)	N	55	135	0.9721
	MEAN (SD)	59.4 (80.7)	57.1 (70.4)	
	MEDIAN	30.0	40.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 360.0	0.0 .. 300.0	
	95% CI	38.6 .. 80.3	45.2 .. 69.1	
СОЭ (мм/час, норма 2-15)	N	55	136	0.6795
	MEAN (SD)	26.3 (21.5)	27.5 (21.4)	
	MEDIAN	20.0	21.0	
	MIN ... MAX	2.0 .. 90.0	2.0 .. 100.0	
	95% CI	20.8 .. 31.8	23.8 .. 31.1	
СРБ (мг/л, норма 0-5)	N	55	136	0.2181
	MEAN (SD)	16.9 (30.8)	19.5 (33.0)	
	MEDIAN	4.6	6.4	

	MIN ... MAX	0.0 .. 162.5	0.0 .. 202.9	
	95% CI	9.0 .. 24.7	13.9 .. 25.1	
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)	N	55	135	0.2999
	MEAN (SD)	60.5 (17.5)	63.4 (21.5)	
	MEDIAN	58.0	64.0	
	MIN ... MAX	25.0 .. 100.0	8.0 .. 100.0	
	95% CI	56.0 .. 64.9	59.7 .. 67.0	
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)	MEAN (SD)	66.0 (21.6)	67.4 (18.8)	0.7541
	MEDIAN	67.5	68.0	
	MIN ... MAX	20.0 .. 100.0	28.0 .. 100.0	
	95% CI	60.4 .. 71.5	64.2 .. 70.6	
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)	MEAN (SD)	66.0 (21.6)	67.4 (18.8)	0.7541
	MEDIAN	67.5	68.0	
	MIN ... MAX	20.0 .. 100.0	28.0 .. 100.0	
	95% CI	60.4 .. 71.5	64.2 .. 70.6	
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)	MEAN (SD)	1.2 (0.8)	1.3 (0.8)	0.3092
	95% CI	1.0 .. 1.4	1.2 .. 1.5	

Примечание: N – число наблюдений, Mean (SD) – среднее и стандартное отклонение), Median – медиана, MIN – MAX – минимальные и максимальные значения, 95% CI – 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы сравнения выполнено критерием Вилкоксона-Мэнна-Уитни для количественных показателей и критерием хи^2 – для качественных показателей

У большинства пациентов обеих групп суставной синдром носил полиартикулярный характер (число суставов с активным артритом составило (M (SD) 7,7 (8,8); 9,0 (10,3) в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,4607) (табл. 71).

Наряду с высокой клинической активностью у всех больных, включенных в исследование, наблюдалось повышение лабораторных показателей: СОЭ (20,0 (95%Cl 20,8 до 31,8); 21,0 (95%Cl 23,8 до 31,1)) и сывороточной

концентрации СРБ (4,6 (95%Cl 9,0 до 24,7); 6,4 (95%Cl 13,9 до 25,1)) в обеих группах, соответственно (p=0,6795, p=0,2181) (табл. 71).

Активный суставной синдром сопровождался функциональной недостаточностью по вопроснику CHAQ (1,2 (95%Cl 1,0 до 1,4); 1,3 (95%Cl 1,2 до 1,5) в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,3092) (табл. 71). Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ >1,6) наблюдалась у 16/55 (29%) и 55/136 (40%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 21/55 (38%) и 47/136 (35%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт и метотрексатом (табл. 71).

Учитывая распространенность суставного синдрома и выраженную функциональную недостаточность пациенты обеих групп или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое (67,5 (95%Cl 60,4 до 71,5) и 68,0 (95%Cl 64,2 до 70,6) баллов в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,7541). Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (58,0 (95%Cl 56,0 до 64,9); 64,0 (95%Cl 59,7 до 67,0 баллов) у пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно, p=0,2999) Достоверной разницы по показателям активности между группами на было (табл. 71).

Этанерцепт назначался по стандартной схеме: 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Всем детям проведено не менее 24-х инъекций этанерцепта. В течение 3 месяцев наблюдались 55 и 136, 6 месяцев – 45 и 126, 1 года – 33 и 107, 2-х лет – 20 и 81, 3-х лет – 7 и 45. Средняя длительность наблюдения составила 1,4 (1,1;1,6) и 2,0 (1,8;2,2) лет (минимальная – 3 мес, максимальная – 4,5 года). Из исследования было исключено 11/55 (20%) и 28/136 (20,6%) пациентов. 3 пациента основной группы не достигли точки 6 месяцев, 12 и 15 – точки 1

год, 25 и 32 – точки 2 года, 37 и 64 больных основной и группы сравнения – точки 3 года.

Эффект терапии оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев от начала терапии, 1 год, далее 1 раз в год. Длительность наблюдения составила 3 года.

5.2.2. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений через 1 месяц

Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта как у пациентов основной так и группы сравнения наблюдалась достоверная положительная динамика всех показателей активности болезни по сравнению с исходными данными (табл. 72-76).

Статистически значимо уменьшились число болезненных суставов (6,9 (95%Cl 4,8 до 9,1); 1,9 (95%Cl 0,6 до 3.1), p<0,0001 и 8,3 (95%Cl 6,6 до 10,0) и 2,6 (95%Cl1,5 до 3,7), p<0,0001 – до, через 1 мес в обеих группах); число припухших суставов (7,0 (95%Cl 5,0 до 9,0); 4,7 (95%Cl 2,9 до 6,6), p<0,0001 и 7,6 (95%Cl 6,1 до 9,0); 4,4 (95%Cl 3,2 до 5,5), p<0,0001); число суставов с нарушением функции (7,6 (95%Cl 5,3 до 9,8); 4,8 (95%Cl 2,9 до 6,7), p<0,0001 и 9,1 (95%Cl 7,4 до 10,9); 6,3 (95%Cl 4,9 до 7,8), p<0,0001 – до, через 1 мес в обеих группах, соответственно, p=0,5870, p=0,3815, p=0,1764) (табл. 72-74).

Число суставов с активным артритом в обеих группах уменьшилось в 2 раза (7,7 (95%Cl 5,5 до 10,0); 4,7 (95%Cl 2,9 до 6,6) до и через 1 мес, p<0,0001; 9,0 (95%Cl 7,2 до 10,7); 4,5 (95%Cl 3,3 до 5,7), p<0,0001, между группами p=0,6697), продолжительность утренней скованности сократилась в 5 и 8 раз (59,4 (95%Cl 39,2 до 79,5); 11,3 (95%Cl 1,2 до 21,4), p<0,0001; 57,1 (95%Cl 45,3 до 69,0); 7,3 (95%Cl 3,5 до 11,2), p<0,0001 до и через 1 мес у пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом, соответственно, p=0,8919) (табл. 75).

Снижение клинической активности болезни сопровождалось равнозначной положительной динамикой лабораторных показателей (СОЭ и СРБ).

Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта показатели СОЭ и уровня СРБ в сыворотке крови достоверно снизились по сравнению с фоновым значением в обеих группах (СОЭ (26,3 (95%Cl 20,9 до 31,7); 12,8 (95%Cl 8,8 до 16,7), p<0,0001; 27,5 (95%Cl 23,8 до 31,1); 14,2 (95%Cl 11,8 до 16,5), p<0,0001; СРБ 16,9 (95%Cl 9,1 до 24,6); 4,3 (95%Cl 1,9 до 6,8), p<0,0001; 19,5 (95%Cl 13,9 до 25,1); 5,7 (95%Cl 3,0 до 8,3) – до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 77,78). Достоверной разницы между группами е было.

Динамика функциональной способности пациентов по вопроснику CHAQ была не равнозначной. До начала лечения значимой разницы между группами по этому показателю не было. Через месяц после первой инъекции этанерцепта в основной группе показатель индекса CHAQ снизился более значимо, чем в группе сравнения (1,2 (95%Cl 1,0 до 1,4); 0,5 (0,3;0,6) балла, p<0,0001; 1,3 (95%Cl 1,2 до 1,5); 0,7 (95%Cl 0,5 до 0,8) балла, p<0,0001) и стал достоверно ниже, чем у больных, получавших этанерцепт с метотрексатом (0,5 (0,3;0,6), 0,7 (95%Cl 0,5 до 0,8) балла, p=0,0202) (табл. 81).

Выраженная функциональная недостаточность через 1 месяц наблюдения отмечалась у 5/55 (9,1%) и 13/136 (9,6%) (до лечения – у 16/55 (29%) и 55/136 (40%)), умеренная – у 9/55 (16%) и 43/136 (32%) (до – у 21/55 (38%) и 47/136 (35%)) в обеих группах, соответственно.

Самочувствие и состояние здоровья по мнению пациентов или их родителей достоверно улучшалось (66,0 (95%Cl 60,6 до 71,4); 30,9 (95%Cl 25,1 до 36,7), p<0,0001; 67,4 (95%Cl 64,2 до 70,6); 35,1 (95%Cl 31,6 до 38,5), p<0,0001 до и через 1 мес на фоне монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом, соответственно, а активность болезни по мнению врача (ВАШ) снизилась у всех наблюдаемых больных (60,5 (95%Cl 56,1 до 64,9); 27,3 (95%Cl 22,7 до 31,8) балла, p<0,0001; 63,4 (95%Cl 59,7 до 67,0); 31,6 (95%Cl 28,4 до 34,9) балла, p<0,0001 до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно). Значимой разницы между группами по этим показателям не было (p=0,1440, p=0,1163) (табл. 79,80).

5.2.3. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений через 3 месяца

Через 3 мес положительная динамика по большинству клинических показателей активности болезни у пациентов обеих групп была равнозначной.

Число болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции достоверно уменьшилось в обеих группах (p=0,7184, p=0,4362, p=0,0645, p=0,5101) (табл.72-75).

Медианы показателей СОЭ, СРБ значимо снизились, и стали соответствовать референтным значениям (СОЭ 8,4 (95%Cl 6,4 до 10,4); 9,0 (95%Cl 7,6 до 10,4); СРБ 1,6 (95%Cl 0,5 до 2,7); 2,7 (95%Cl 1,0 до 4,4), соответственно), и достоверно не отличались в основной и группе сравнения, соответственно (p=0,2960, p=0,3015) (табл. 77,78). Показатель СОЭ нормализовался у 47/55 (86%) и 120/136 (88%), сывороточной концентрации СРБ – у 51/55 (93%) и 126/136 (93%) пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

Через 3 месяца наблюдения балл общего самочувствия по мнению пациентов или их родителей (ВАШ) продолжал улучшаться (66,0 (95%Cl 60,6 до 71,4); 15,5 (95%Cl 11,0 до 20,0) балла, p<0,0001; 67,4 (95%Cl 64,2 до 70,6); 18,4 (95%Cl 15,7 до 21,2) балла, p<0,0001 до и через 3 мес на фоне монотерапии этанерцептом и комбинации этанерцепта и метотрексата, соответственно), и достоверно не отличался в обеих группах (p=0,0991) (табл. 80).

Показатель активности болезни по мнению врача (ВАШ) также значимо снизился (60,5 (95%Cl 56,1 до 64,7); 11,9 (95%Cl 8,1 до 15,7) балла, p<0,0001; 63,4 (95%Cl 59,7 до 67,0); 16,5 (95%Cl 13,8 до 19,2) балла, p<0,0001 до и через 3 мес в основной и группе сравнения, соответственно), но был достоверно ниже у пациентов, получавших этанерцепт (p=0,0181) (табл. 79).

Функциональная способность полностью нормализовалась у 33/55 (47%) и 63/136 (46%) в основной и группе сравнения, соответственно. Медианы

индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ в обеих группах соответствовали 0,2 и 0,4 баллам (табл. 81).

Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ >1,6) отмечалась у 2/55 (3,6%) и 6/136 (4,4%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 5/55 (9,1%) и 26/136 (19%), минимальная (индекс CHAQ 0,14-0,63) – у 15/55 (27,3%) и 41/136 (30%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

5.2.4. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность этанерцепта оценивалась у 45/55 (82%) и 126/136 (93%) пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

Число болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом в двух группах не отличалось (p=0,8944, p=0,1461, p=0,3829) (табл. 72,73,75). У пациентов, получавших этанерцепт, число суставов с нарушением функции было достоверно меньше, чем у больных, лечившихся этанерцептом с метотрексатом (1,5 (95%Cl 0,2 до 2,8); 3,3 (95%Cl 2,1 до 4,6), p= 0,0291) (табл. 74). Утренняя скованность купировалась у 42/45 (93%) и 119/136 (87,5%) больных обеих групп, соответственно (59,5 (95%Cl 39,2 до 79,5); 1,2 (95%Cl -0,5 до 2,9), p<0,0001 до и через 6 мес в основной группе, 57,1 (95%Cl 45,3 до 69,0); 1,9 (95%Cl -0,2 до 4,0), p<0,0001 – в группе сравнения, p=0,8304) (табл. 76).

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах (СОЭ 6,6 (95%Cl 4,8 до 8,4); 7,6 (95%Cl 6,2 до 9,0), p= 0,5576; СРБ 1,5 (95%Cl 0,1 до 2,9); 2,8 (95%Cl 1,1 до 4,4), p=0,2856) (табл. 77,78). Показатель СОЭ нормализовался у 42/45 (93%) и 113/126 (90%), сывороточной концентрации СРБ – у 41/45 (91%) и 114/126 (91%) больных основной и группы сравнения, соответственно. Показатели СОЭ и СРБ были повышены у 4/45 (8,9%) и 13/126 (10%) детей.

Максимальное значение СОЭ составило 32 и 60 мм/час, сывороточной концентрации СРБ – 30 и 81 мг/л в двух группах, соответственно.

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 36/45 (80%) и 74/126 (59%) пациентов основной и группы сравнения, выраженная функциональная недостаточность – у 0 и 4/126 (3%), умеренная – у 1/45 (5%) и 10/126 (8%), минимальная – у 8/45 (28%) и 38/126 (30%) пациентов в обеих группах, соответственно. Индекс CHAQ был достоверно ниже у пациентов, лечившихся этанерцептом, чем у больных, получавших этанерцепт с метотрексатом (0,1 (95%Cl 0 до 0,1) и 0,2 (95%Cl 0,1 до 0,3) балла, p=0,0051) (табл. 81).

Пациенты (или родители) из основной группы оценивали свое самочувствие достоверно лучше, чем больные из группы сравнения (6,4 (95%Cl 3,5 до 9,3); 12,7 (95%Cl 10,3 до 15,1) балла, p=0,0001) (табл. 80). Активность болезни по мнению врача была достоверно ниже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (6,7 (95%Cl 4,2 до 9,2); 11,5 (95%Cl 9,1 до 14,0) балла, p=0,0136) (табл. 79).

5.2.5. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений через 1 год

Через 1 год эффективность препарата оценивалась у 33/55 (60%) и 107/136 (79%) больных основной и группы сравнения.

Ремиссия суставного синдрома регистрировалась у 31/33 (94%) и 88/107 (82%) пациентов обеих групп. Суставной синдром протекал по типу полиартрита – у 1/33 (3%) и 6/107 (5,6%), по типу олигоартрита – у 1/33 (3%) и 13/107 (12%), с нарушением функции в суставах – у 2/33 (6%) и 37/107 (34%) больных основной и группы сравнения, соответственно.

Лабораторные показатели активности (СОЭ и сывороточный уровень СРБ) соответствовали референтным значениям у 33/33 (100%) и 98/107 (92%) больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно. Повышение СОЭ сохранялось у 8/107 (7,5%), сывороточного уровня СРБ – у 9/107 (8,4%) больных группы сравнения.

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 32/33 (97%) и 81/107 (76%) пациентов, выраженная функциональная недостаточность – у 0 и 2/107 (2%) (до лечения – у 16/55 (29%) и 55/136 (40%)), умеренная – у 0 и 6/107 (6%) (до – у 21/55 (38%) и 47/136 (35%)), минимальная – у 1/33 (3%) и 18/107 (16%) (до – у 18/55 (33%) и 34/136 (25%))) пациентов в обеих группах, соответственно. Достоверной разницы между группами не было (табл. 81).

Самочувствие по мнению пациентов или родителей (ВАШ) основной группы значимо не отличалось от аналогичного показателя группы сравнения (5,8 (95%Cl 3,0 до 8,7); 8,7 (95%Cl 6,6 до 10,9) баллов, p=0,1015) (табл. 80). Активность болезни по мнению врача в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения (4,3 (95%Cl 1,9 до 6,7); 8,4 (95%Cl 6,0 до 10,8) баллов, p=0,0388) (табл. 79).

5.2.6. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений через 2 года и далее

Через 2 года эффект этанерцепта оценивался у 20/55 (36%) и 81/136 (60%) пациентов обеих групп.

В этот период наблюдения по большинству показателей пациенты, лечившиеся этанерцептом, достоверно лучше отвечали на терапию, чем больные, получавшие этанерцепт с метотрексатом, число припухших суставов (p=0,0188), суставов с активным артритом (p=0,0495), суставов с нарушением функции (p=0,0094), СРБ (p=0,0333) было достоверно меньше, общее самочувствие по мнению пациентов или их родителей (ВАШ) лучше (p=0,0109), а активность болезни по мнению врача меньше (p=0,0043)) в основной группе, чем в группе сравнения (табл. 72-80).

Через 3 года эффект этанерцепта оценивался у 7/55 (13%) и 45/136 (33%) пациентов обеих групп. По всем показателям группы достоверно не отличилась друг от друга (табл. 72-81).

Таблица 72. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом.

Число болезненных суставов

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	6.9 (8.5), [55], 4.8 .. 9.1	8.3 (10.0), [136], 6.6 .. 10.0	**0.4346**
	1 мес	1.9 (4.8), [55], 0.6 .. 3.1	2.6 (6.5), [136], 1.5 .. 3.7	**0.5870**
	3 мес	1.0 (3.4), [55], 0.1 .. 1.9	0.9 (3.9), [136], 0.3 .. 1.6	**0.7184**
	6 мес	0.6 (2.0), [45], 0.1 .. 1.2	0.7 (2.4), [126], 0.3 .. 1.1	**0.8944**
	9 мес	0.4 (1.1), [36], 0.0 .. 0.7	0.5 (2.3), [109], 0.1 .. 0.9	**0.6461**
	1 год	0.4 (1.2), [33], 0.0 .. 0.8	0.7 (3.0), [107], 0.2 .. 1.3	**0.6035**
	1,5 года	0.2 (0.7), [26], -0.1 .. 0.4	0.5 (2.4), [90], 0.0 .. 1.0	**0.6345**
	2 года	0.2 (0.8), [20], -0.1 .. 0.6	0.6 (2.4), [81], 0.1 .. 1.1	**0.5733**
	2,5 года	0.1 (0.5), [12], -0.2 .. 0.5	0.3 (0.7), [64], 0.1 .. 0.4	**0.5906**
	3 года	0.2 (0.7), [7], -0.3 .. 0.7	0.4 (1.1), [45], 0.1 .. 0.7	**0.7366**

Таблица 73. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Число припухших суставов

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	7.0 (8.0), [55], 5.0 .. 9.0	7.6 (8.4), [136], 6.1 .. 9.0	**0.9624**
	1 мес	4.7 (7.2), [55], 2.9 .. 6.6	4.4 (6.8), [136], 3.2 .. 5.5	**0.3815**
	3 мес	1.9 (4.7), [55], 0.7 .. 3.1	2.2 (5.1), [136], 1.3 .. 3.0	**0.4362**
	6 мес	0.8 (3.4), [45], -0.2 .. 1.7	1.3 (4.0), [126], 0.6 .. 2.0	**0.1461**
	9 мес	0.1 (0.5), [36], -0.0 .. 0.3	1.1 (4.1), [109], 0.3 .. 1.8	**0.2847**
	1 год	0.1 (0.3), [33], -0.1 .. 0.2	1.0 (3.5), [106], 0.4 .. 1.7	**0.0188**
	1,5 года	0.1 (0.4), [26], -0.1 .. 0.3	0.8 (3.1), [90], 0.1 .. 1.4	**0.1925**
	2 года	0.0 (0.0), [20], ...	0.8 (2.6), [81], 0.2 .. 1.4	**0.0272**
	2,5 года	0.0 (0.0), [12], ...	0.5 (1.6), [64], 0.1 .. 0.9	**0.1464**
	3 года	0.0 (0.0), [7], ...	0.3 (0.9), [45], 0.1 .. 0.6	**0.2230**

Таблица 74. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом. Число суставов с ограничением функции.

Статисти-ческий показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	7.6 (8.8), [55], 5.3 .. 9.8	9.1 (10.3), [136], 7.4 .. 10.9	**0.4425**
	1 мес	4.8 (7.3), [55], 2.9 .. 6.7	6.3 (8.6), [136], 4.9 .. 7.8	**0.1764**
	3 мес	2.6 (5.2), [55], 1.2 .. 3.9	4.1 (7.4), [136], 2.8 .. 5.3	**0.0645**
	6 мес	1.5 (4.5), [45], 0.2 .. 2.8	3.3 (7.0), [126], 2.1 .. 4.6	**0.0291**
	9 мес	0.5 (1.5), [36], -0.0 .. 0.9	3.2 (7.4), [109], 1.8 .. 4.7	**0.0031**
	1 год	0.4 (1.4), [33], -0.0 .. 0.9	3.2 (7.5), [107], 1.7 .. 4.6	**0.0154**
	1,5 года	0.2 (0.6), [26], -0.0 .. 0.4	3.0 (7.3), [90], 1.5 .. 4.6	**0.0380**
	2 года	0.2 (0.6), [20], -0.1 .. 0.4	3.3 (7.4), [81], 1.6 .. 4.9	**0.0094**
	2,5 года	0.3 (0.7), [12], -0.1 .. 0.7	2.9 (6.7), [64], 1.2 .. 4.6	**0.1433**
	3 года	0.4 (0.9), [7], -0.2 .. 1.1	3.0 (7.1), [45], 0.8 .. 5.1	**0.4014**

Таблица 75. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом.

Число суставов с активным артритом

Статисти-ческий показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	7.7 (8.7), [55], 5.5 .. 10.0	9.0 (10.3), [136], 7.2 .. 10.7	**0.5127**
	1 мес	4.7 (7.3), [55], 2.9 .. 6.6	4.5 (6.8), [135], 3.3 .. 5.7	**0.6697**
	3 мес	2.0 (4.7), [55], 0.8 .. 3.2	2.3 (5.2), [136], 1.4 .. 3.2	**0.5101**
	6 мес	1.0 (3.5), [45], -0.0 .. 2.0	1.4 (4.1), [126], 0.7 .. 2.2	**0.3829**
	9 мес	0.4 (1.1), [36], 0.0 .. 0.7	1.2 (4.3), [107], 0.4 .. 2.0	**0.8289**
	1 год	0.3 (1.0), [33], -0.0 .. 0.6	1.1 (3.8), [106], 0.4 .. 1.8	**0.2678**
	1,5 года	0.2 (0.5), [26], -0.0 .. 0.4	0.9 (3.1), [90], 0.2 .. 1.5	**0.2305**
	2 года	0.1 (0.4), [20], -0.1 .. 0.3	0.9 (2.7), [81], 0.3 .. 1.5	**0.0495**
	2,5 года	0.1 (0.5), [12], -0.2 .. 0.5	0.5 (1.6), [64], 0.2 .. 0.9	**0.3046**
	3 года	0.2 (0.7), [7], -0.3 .. 0.7	0.4 (1.1), [45], 0.1 .. 0.8	**0.6311**

Таблица 76. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Длительность утренней скованности (минуты)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	59.4 (79.4), [55], 39.2 .. 79.5	57.1 (70.1), [136], 45.3 .. 69.0	**0.9881**
	1 мес	11.3 (39.5), [55], 1.2 .. 21.4	7.3 (22.6), [135], 3.5 .. 11.2	**0.8919**
	3 мес	1.2 (5.7), [55], -0.2 .. 2.7	2.3 (10.6), [136], 0.5 .. 4.1	**0.7705**
	6 мес	1.2 (5.9), [45], -0.5 .. 2.9	1.9 (11.9), [125], -0.2 .. 4.0	**0.8304**
	9 мес	0.7 (4.6), [36], -0.7 .. 2.2	0.6 (3.7), [109], -0.1 .. 1.3	**0.9169**
	1 год	0.3 (1.6), [33], -0.3 .. 0.8	0.6 (3.0), [107], 0.0 .. 1.2	**0.5680**
	1,5 года	0.0 (0.0), [26], ...	0.1 (0.5), [90], -0.1 .. 0.2	**0.5917**
	2 года	0.0 (0.0), [20], ...	0.1 (0.6), [81], -0.1 .. 0.2	**0.6199**
	2,5 года	0.0 (0.0), [12], ...	0.0 (0.0), [64], ...	**1.0000**
	3 года	0.0 (0.0), [7], ...	0.3 (2.2), [45], -0.3 .. 1.0	**0.6926**

Таблица 77. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

СОЭ (мм/час, норма 2-15)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	26.3 (21.3), [55], 20.9 .. 31.7	27.5 (21.4), [136], 23.8 .. 31.1	0.7104
	1 мес	12.8 (15.3), [55], 8.8 .. 16.7	14.2 (13.8), [136], 11.8 .. 16.5	0.1554
	3 мес	8.4 (7.8), [55], 6.4 .. 10.4	9.0 (8.1), [136], 7.6 .. 10.4	0.2960
	6 мес	6.6 (6.4), [45], 4.8 .. 8.4	7.6 (7.9), [126], 6.2 .. 9.0	0.5576
	9 мес	5.5 (2.6), [36], 4.6 .. 6.3	6.2 (4.7), [108], 5.3 .. 7.1	0.8528
	1 год	4.8 (4.4), [33], 3.4 .. 6.2	6.1 (5.8), [107], 5.0 .. 7.2	0.5747
	1,5 года	5.0 (2.8), [26], 3.9 .. 6.1	6.5 (4.9), [90], 5.4 .. 7.5	0.1190
	2 года	4.6 (1.6), [20], 3.9 .. 5.3	6.9 (6.4), [81], 5.5 .. 8.3	0.2078
	2,5 года	4.5 (1.5), [12], 3.6 .. 5.4	6.9 (5.9), [63], 5.4 .. 8.4	0.1516
	3 года	4.6 (1.1), [7], 3.7 .. 5.5	6.0 (4.3), [45], 4.7 .. 7.3	0.4750

Таблица 78. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом. СРБ (мг/л, норма 0-5).

Статисти-ческий показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	16.9 (30.6), [55], 9.1 .. 24.6	19.5 (33.0), [136], 13.9 .. 25.1	**0.2559**
	1 мес	4.3 (9.6), [55], 1.9 .. 6.8	5.7 (15.5), [136], 3.0 .. 8.3	**0.6612**
	3 мес	1.6 (4.4), [55], 0.5 .. 2.7	2.7 (10.1), [136], 1.0 .. 4.4	**0.3015**
	6 мес	1.5 (5.0), [45], 0.1 .. 2.9	2.8 (9.5), [126], 1.1 .. 4.4	**0.2856**
	9 мес	0.2 (0.4), [36], 0.0 .. 0.3	1.4 (5.5), [109], 0.3 .. 2.5	**0.1040**
	1 год	0.1 (0.2), [33], -0.0 .. 0.1	1.1 (3.1), [107], 0.5 .. 1.7	**0.0074**
	1,5 года	0.2 (0.8), [26], -0.1 .. 0.5	0.8 (2.6), [90], 0.3 .. 1.4	**0.2383**
	2 года	0.0 (0.0), [20], ...	2.4 (7.3), [81], 0.7 .. 4.0	**0.0333**
	2,5 года	0.4 (1.6), [12], -0.5 .. 1.4	1.3 (4.3), [64], 0.2 .. 2.4	**0.3753**
	3 года	1.0 (3.0), [7], -1.3 .. 3.3	1.0 (2.5), [45], 0.3 .. 1.8	**0.5552**

Таблица 79. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)

Статисти-ческий показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	60.5 (17.3), [55], 56.1 .. 64.9	63.4 (21.4), [136], 59.7 .. 67.0	**0.3030**
	1 мес	27.3 (17.7), [55], 22.7 .. 31.8	31.6 (19.2), [136], 28.4 .. 34.9	**0.1163**
	3 мес	11.9 (14.7), [55], 8.1 .. 15.7	16.5 (16.1), [136], 13.8 .. 19.2	**0.0181**
	6 мес	6.7 (8.8), [45], 4.2 .. 9.2	11.5 (13.8), [126], 9.1 .. 14.0	**0.0136**
	9 мес	4.1 (8.0), [36], 1.6 .. 6.6	7.7 (10.9), [109], 5.7 .. 9.8	**0.0075**
	1 год	4.3 (7.4), [33], 1.9 .. 6.7	8.4 (12.7), [107], 6.0 .. 10.8	**0.0388**
	1,5 года	2.6 (5.6), [26], 0.5 .. 4.8	6.8 (9.3), [90], 4.9 .. 8.8	**0.0009**
	2 года	2.3 (4.3), [20], 0.4 .. 4.2	8.2 (11.9), [81], 5.6 .. 10.8	**0.0043**
	2,5 года	2.6 (4.0), [12], 0.3 .. 4.9	6.5 (8.3), [64], 4.4 .. 8.5	**0.1168**
	3 года	2.6 (4.6), [7], -0.9 .. 6.1	6.3 (8.3), [45], 3.9 .. 8.8	**0.1515**

Таблица 80. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом. Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы).

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	66.0 (21.3), [55], 60.6 .. 71.4	67.4 (18.7), [136], 64.2 .. 70.6	**0.7343**
	1 мес	30.9 (22.6), [55], 25.1 .. 36.7	35.1 (20.5), [136], 31.6 .. 38.5	**0.1440**
	3 мес	15.5 (17.5), [55], 11.0 .. 20.0	18.4 (16.1), [136], 15.7 .. 21.2	**0.0991**
	6 мес	6.4 (10.1), [45], 3.5 .. 9.3	12.7 (13.7), [126], 10.3 .. 15.1	**0.0001**
	9 мес	5.8 (8.6), [36], 3.2 .. 8.5	8.6 (10.4), [109], 6.7 .. 10.6	**0.1400**
	1 год	5.8 (8.9), [33], 3.0 .. 8.7	8.7 (11.2), [107], 6.6 .. 10.9	**0.1015**
	1,5 года	4.5 (5.9), [26], 2.2 .. 6.8	8.8 (10.4), [90], 6.6 .. 11.0	**0.0174**
	2 года	3.8 (5.7), [20], 1.2 .. 6.3	9.1 (11.2), [81], 6.6 .. 11.5	**0.0109**
	2,5 года	4.3 (6.4), [12], 0.6 .. 8.0	8.4 (9.6), [64], 6.0 .. 10.8	**0.0872**
	3 года	4.7 (7.8), [7], -1.3 .. 10.7	7.3 (8.5), [45], 4.7 .. 9.8	**0.3079**

Таблица 81. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)

Статистический показатель	Визит	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)	p**
MD (SD), [n], 95% CI	Фон	1.2 (0.8), [55], 1.0 .. 1.4	1.3 (0.8), [136], 1.2 .. 1.5	**0.3092**
	1 мес	0.5 (0.6), [55], 0.3 .. 0.6	0.7 (0.7), [135], 0.5 .. 0.8	**0.0202**
	3 мес	0.2 (0.5), [55], 0.1 .. 0.4	0.4 (0.6), [136], 0.3 .. 0.5	**0.0404**
	6 мес	0.1 (0.2), [45], 0.0 .. 0.1	0.2 (0.4), [126], 0.1 .. 0.3	**0.0051**
	9 мес	0.0 (0.1), [36], -0.0 .. 0.1	0.1 (0.4), [109], 0.1 .. 0.2	**0.0096**
	1 год	0.0 (0.1), [33], -0.0 .. 0.0	0.1 (0.3), [107], 0.1 .. 0.2	**0.0513**
	1,5 года	0.0 (0.0), [26], -0.0 .. 0.0	0.1 (0.3), [90], 0.0 .. 0.2	**0.0377**
	2 года	0.0 (0.0), [20], -0.0 .. 0.0	0.1 (0.3), [81], 0.0 .. 0.2	**0.0674**
	2,5 года	0.0 (0.0), [12], -0.0 .. 0.0	0.1 (0.3), [64], 0.0 .. 0.2	**0.2237**
	3 года	0.0 (0.0), [7], ...	0.1 (0.3), [45], 0.0 .. 0.2	**0.1584**

5.2.7. Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

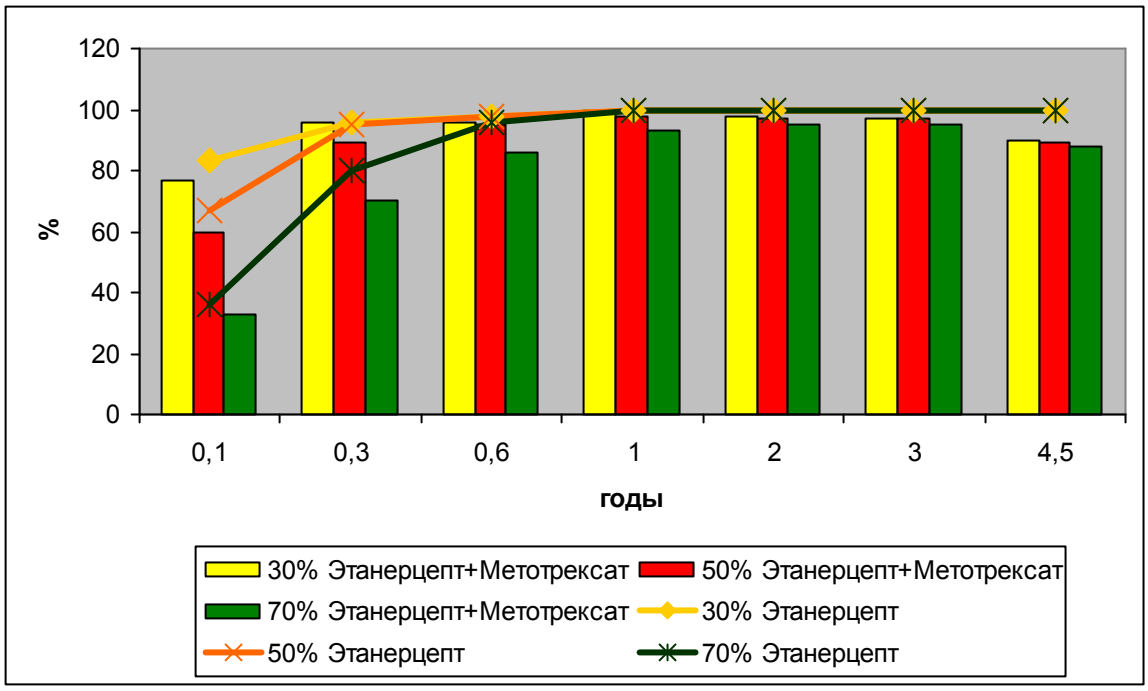
Через 1 месяц после начала лечения уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 у больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, достоверно не отличался и составил 83/67/36% и 77/60/33% (p=0,3096), соответственно (рис. 13).

Через 3 месяца уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 значимо нарос и составил 96/95/80% и 96/89/70% (p=0,2178), через 6 месяцев – 98/98/96% и 96/95/86% в основной и группе сравнения (p=0,6779) (рис. 13).

Через 9 месяцев 70% улучшение было достигнуто у всех больных основной группы и у 93% пациентов группы сравнения, достоверной разницы между группами не было (p=0,0969).

Через год уровень ответа по АКРпеди 30/50/70 составил 100% и 100/98/93%, через 2 и 3 года – 100% и 98/97/95%; 100% и 97/97/95% у больных, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом (рис. 13).

Рисунок 13. Эффективность этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед у пациентов с ЮИА без системных появлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов



5.2.8. Сроки, частота развития и длительность ремиссии заболевания по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Сроки и частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значимо отличались весь период наблюдения.

Через 1 месяц после начала лечения стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 3,6% и 3,3% больных основной и группы сравнения, соответственно (p=0.6751) (табл. 82).

Через 3 месяца стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 15% и 33% больных (p=0.0185), через 6 месяцев – у 49% и 22% пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт в сочетании с метотрексатом (p=0,0120) (табл. 82).

Через 9 мес, 12 и 24 месяца разница между группами сохранялась. В основной группе стадия неактивной болезни/ремиссия у пациентов, лечившихся этанерцептом, регистрировалась достоверно чаще, чем в группе сравнения 61,5% и 32,7% (p=0.0070), 72,7% и 40% (p=0.0253), 90% и 49% (p=0.0067) соответственно. Через 3 года наблюдения разница между группами нивелировалась, частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии составила 85,7% и 64,4%, p=0,6306 в обеих группах, соответственно (табл. 82).

Таблица 82. Стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом

Показатель	Визит	Основная группа	Группа сравнения	p**
Стадия неактивной болезни % [n/N]	1 мес	3.6% [2/ 55]	2.2% [3/ 136]	**0.6751**
	3 мес	32,7% [18/ 55]	14.7% [20/ 136]	**0.0185**
	6 мес	48,8% [22/ 45]	22% [30/ 126]	**0.0120**
	9 мес	61,5% [24/ 39]	32,7% [35/ 107]	**0.0070**
	1 год	72,7% [24/ 33]	40% [43/ 107]	**0.0253**
	1,5 года	82% [23/ 28]	43,3% [39/ 90]	**0.0005**
	2 года	90% [18/ 20]	49% [40/ 81]	**0.0067**
	2,5 года	91,7% [11/ 12]	45,7% [35/ 64]	**0.1511**
	3 года	85,7% [6/ 7]	64,4% [29/ 45]	**0.6306**

5.2.9. Оценка эффективности терапии по индексу JADAS71

Через 1 месяц в обеих группах активность болезни по индексу JADAS71 значимо снижалась (21,4 (95%Cl 18,6 до 24,3); 10,8 (95%Cl 8,2 до 13,5), p<0,0001 до и через 1 мес в основной группе; 23,3 (95%Cl 21,1 до 25,4); 11,5 (95%Cl 9,8 до 13,2), p<0,0001 до и через 1 мес в группе сравнения, соответственно, p=0,5323) (табл. 83).

Через 3 месяца индекс JADAS71 продолжал снижаться в обеих группах (21,4 (95%Cl 18,6 до 24,3); 4,8 (95%Cl 2,9 до 6,7), p<0,0001 до и через 3 мес в основной группе; 23,3 (95%Cl 21,1 до 25,4); 5,9 (95%Cl 4,6 до 7,1), p<0,0001 до и через 3 мес в группе сравнения, соответственно). У больных, лечившихся этанерцептом, показатель был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших этанерцепт с метотрексатом (p=0,0488) (табл. 83).

Через 6 месяцев активность болезни по индексу JADAS71 была низкой в обеих группах, но достоверно ниже в основной группе (21,4 (95%Cl 18,6 до 24,3); 2,3 (95%Cl 0,9 до 3,8), p<0,0001 до и через 6 мес в основной группе; 23,3 (95%Cl 21,1 до 25,4); 3,9 (95%Cl 2,9 до 5,0), p<0,0001 до и через 6 мес в группе сравнения, соответственно, p=0,0046) (табл. 83).

Таблица 83. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом (MD (SD), [n], 95% CI)

Визит	Основная группа	Группа сравнения	p**
Фон	21.4 (11.1), [55], 18.6 .. 24.3	23.3 (12.5), [136], 21.1 .. 25.4	**0.3077**
1 мес	10.8 (10.2), [55], 8.2 .. 13.5	11.5 (10.0), [136], 9.8 .. 13.2	**0.5323**
3 мес	4.8 (7.5), [55], 2.9 .. 6.7	5.9 (7.4), [136], 4.6 .. 7.1	**0.0488**
6 мес	2.3 (5.1), [45], 0.9 .. 3.8	3.9 (6.0), [126], 2.9 .. 5.0	**0.0046**
9 мес	1.4 (2.6), [39], 0.6 .. 2.2	2.8 (5.6), [107], 1.8 .. 3.9	**0.0550**
1 год	1.4 (2.4), [33], 0.6 .. 2.2	2.9 (5.5), [107], 1.8 .. 3.9	**0.0920**
1,5 года	0.9 (1.6), [28], 0.3 .. 1.5	2.5 (4.6), [90], 1.5 .. 3.4	**0.0033**
2 года	0.7 (1.4), [20], 0.1 .. 1.3	2.7 (4.6), [81], 1.6 .. 3.7	**0.0042**
2,5 года	0.8 (1.5), [12], -0.0 .. 1.7	2.1 (3.0), [64], 1.3 .. 2.8	**0.0499**
3 года	0.9 (1.9), [7], -0.5 .. 2.4	1.8 (2.6), [45], 1.0 .. 2.6	**0.1250**

В дальнейшем активность болезни по индексу JADAS71 была низкой как у пациентов, получавших этанерцепт, так и этанерцепт в сочетании с метотрексатом (1.4 (95%Cl 0.6 до 2.2) и 2.9 (95%Cl 1.8 до 3.9), p=0.0920, через 1 год; 0.7 (95%Cl 0.1 до 1.3) и 2.7 (95%Cl 1.6 до 3.7), p=0.0042 через 2 года) (табл. 83).

При использовании метода подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score) отмечено, что до начала исследования средняя разность индекса JADAS71 составляла 2,5 и не отличалась достоверно от нуля (0,3124), что демонстрировало хороший подбор пар и их сопоставимость по этому показателю в момент начала исследования (табл. 84).

Таблица 84. Динамика индекса JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом (анализ подбора пар)

Время	Кол-во	Среднее	Медиана	min..max	p
0	19	'2.50	3.40[-2.30.. 10.10]	-	0.3124
1	19	'-0.35	-0.40[-8.30.. 8.80]	-	0.9928
3	19	'-0.86	-0.90[-5.00.. 5.00]	-	0.7458
6	15	'1.55	0.50[-1.50.. 4.50]	-	0.4465
9	9	'-1.36	0.40[-2.90.. 2.00]	-16.40..2.30	0.8203
12	8	'-0.79	0.95[-3.30.. 6.50]	-16.00..6.50	0.6406
18	7	'-0.73	-0.40[-7.20.. 5.20]	-7.20..5.20	0.6875
24	5	'0.62	0.20[-1.90.. 5.20]	-1.90..5.20	1.0000
30	3	'1.13	-0.20[-1.20.. 4.80]	-1.20..4.80	1.0000
36	1	'0.30	0.30[. .. .]	0.30..0.30	1.0000
42	1	'2.30	2.30[. .. .]	2.30..2.30	1.0000

Через месяц после начала терапии различия внутри пар составили -0,35 баллов по индексу JADAS71, при этом значения были больше у тех пациентов, которые получали этанерцепт и метотрексат, однако достоверности получено не было (p=0,9928). К третьему месяцу терапии усредненные внутригрупповые различия достигли -0,86 баллов (p=0,7458). В

дальнейшем количество пар, доступных для анализа стало резко уменьшаться, и по-прежнему достоверных различий по индексу JADAS71 между группами не было. Для срока наблюдения 1 год были доступны только 8 пар, поэтому анализ статистической достоверности в данном случае был малоинформативным, и различия демонстрировали сопоставимость групп. То же самое можно было сказать и про периоды вплоть до двух лет наблюдения (табл. 84).

5.2.10. Влияние терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные препараты

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 38/55 (69%) и 78/136 (57%) пациента, лечившиеся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

Через месяц НПВП отменили 34/55 (62%) и 104/136 (77%), через 3 месяца – 51/55 (93%) и 124/136 (91%) пациентам основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев НПВП получали 1/45 (2%) и 5/126 (4%) пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

Глюкокортикоиды

До начала исследования преднизолон per os получали 1/55 (1,8%) и 9/136 (6,6%), внутрисуставные инъекции ГК проводились 19/55 (34,5%) и 64/136 (47%) детям основной и группы сравнения, соответственно, пульс-терапия метилпреднизолоном – 5/136 (3,7%) больным, получавшим этанерцепт с метотрексатом. Через 6 мес преднизолон для перорального приема был отменен 1/1 и 1/9 больным из основной и группы сравнения, соответственно; через 12 месяцев – 2-м пациентам, лечившимся этанерцептом в сочетании с метотрексатом. У 44% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия этанерцептом с метотрексатом, доза преднизолона была снижена (0,2 (0,05;0,3) и 0,07 (0,04; 0,1).

За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном не проводились ни одному ребенку.

5.2.11 Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инъекция препарата.

Терапия этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом хорошо переносилась у 67% и 61% больных, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 33% и 39% пациентов из обеих групп. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и являлись причиной прекращения лечения у 11% и 3,7% больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

Зарегистрированные нежелательные явления были разделены на 3 группы: инфузионные реакции на введение препарата, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Таблица 85. Инъекционные реакции на фон терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)
Пациенто-годы	74,9	278,1
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	4/5,3	4/1,4*
Отек Квинке	0	1/0,4
Гриппоподобный синдром	1/1,3	0
Аллергическая сыпь	3/4,0	3/1,1*

*p<0,001

Инъекционные реакции зарегистрированы у 4/55 (7,3%) и 4/136 (2,9%) пациентов основной и группы сравнения на разных сроках наблюдения (табл.

85). Частота инъекционных реакций составила 5,3 и 1,4 на 100 пациенто-лет в основной и группе сравнения, соответственно (p<0,001).

Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести и достоверно чаще они развивались у пациентов на фоне терапии этанерцептом с метотрексатом (29,4 и 31,3 на 100 пациенто-лет, p<0,001) (табл. 86).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 15/55 (27%) и 55/136 (42%) (p<0,001) детей, инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию – 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%), p<0,0001; тяжелую герпетическую инфекцию – 2/55 (3,6%) и 1/136 (0,7%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 86).

Вираж туберкулиновых проб достоверно чаще регистрировался на фоне комбинированного применения этанерцепта с метотрексатом (1/55 (1,8%) и 5/136 (3,7%) больных основной и группы сравнения, частота 1,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет, p<0,001) (табл. 86). Все дети (n=6) были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест и квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Этанерцепт по причине виража туберкулиновых проб не был отменен ни одному ребенку.

Туберкулез легких был диагностирован у 1 пациента на фоне монотерапии этанерцептом. Ребенок был консультирован в Институте Фтизиопульмонологии, выставлен диагноз очаговый туберкулез легких, назначено два противотуберкулезных препарата и получено одобрение продолжить терапию этанерцептом. Ухудшения со стороны легких у этого ребенка не отмечено.

Таблица 86. Инфекционные нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)
Пациенто-годы	74,9	278,1
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	22/29,4	87/31,3
Инфекции ЛОР-органов:	15/20,0	57/20,5
Острый ринит	9/12,0	39/14
Острый синусит	2/2,7	4/1,4
Острый отит	1/1,3	2/0,7
Острый фарингин	0	4/1,4
Обострение хронического аденоидита	1/1,3	2/0,7
Обострение хронического тонзиллита	2/2,6	5/1,8
Лакунарная ангина	0	1/0,4
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	1/1,3*	6/2,2
Острая очаговая пневмония	0	11/4,0
Герпетическая инфекция:		
Herpes Labials	0	2/0,7
Herpes Zoster	2/2,7	0
Ветряная оспа, тяжелое течение	0	1/0,4
Острая кишечная инфекция	1/1,3	1/0,4
Мезаденит внутрибрюшных лимфоузлов		1/0,4
Гастродуоденит	1/1,3	1/0,4
Коклюш	0	1/0,4
Туберкулезная инфекция:		
Вираж туберкулиновых проб (тубинфицированность)	1/1,3*	5/1,8
Очаговый туберкулез легких (очаг Гонна)	1/1,3	0

*p<0,001

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Зарегистрирована у 1/55 (1,8%) и 3/136 (2,2%) пациентов основной и группы сравнения (частота – 1,3 и 1,1 на 100 пациенто-лет) (табл. 87). У всех больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (n=4)

пациентов после временной отмены этанерцепта и метотрексата число нейтрофилов восстановилось, терапия была продолжена в полном объеме.

Повышение аминотрансфераз. Наблюдалось у 1/55 (1,8%) и 3/136 (2,2%) пациентов основной и группы сравнения (1,3 и 1,4 на 100 пациенто-лет) (табл. 87). У 2 пациентов лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз, 2/4 больным из группы сравнения этанерцепт был отменен, а терапия метотрексатом была продолжена без последующих нежелательных явлений.

Острый аппендицит

Диагностирован у 1 ребенка, получавшего этанерцепт в комбинации с метотрексатом. После оперативного вмешательства терапия была продолжена.

Фолликулярный кератоз

Диагностирован у 1 пациента, получавшего этанерцепт с метотрексатом. Ребенок был консультирован дерматологом, назначено лечение. Противоревматическая терапия продолжена в полном объеме.

Таблица 87. Неинфекционные нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)
Пациенто-годы	74,9	278,1
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	2/2,7	8/2,9
Нейтропения	1/1,3	3/1,1
Повышение аминотрансфераз	1/1,3	3/1,4
Острый аппендицит	0	1/0,4
Фолликулярный кератоз	0	1/0,4

5.2.12. Выживаемость монотерапии этанерцептом и комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В наше исследование были включены 55 и 136 пациентов, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии препаратами в течение 3 лет. На протяжении всего срока наблюдения терапия была прекращена у 11/55 (20%) и 28/136 (20,6%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно, 37/55 (67%) и 64/136 (47%) пациентов из обеих групп не достигли конечной точки 3 года (рис. 14, табл. 88, 89).

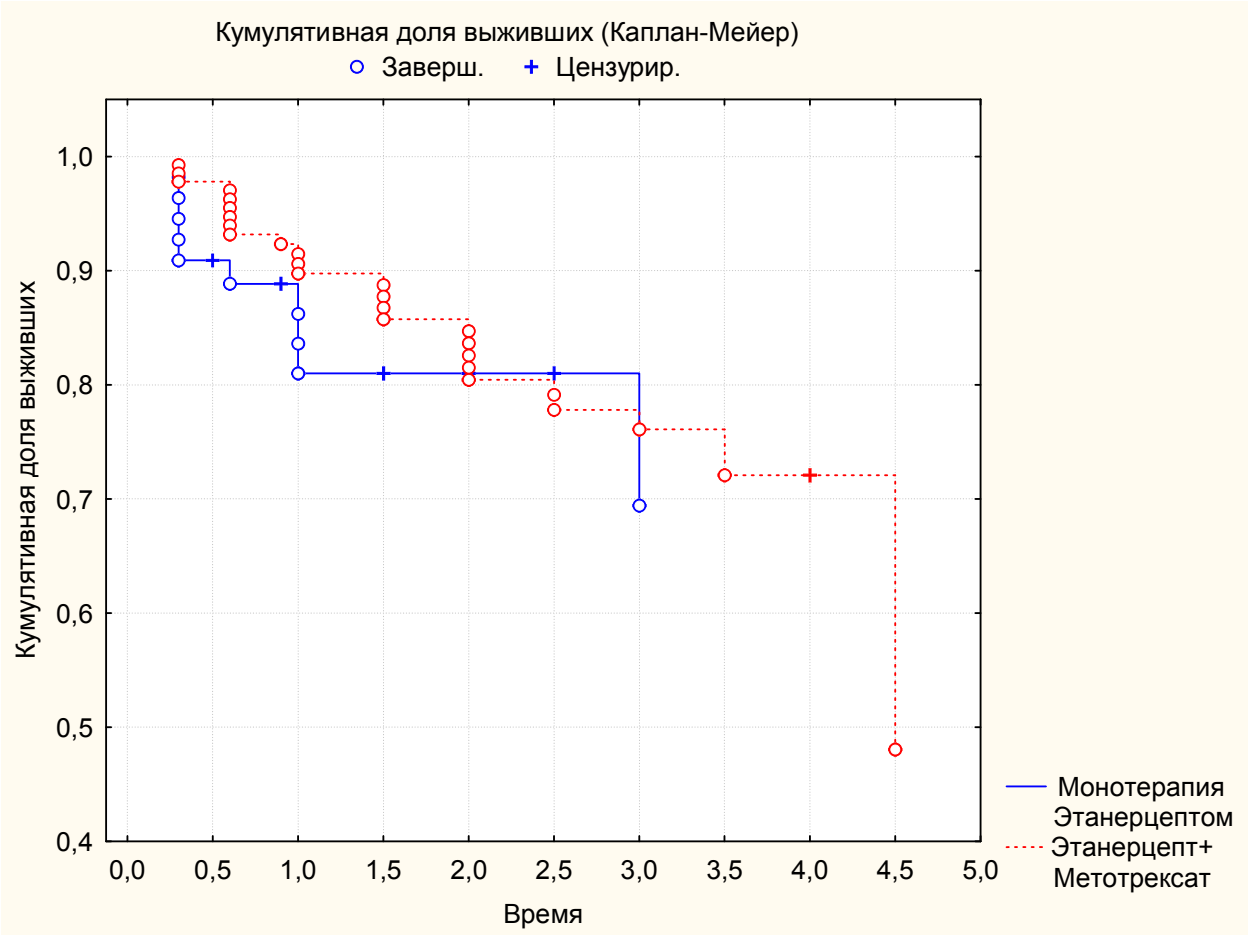
В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 7/55 (12,7%) и 10/136 (7,3%), в течение первого года – 10/55 (18%) и 14/136 (10%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения – 9/107 (8,4%) пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом (рис. 14, табл. 89).

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления (11%); этанерцепта с метотрексатом – вторичную (5%) и парциальную неэффективность (5%) (табл. 88).

Таблица 88. Причины отмены терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Этанерцепт (n=55)	Группа сравнения Этанерцепт+ Метотрексат (n=136)
Всего	11 (20%)	28 (20,6%)
Первичная неэффективность	2 (3,6%)	3 (2,2%)
Вторичная неэффективность	0	7 (5%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (1,8%)	1 (0,7%)
Нежелательные явления	6 (11%)	5 (3,7%)
Парциальная неэффективность (развитие увеита de novo)	1 (1,8%)	7 (5%)
Организационные проблемы	0	5 (3,7%)
Отказ родителей	1 (1,8%)	0

Рисунок 14. Кривая выживаемости терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений



Критерий Гехана-Вилкоксона p=0,32260, Критерий Кокса-Ментела p=0,45540,

Лог-Рангов. Критерий p=0,49784

Таблица 89. Таблица времен жизни терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших этанерцепт (Группа 1) и этанерцепт с метотрексатом (Группа 2)

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,300	55	136	12	17	6	9	87,7551	92,9412	100,0000	100,0000
0,767	37	110	9	16	3	4	90,7692	96,0784	87,7551	92,9412
1,233	25	90	6	5	0	4	100,0000	95,4286	79,6546	89,2964
1,700	19	81	9	15	0	5	100,0000	93,1973	79,6546	85,2143
2,167	10	61	3	14	0	2	100,0000	96,2963	79,6546	79,4174
2,633	7	45	6	25	1	1	75,0000	96,9231	79,6546	76,4760
3,100	0	19	0	6	0	1	0,0000	93,7500	59,7410	74,1229
3,567	0	12	0	9	0	0	0,0000	100,0000	0,0000	69,4902
4,033	0	3	0	0	0	0	0,0000	100,0000	0,0000	69,4902
4,500	0	3	0	2	0	1	0,0000	50,0000	0,0000	69,4902

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом был сопоставим весь период наблюдения и составил: 87% и 92% – через 6 месяцев; 79% и 89% – через 1 год; 79,6% и 79,4% – через 2 года; 59% и 74% – 3 года, соответственно. Достоверной разницы между группа получено не было (по критерию Гехана-Вилкоксона p=0,32260, критерию Кокса-Ментела p=0,45540, Лог-Ранговому критерию p=0,49784) (табл. 89, рис. 14).

Заключение

Скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у больных ЮИА без системных проявлений не зависела от сопутствующего лечения метотрексатом.

Уже через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности болезни достоверно снизились у 83 и 77%, функциональная способность суставов повысилась у 87% и 74%, самочувствие по мнению пациентов (или родителей) улучшилось у 83% и 79%, активность болезни по мнению врача снизилась у 89% и 66% больных ЮИА без системных проявлений, получавших ингибитор ФНОα и его комбинацию с метотрексатом.

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 98/98/96% и 96/95/86%; стадия неактивной болезни/ремиссия – у 44% и 24% больных, получавших этанерцепт и этанерцепт в сочетании с метотрексатом, соответственно. Через 1 год 30/50/70% улучшение было достигнуто у 100% и 100/98/93% пациентов в основной и группе сравнения, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 65% и 43% больных.

Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом по критериям АКРпеди была сравнима весь период наблюдения, стадия неактивной болезни/ремиссия в течение первого года

наблюдения регистрировалась достоверно чаще у больных, получавших этанерцепт.

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно снизилась в обеих группах уже через 1 месяц терапии ($p<0,0001$) и продолжала равномерно снижаться до минимального значения весь период наблюдения.

Терапия этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом хорошо переносилась у 67% и 61% больных, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 33% и 39% пациентов из обеих групп. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и являлись причиной прекращения лечения у 11% и 3,7% больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировались инфекционные НЯ: инфекции ЛОР-органов – у 15/55 (27%) и 55/136 (42%) ($p<0,001$), инфекции дыхательных путей – у 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%), ($p<0,0001$); туберкулезная инфекция – у 1/55 (1,8%) и 5/136 (3,7%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом.

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом был сопоставим весь период наблюдения и составил: 87% и 92% – через 6 месяцев; 79% и 89% – через 1 год; 79,6% и 79,4% – через 2 года; 59% и 74% – 3 года, соответственно.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 7/55 (12,7%) и 10/136 (7,3%), в течение первого года – 10/55 (18%) и 14/136 (10%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения – 9/107 (8,4%) пациентов, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом.

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления (11%); этанерцепта с метотрексатом – вторичную (5%) и парциальную неэффективность (5%).

ГЛАВА VI. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ФНОα У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ (ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ МЕНЕЕ 2 ЛЕТ) И ПОЗДНИМ (ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ БОЛЕЕ 2 ЛЕТ) ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Задачами настоящего этапа исследования являлись:

1. Оценить влияние терапии ингибиторами ФНОα на клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.
2. Сравнить динамику функциональной активности, состояния здоровья и самочувствия пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений в условиях лечения ингибиторами ФНОα.
3. Провести сравнительный анализ эффективности ингибиторов ФНОα у больных ранним и поздним ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи).
4. Проанализировать частоту, сроки развития и длительность ремиссии на фоне лечения ингибиторами ФНОα у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.
5. Оценить переносимость и безопасность ингибиторов ФНОα у детей с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.

6.1. Оценка эффективности и безопасности терапии инфликсимабом у пациентов с ранним (длительностью менее 2 лет) и поздним (длительностью более 2 лет) ЮИА без системных проявлений

6.1.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находились 232 пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них 144 (62%) девочек и 88 (38%) мальчиков в возрасте от 11 месяцев до 18 лет (медиана – 9,8 (7;14) лет). В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. В основную группу было включено 120 детей с ранним артритом

(длительностью менее двух лет), в группу сравнения – 112 детей с поздним артритом (длительностью более двух лет) (табл. 90).

Средний возраст больных составил 4,6 (2;6,5) и 9,8 (6,3;14), средняя длительность болезни 0,9 (0,6;1,5) и 3,9 (3;6)) лет у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 90).

Таблица 90. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом.

Показатель	Основная группа Ранний артрит (n=120)	Группа сравнения Поздний артрит (n=112)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	73 (61%) 47 (39%)	71 (63%) 41 (37%)
Возраст, годы Me (25%;75%)	4,6* (2;6,5)	9,8 (6,3;14)
Возраст дебюта болезни Me (25%;75%)	2,9 (2;7,1)	3,2 (2;7)
Длительность заболевания, годы Me (25%;75%)	0,9* (0,6;1,5)	3,9 (3;6)

**p<0,05 – по сравнению с группой сравнения*

У 78% и 76% больных обеих групп диагностированы олиго- и полиартикулярный варианты ЮИА; у 22 и 24% – энтезитный артрит (табл. 91).

У большинства пациентов суставной синдром носил полиартикулярный характер (число суставов с активным артритом составило 4 (2;8) и 4 (2;9) у пациентов основной и группы сравнения, соответственно) (табл. 91).

Наряду с высокой клинической активностью у всех больных, включенных в исследование, наблюдалось повышение лабораторных показателей: СОЭ (25 (12;43); 23 (10;46)) и сывороточной концентрации СРБ (9,2 (2,5;19); 6,2 (1,7;16)) в обеих группах, соответственно (табл. 91).

Активный суставной синдром у пациентов обеих групп сопровождался функциональной недостаточностью разной степени (индекс CHAQ 1,1(0,8;1,8); 1 (0,5;1,5) в основной и группе сравнения, соответственно).

У пациентов с поздним артритом преобладали выраженные нарушения функциональной способности (CHAQ >1,6 – 60/112 (53,5%)), у больных с ранним артритом – умеренные (CHAQ 0,64-1,6 – 68/168 (40,4%) (табл. 91).

Таблица 91. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом

Показатель	Основная группа Ранний артрит (n=120)	Группа сравнения Поздний артрит (n=112)
Диагноз N(%):		
Олигоартикулярный ЮИА	48 (40%)	31 (27%)
Полиартикулярный ЮИА	46 (38%)	54 (48%)
Энтезитный ЮИА	26 (22%)	27 (24%)
Число болезненных суставов Me (25;75)	4 (2;9)	4,2 (2;10)
Число припухших суставов Me (25;75)	4 (2;7)	4 (2;9)
Число суставов с активным артритом Me (25;75)	4 (2;8)	4 (2;9)
Число суставов с нарушением функции Me (25;75)	4 (2;8)	4,5 (3;10)
Длительность утренней скованности (мин.) Me (25;75)	60 (30;90)	60 (15;90)
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы, Me (25;75)	70 (60;90)	68 (57;84)
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы, Me (25;75)	60 (50;79)	58 (50;74)
Функциональная способность по CHAQ (баллы)	1,13 (0,8;1,75)	1 (0,5;1,5)
СОЭ, мм/ч (норма до 20 мм/ч)	25 (12;43)	23 (10;46)
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	9,2 (2,5; 19)	6,2 (1,7;16)

Учитывая распространенность суставного синдрома и функциональную недостаточность пациенты или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое (70 (60;80) и 68 (50;74) баллов в основной и группе сравнения, соответственно). Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (60 (50;79); 58 (50;74) баллов у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно) (табл. 91). Достоверной разницы между группами по этим показателям не было.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Инфликсимаб назначался по стандартной схеме 0-ая, 2-ая, 6-ая недели и далее каждые 8 недель. Доза препарата у больных ранним ЮИА составила 6,7 (5,5;9) мг/кг массы тела, поздним – 7,1 (5;7,5) мг/кг массы тела на введение. При проведении инфузий доза препарата достоверно не отличалась от первоначальной.

Всем детям проведено не менее 3-х инфузий инфликсимаба. В течение 3 месяцев наблюдались 120 и 112, 6 месяцев – 111 и 83, 1 года – 105 и 62, 2-х лет – 88 и 32, 3-х лет – 22 и 9, 4-х лет – 11 и 4, 5-ти лет – 9 и 3, 6-ти лет – 7 и 2 детей с ранним и поздним артритом, лечившихся инфликсимабом. Средняя длительность наблюдения на фоне терапии инфликсимабом составила 1,7 (0,6;3) и 1,9 (1,0;2,5) лет (минимальная – 3 мес, максимальная –6 лет). Из исследования было исключено 103/120 (86%) и 97/112 (87%) пациентов основной и группы сравнения; 10/120 (8,3%) и 13/112 (12%) детей с ранним и поздним артритом не достигли промежуточных точек наблюдения.

Эффект терапии инфликсимабом оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1 неделю от начала терапии, 6 недель, 6 месяцев, 1 год, далее 1 раз в год. Длительность наблюдения составила 6 лет.

6.1.2. Влияние терапии инфликсимабом на показатели активности заболевания у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Через месяц после первой инфузии инфликсимаба у пациентов с ранним артритом клинические показатели активности болезни достоверно снизились как по сравнению с исходными данными, так и с по сравнению с показателями группы сравнения: число болезненных суставов (4 (2;9); 0 (0;1), $p<0,001$ и 4,2 (2;10) и 3 (1;8) – до, через 1 мес в обеих группах, $p<0,001$); число припухших суставов (4 (2;7); 1 (0;3), $p<0,001$ и 4 (2;9); 3 (0;7), $p<0,05$); число суставов с нарушением функции (4 (2;8); 1 (0;4), $p<0,001$ и 4,5 (3;10); 3

(2;9), p<0,05 – до, через 1 мес в обеих группах, соответственно, p<0,001) (табл. 92).

Число суставов с активным артритом у пациентов с ранним ЮИА уменьшилось в 4 раза (4 (2;8); 1 (0;3) до и через 1 мес, p<0,001) и стало достоверно меньше, чем у больных с поздним ЮИА. Продолжительность утренней скованности сократилась в 12 раз (60 (30;90); 5 (0;30) до и через 1 мес, p<0,001) и также стала значимо короче, чем у больных группы сравнения (5 (0;30); 30 (15;45), p<0,01) (табл. 92).

У пациентов с поздним артритом наблюдалась лишь тенденция к улучшению. Достоверной разницы через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба не зарегистрировано (табл. 92).

Снижение клинической активности болезни сопровождалось снижением лабораторных показателей. Однако динамика этих параметров у пациентов с ранним и поздним ЮИА была также не равнозначной (табл. 93).

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ на момент включения в исследование отмечалось в обеих группах. Через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба у пациентов с ранним артритом показатели СОЭ и СРБ достоверно снизились как по сравнению с фоновым значением (СОЭ 25 (12;43); 8 (2;12), p<0,001; СРБ 9,2 (2,5;19); 0,5 (0;3), p<0,001 – до и через 1 мес), так и по сравнению с аналогичными показателями в группе детей с поздним артритом (СОЭ 8 (3;12); 18 (7;34), p<0,01; СРБ 0,5 (0;3); 5,3 (1,5; 11), p<0,001 – в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 93).

Через 1 месяц после первой инфузии инфликсимаба функциональная способность пациентов по вопроснику CHAQ достоверно улучшилась как у пациентов с ранним, так и с поздним артритом, несмотря на то, что значимой динамики клинических и лабораторных показателей активности в этой группе не зарегистрировано (1,13 (0,8;1,75); 0,25 (0;0,5), p<0,001; 1 (0,5;1,5); 0,5 (0,1;1), p<0,01). Достоверной разницы между группами не было. Выраженная функциональная недостаточность отмечалась у 8/120 (6,7%) и

25/112 (22,3%) (до лечения – у 37/120 (30,8%) и 60/112 (53,5%)), умеренная – у 7/120 (5,8%) и 26/112 (23,2%) (до – у 48/120 (40,4%) и 44/112 (39,2)) в обеих группах, соответственно (табл. 93).

Также в обеих группах значимо улучшалось самочувствие и состояние здоровья по мнению пациентов или их родителей (70 (60;90); 24 (5;34), p<0,001; 68 (57;84); 39 (12;48) балл, p<0,001 до и через 1 мес при раннем и позднем артрите, соответственно). У пациентов с ранним артритом после первой инфузии инфликсимаба самочувствие было достоверно лучше, чем у пациентов из группы сравнения (24 (5;34); 39 (12;48) балл, p<0,05) (табл. 93).

Активность болезни по мнению врача (ВАШ) также достоверно снизилась у всех наблюдаемых больных (60 (50;79); 18 (4;37) баллов, p<0,001; 58 (50;74); 33 (11;40) балл, p<0,001 до и через 1 мес основной и группе сравнения, соответственно). У пациентов с ранним артритом этот показатель был достоверно ниже, чем у больных с длительно текущим заболеванием (18 (4;37), 33 (11;40) балл, p<0,001) (табл. 93).

Через 3 месяца положительная динамика клинических показателей активности болезни у пациентов с ранним артритом становилась более значимой, а у пациентов с поздним артритом стала статистически достоверной (табл. 92).

У больных с ранним артритом медианы числа болезненных, припухших суставов, суставов с нарушением функции и суставов с активным артритом стали равны 0 (табл. 92).

В группе пациентов с поздним артритом число болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом уменьшилось в 4 раза (p< 0,001), число суставов с нарушением функции – более чем в 2 раза (p<0,001). Продолжительность утренней скованности сократилась в 4 раза (p<0,05) (табл. 92).

Вместе с тем показатели активности болезни (число припухших суставов, суставов с нарушением функции и суставов с активным артритом,

длительность утренней скованности) у больных поздним артритом были достоверно выше, чем у пациентов с ранним артритом (табл. 92).

Лабораторные показатели (СОЭ, СРБ) также продолжали снижаться в обеих группах детей. У пациентов с поздним артритом медианы показателей СОЭ, СРБ также стали соответствовать референтным значениям (СОЭ 6 (2;9); 14 (3;22); СРБ 0 (0;3); 1 (0;6) в обеих группах, соответственно). Показатель СОЭ нормализовался у 102/120 (85%) и 72/112 (64,3%), сывороточной концентрации СРБ – у 97/120 (80,8%) и 69/112 (61,6%) пациентов с ранним и поздним артритом. Медиана показателя СОЭ у пациентов основной группы (ранний артрит) была достоверно ниже, чем в группе сравнения (поздний артрит) (6 (2;9); 14 (3;22), $p<0,05$) (табл. 93).

Функциональная способность полностью нормализовалась у 72/120 (60,1%) и 39/112 (34,8%) с ранним и поздним артритом, соответственно. Медианы индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ в обеих группах соответствовали 0 и 0,25 балла (табл. 93).

Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ >1,6) отмечалась у 0 и 5/112 (4,4%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 19/120 (16%) и 48/112 (42,8%), минимальная (индекс CHAQ 0,14-0,63) – у 20/120 (16,7%) и 32/112 (28,5%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Достоверной разницы по показателю индекса CHAQ между группами не было (табл. 93).

Через 3 месяца наблюдения общее самочувствие по мнению пациентов или их родителей (ВАШ) продолжало улучшаться (70 (60;90); 8 (0;20), $p<0,001$; 68 (57;84); 14 (3;25) баллов, $p<0,001$ до и через 3 мес при раннем и позднем артрите, соответственно). Но этот показатель у пациентов с ранним артритом был достоверно лучше, чем у пациентов с поздним артритом (8 (0;20); 14 (3;25) баллов, $p<0,001$, соответственно) (табл. 93).

Активность болезни по мнению врача (ВАШ) также значимо снизилась в обеих группах (60 (50;79); 3 (0;12) балла, $p<0,001$; 58 (50;74); 10 (5;25), $p<0,001$ до и через 3 месяца в основной и группе сравнения, соответственно),

и была достоверно ниже у пациентов с ранним артритом (3 (0;12), 10 (5;25) баллов, p<0,05) (табл. 93).

Через 6 месяц эффективность инфликсимаба оценивалась у 111/120 (92,5%) и 83/112 (74%) пациентов с ранним и поздним артритом. Из исследования были исключены 8/120 (7%) и 27/112 (24%) пациентов из обеих групп; 1/120 (0,8%) и 2/112 (1,8%) детей из основной и группы сравнения не достигли промежуточной точки 6 месяцев.

Медианы числа болезненных, припухших суставов, суставов с активным артритом и суставов с нарушением функции стали равны 0 в обеих группах (с ранним и поздним артритом). Медианы показателя длительности утренней скованности в обеих группах стали соответствовать 0 (табл. 92). Утренняя скованность купировалась у 99/111 (89%) и 55/83 (66%) больных обеих групп.

Медианы показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах (СОЭ 5 (2;10); 10 (3;15); СРБ 0 (0;2); 0 (0;4)). Показатель СОЭ нормализовался у 94/111 (85%) и 63/83 (75,9%), сывороточной концентрации СРБ – у 98/111 (88%) и 50/83 (60%) больных с ранним и поздним артритом, соответственно. Значения СОЭ и СРБ были повышены у 22/111 (20%) и 49/112 (43,8%) детей. Максимальное значение СОЭ составило 64 мм/час, сывороточной концентрации СРБ – 167 мг/л (табл. 93).

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 99/111 (89,2%) и 53/83 (63,9%) пациентов с ранним и поздним артритом, выраженная функциональная недостаточность – у 0 и 7/83 (8,4%), умеренная – у 3/111 (2,7%) и 9/83 (10,8%), минимальная – у 9/111 (8,2%) и 8/83 (9,6%) пациентов в обеих группах, соответственно. Достоверной разницы между группами по этому показателю не было (табл. 93).

По-прежнему сохранялась достоверная разница по показателю оценки самочувствия пациентом или его родителем и оценки активности болезни врачом (ВАШ). Пациенты (или родители) с поздним артритом оценивали

свое самочувствие достоверно хуже, чем пациенты (или родители) с ранним артритом (2 (0;10); 10 (0;16) баллов, p<0,01 в основной и группе сравнения, соответственно). Активность болезни по мнению врача была достоверно ниже в основной группе, чем в группе сравнения (0 (0;8); 5 (0;19) баллов, p<0,01) (табл. 93).

Через 1 год эффективность препарата оценивалась у 105/120 (87,5%) и 62/112 (55%) больных ранним и поздним ЮИА.

В этот период наблюдения ремиссия суставного синдрома регистрировалась у 102/105 (97%) и 49/62 (79%), активный суставной синдром – у 3/105 (3%) и 13/62 (21%) пациентов с ранним и поздним артритом. Нарушение функции в суставах отмечалось у 95/105 (90%) и 34/62 (54,8%) больных обеих групп.

Лабораторные показатели активности (СОЭ и сывороточный уровень СРБ) соответствовали референтным значениям у 93/105 (89%) и 40/62 (64,5%) больных основной и группы сравнения. Повышение СОЭ сохранялось у 9/105 (8,6%) и 15/62 (24%), сывороточного уровня СРБ – у 10/105 (9,5%) и 22/62 (35,5%) больных обеих групп, соответственно.

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 98/105 (93%) и 41/62 (66%) пациентов, выраженная функциональная недостаточность – у 0 и 5/62 (7,9%) (до лечения – у 36/120 (30%) и 60/112 (53,5%)), умеренная – у 4/105 (4%) и 9/62 (14%) (до – у 48/120 (40%) и 44/112 (39,2)) пациентов в обеих группах, соответственно. Достоверной разницы между группами по этому показателю не было (табл. 93).

Самочувствие по мнению пациентов или родителей (ВАШ) основной группы было достоверно лучше (3(0;7); 8 (0;12) баллов, p<0,01), активность болезни по мнению врача у детей с ранним артритом – ниже, чем у пациентов с длительно текущим заболеванием (0 (0;5); 5 (0;11), p<0,01) (табл. 93).

Через 2 года эффект инфликсимаба оценивался у 88/120 (73%) и 32/112 (29%) пациентов обеих групп.

В этот период наблюдения и далее достоверной разницы по всем показателям между пациентами с ранним и поздним артритом, оставшимися в исследовании, не было (табл. 92,93).

Таблица 92. Динамика показателей активности у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом

Показатель	Сроки наблюдения Me (25;75)																			
	До лечения		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет		6 лет	
	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз
Число больных	120	112	120	112	120	112	111	83	105	62	88	32	22	9	11	4	9	3	7	2
Число болезненных суставов	4 (2;9)	4,2 (2;10)	0 (0;1) ***, ###	3 (1;8)	0 (0;1) ***	1 (0;4) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***
Число припухших суставов	4 (2;7)	4 (2;9)	1 (0;3) ***, #	3 (0;7)	0 (0;3) ***, #	1 (0;5) ***	0 (0;0) ***	0 (0;2) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	1 (0;1) ***
Число суставов с активным артритом	4 (2;8)	4 (2;9)	1 (0;3) ***, ##	3 (1;7)	0 (0;4) ***, #	1 (0;5) ***	0 (0;0) ***	0 (0;2) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***
Число суставов с нарушенными функциями	4 (2;8)	4,5 (3;10)	1 (0;4) ***, ###	3 (2;9)*	0 (0;3) ***, ###	2 (1;7) ***	0 (0;2) ***	0 (0;4) ***	0 (0;1) ***	0 (0;2) ***	0 (0;1) ***	0 (0;2) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***
Длительность утренней скованности (мин)	60 (30;90)	60 (15;90)	5 (0;30) ***, ##	30 (15;45)	0 (0;15) ***, #	15 (0;30) *	0 (0;0) ***	0 (0;15) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***	0 (0;0) ***

****p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001* – по сравнению с исходным значением, *#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001* – по сравнению с группой сравнения**

Ран – основная группа (ранний ЮИА – длительность болезни < 2-х лет), Поз – группа сравнения (поздний ЮИА – длительность болезни > 2-х лет)

Таблица 93. Динамика показателей активности у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом

Показатель	Сроки наблюдения Me (25;75)																			
	До лечения		1 месяц		3 месяца		6 месяцев		1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет		6 лет	
	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз	Ран	Поз
Число больных	120	112	120	112	120	112	111	83	105	62	88	32	22	9	11	4	9	3	7	2
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	25 (12;43)	23 (10;46)	8 (3;12) ***, ##	18 (7;34)	6 (2;9) ***, #	14 (3;22) ***	5 (2;10) ***	10 (3;15) ***	5 (3;10) ***	6 (3;16) ***	4 (2;10) ***	6 (3;14) ***	5 (3;11) ***	6 (3;14) ***	5 (3;10) ***	6 (3;13) ***	6 (3;12) ***	5 (2;14) ***	5 (3:11) ***	10 (3;18) ***
СРБ мг/л (норма до 5 мг/л)	9,2 (2,5; 19)	6,2 (1,7;16)	0,5 (0;3) ***, ###	5,3 (1,5;11)	0 (0;3) ***	1 (0;6) ***	0 (0;2) ***	0 (0;4) ***	0 (0;0) ***	0 (0;4) ***	0 (0;0) ***	0 (0;3) ***	0 (0;0) ***	0 (0;2) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;1) ***	0 (0;0) ***	0 (0;4) ***
Функциональная способность по CHAQ	1,13 (0,8;1,75)	1 (0,5;1,5)	0,25 (0;0,5) ***	0,5 (0,1;1) **	0 (0;0,3) ***	0,25 (0;0,5) ***	0 (0;0,1) ***	0,2 (0;0,3) ***	0 (0;0,1) ***	0,1 (0;0,2) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,2) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,1) ***	0 (0;0,2) ***	0 (0;0,1) ***
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (ВАШ, баллы)	70 (60;90)	68 (57;84)	24 (5;34) ***, #	39 (12;48) ***	8 (0;20) ***, ###	14 (3;25) ***	2 (0;10) ***, ##	10 (0;16) ***	3 (0;7) ***, ##	8 (0;12) ***	3 (0;8) ***	6 (0;11) ***	0 (0;5) ***	3 (0;9) ***	0 (0;5) ***	2 (0;18) ***	0 (0;5) ***	3 (0;14) ***	2 (0;6) ***	11 (0;20) ***
Общая оценка врачом активности болезни (ВАШ, баллы)	60 (50;79)	58 (50;74)	18 (4;37) ***, ###	33 (11;40) ***	3 (0;12) ***, #	10 (5;25) ***	0 (0;8) ***, ##	5 (0;19) ***	0 (0;5) ***, ##	5 (0;11) ***	0 (0;5) ***	0 (0;12) ***	0 (0;6) ***	3 (0;11) ***	0 (0;5) ***	0 (0;9) ***	0 (0;4) ***	0 (0;13) ***	0 (0;13) ***	0 (0;0) ***

****p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001* – по сравнению с исходным значением, *#p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001* – по сравнению с группой сравнения**

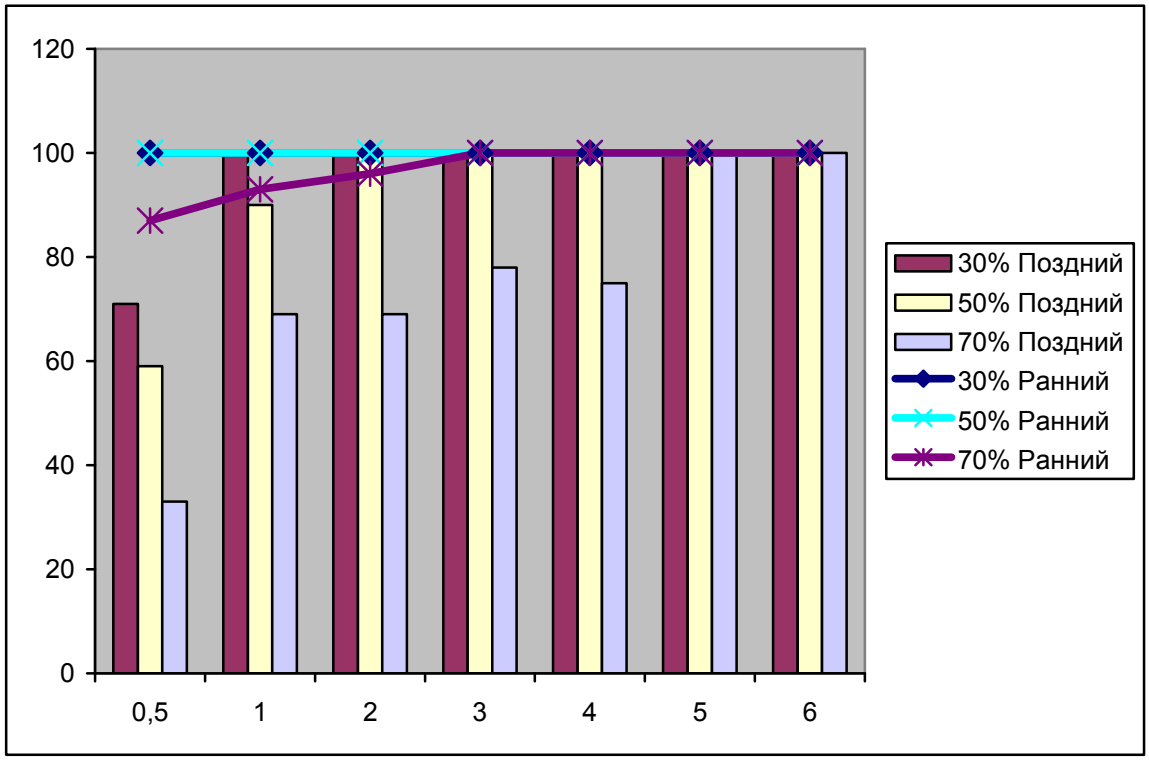
Ран – основная группа (ранний ЮИА – длительность болезни < 2-х лет), Поз – группа сравнения (поздний ЮИА – длительность болезни > 2-х лет)

6.1.3. Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Через 6 мес по критериям АКРпеди 30/50/70 улучшение было зарегистрировано у 100/100/87% и 71/59/33% больных раним и поздним артритом, соответственно (рис. 15). Стадия неактивной болезни и ремиссия – у 65/111 (59%) и 30/83 (36%) пациентов обеих групп (рис. 16).

Через 1 год оценка эффективности терапии инфликсимабом показала, что 30/50/70% улучшение по критериям АКРпеди было достигнуто у 100/100/93% и 100/90/66% пациентов в основной и группе сравнения, соответственно (рис. 15). Стадия неактивной болезни и ремиссия – у 57/105 (54%) и 26/62 (42%) больных ранним и поздним артритом (рис. 16).

Рисунок 15. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом

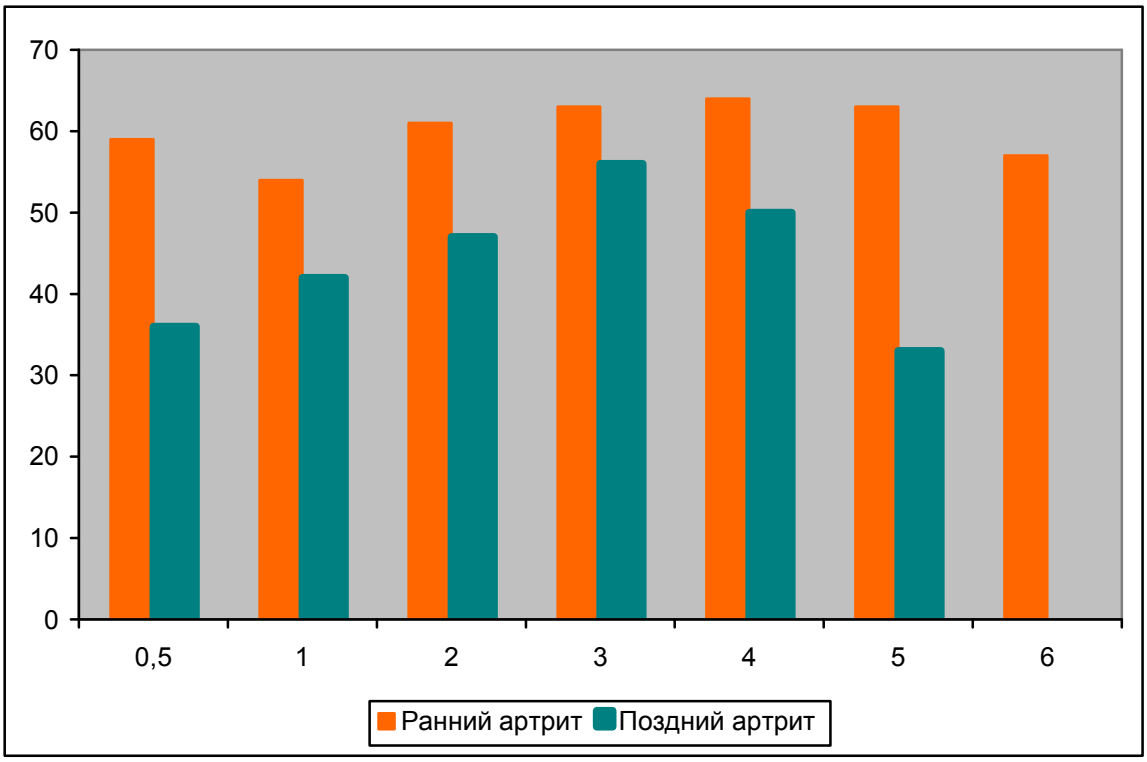


Через 2 года критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 100/100/96% и 100/100/69% больных ранним и поздним артритом; стадии

неактивной болезни и ремиссии – 54/88 (61%) и 15/32 (47%) пациентов обеих групп (рис. 15,16).

Через 3 года стадия неактивной болезни и ремиссия была зарегистрирована у 14/22 (63%) и 5/9 (56%), через 4 года – у 7/11 (63%) и 2/4 (50%), через 5 лет – у 5/9 (56%) и 1/3 (33%), через 6 лет – у 4/7 (57%) и 0% больных с ранним и поздним артритом, соответственно (рис. 16).

Рисунок 16. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом



6.1.5. Влияние терапии инфликсимабом на фоновую терапию у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

До начала лечения преднизолон per os в дозе 0,5 (0,3;0,8) получали 6/120 (3,6%) и 17/112 (15%) пациентов основной и группы сравнения, внутрисуставные инъекции ГК проводились 40/120 (33%) и 59/112 (53%), пульс-терапия метилпреднизолоном – 5/120 (3%) и 12/112 (10%) пациентам, соответственно. Через 1 год преднизолон для перорального приема был отменен у 67% и 18% больным ранним и поздним артритом.

За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном не проводились ни одному ребенку.

6.1.5. Нежелательные явления на фоне терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инфузия препарата.

Лечение инфликсимабом хорошо переносилось 47% и 42% пациентами из обеих групп. Нежелательные явления были зарегистрированы у 53% и 58% больных ранним и поздним артритом, соответственно. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены препарата у 19% и 17,5% пациентов, соответственно.

Зарегистрированные нежелательные эффекты были разделены на 3 группы: инфузионные реакции на введение препарата, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития нежелательных явлений на фоне лечения инфликсимабом была одинаковой в обеих группах (53,7; 47,9 на 100 пациенто-лет, соответственно).

Инфузионные реакции зарегистрированы у 25/120 (20,8%) и 18/112 (16%) пациентов основной и группы сравнения на разных сроках наблюдения (табл. 19). Частота инфузионных реакций составила 8,3 и 8,1 на 100 пациенто-лет (табл. 94).

Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести. Частота инфекционных реакций составила 37,6 и 38,9 на 100 пациенто-лет у больных ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 94).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 63/120 (52,5%) и 51/112 (45,5%) детей основной и группы сравнения. Инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию – 24/120 (20%) и 16/112 (14,2%); обострение хронического пиелонефрита – 2/120 (1,7%) и 1/112 (0,8%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно, острую кишечную инфекцию – 2/120 (1,7%) ребенка с ранним артритом (табл. 94). Герпетическая инфекция достоверно чаще регистрировалась у пациентов с ранним артритом (7/120 (5,8%) и 4/112 (3,5%); 2,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$) (табл. 94).

Терапия инфликсимабом одинаково влияла на восприимчивость детей к туберкулезной инфекции в обеих группах. Вираж туберкулиновых проб был отмечен у 13/120 (10,8%) и 9/112 (8%) больных с раним и поздним артритом (4,3 и 4,1 на 100 пациенто-лет). Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Инфликсимаб был отменен 6/13 (46%) и 2/9 (33%) больным на разных сроках лечения (через 1 год – 3 и 1, через 2 года – 3 и 1 больному из основной и группы сравнения).

Было зарегистрировано 6 случаев активного туберкулеза (1 и 5 больных ранним и поздним артритом): очаговый туберкулез легких – у 2 детей (через 1 и 3 года), диссеминированный туберкулез легких – у 1 (через 2 года), диссеминированный туберкулез легких и плеврит – у 1 (через 1 год), туберкулез внутригрудных лимфоузлов и двусторонний плеврит – у 1 (через 1 год 9 мес), диссеминированный туберкулез легких и туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 ребенка (через 4 года лечения инфликсимабом). Достоверно чаще туберкулез регистрировался у пациентов с поздним артритом (0,3 и 2,3 на 100 пациентов-лет в основной и группе сравнения, $p<0,001$) (табл. 94).

Все дети были госпитализированы в Институт Фтизиопульмонологии. Инфликсимаб был отменен, назначены 5 противотуберкулезных препаратов. После окончания курса противоревматической терапии лечение инфликсимабом не проводилось.

У 1 пациентки с ранним артритом развился гепатит С. Девочке были отменены все противоревматические препараты, назначен интерферон альфа-2а, в последующем терапия инфликсимабом не возобновлялась.

Таблица 94. Нежелательные явления на фоне терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Ранний артрит (n=120)	Группа сравнения Поздний артрит (n=112)
Пациенто-годы	299,85	221
Всего случаев, абс./ на 100 пациенто-лет	161/53,7	106/47,9
Инфузионные реакции	25/8,3	18/8,1
Инфекции ЛОР-органов	63/21	51/23
Инфекции дыхательных путей: Острый бронхит Острая очаговая пневмония	 17/5,7 7/2,3	 11/5 5/2,3
Герпетическая инфекция: *Herpes Labials* *Herpes Zoster*	 7/2,3 0	 2/0,9* 2/0,9
Острая кишечная инфекция	2/0,7	0
Обострение хронического пиелонефрита	2/0,7	1/0,5
Туберкулезная инфекция: Вираж туберкулиновых проб Туберкулез легких или внутригрудных л/у	 13/4,3 1/0,3*	 9/,14 5/2,3
Вирусный гепатит С	1/0,3	0
Лейкопения	4/1,3	0
Повышение аминотрансфераз	13/4,3	8/3,6
Развитие увеита de novo	3/1	1/0,5

**p<0,001*

Изменения лабораторных показателей

Лейкопения. Зарегистрирована у 4/120 (3,3%) пациентов основной группы (частота – 1,3 на 100 пациенто-лет) (табл. 94). Лейкопения носила нетяжелый характер. У всех больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного

ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (4) пациентов основной группы был отменен метотрексат как фоновый препарат. Число лейкоцитов восстановилось, терапия инфликсимабом была продолжена.

Повышение аминотрансфераз в сыворотке крови. Наблюдалось у пациентов с ранним и поздним артритом с одинаковой частотой (4,3 и 3,6 на 100 пациенто-лет) (табл. 94). У всех пациентов лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз.

Увеит.

Увеит de novo развился у 3/120 (2,5%) и 1/112 (0,8%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 94).

6.1.6. Выживаемость терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

В наше исследование были включены 120 и 112 пациентов с ранним и поздним артритом, лечившихся инфликсимабом.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии инфликсимабом в течение 6 лет. На протяжении всего срока наблюдения инфликсимаб был отменен 103/120 (86%) и 97/112 (87%) пациентам основной и группы сравнения; 10/120 (8,3%) и 13/112 (12%) детей с ранним и поздним артритом не достигли промежуточных точек наблюдения (табл. 95,96, рис. 17).

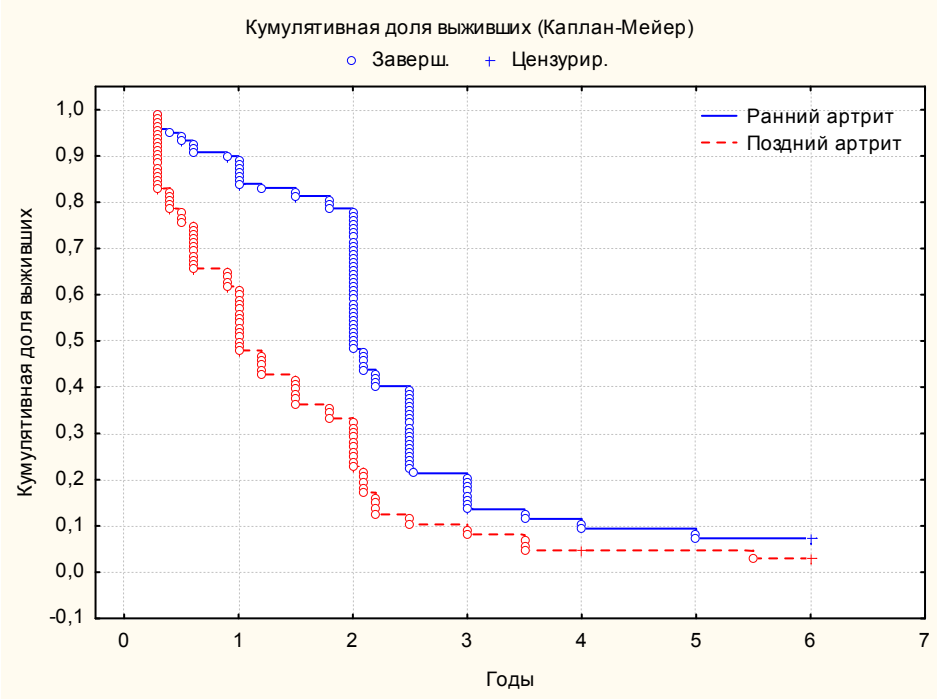
Основные причины отмены инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним артритом включали: вторичную неэффективность (33% и 52%), длительную стойкую ремиссию (20% и 19,6%), нежелательные явления (19% и 17%) (табл. 95).

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 8/120 (7%) и 27/112 (24%), в течение первого года – 12/120 (10%) и 42/112 (37%), в течение второго года наблюдения – 13/120 (13%) и 28/112 (25%) больных ранним и поздним артритом (рис. 17, табл. 96).

Таблица 95. Причины отмены инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Ранний артрит (n=120)	Группа сравнения Поздний артрит (n=112)
Всего	103 (86%)	97 (87%)
Первичная неэффективность	2 (1,7%)	3 (2,7%)
Вторичная неэффективность	40 (33,3%)	58 (51,7%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	24 (20%)	12 (19,6%)
Нежелательные явления	23 (19,2%)	21 (17,5%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	3 (2,5%)	1 (0,9%)
Организационные вопросы	8 (6,7%)	1 (0,9%)
Отказ родителей	3 (2,5%)	1 (0,9%)

Рисунок 17. Продолжительность терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений



Критерий Гехана-Вилкоксона p<0,0001

Критерий Кокса-Ментела p<0,0001

Лог-Ранговый Критерий p<0,00001

Таблица 96. Таблица времен жизни терапии инфликсимабом у пациентов с ранним (Группа 1) и поздним ЮИА (Группа 2) без системных проявлений

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,300	120	112	3	8	12	42	**89,8734**	**61,1111**	**100,0000**	**100,0000**
0,933	105	62	4	2	10	25	**90,2913**	**59,0164**	**89,8734**	**61,1111**
1,566	91	35	0	2	42	18	**53,8462**	**47,0588**	**81,1478**	**36,0656**
2,200	49	15	2	0	25	6	**47,9167**	**60,0000**	**43,6950**	**16,9720**
2,833	22	9	1	0	8	2	**62,7907**	**77,7778**	**20,9372**	**10,1832**
3,467	13	7	0	1	4	3	**69,2308**	**53,8462**	**13,1466**	**7,9203**
4,100	9	3	0	0	0	0	**100,0000**	**100,0000**	**9,1015**	**4,2648**
4,733	9	3	0	0	2	0	**77,7778**	**100,0000**	**9,1015**	**4,2648**
5,367	7	3	0	0	0	1	**100,0000**	**66,6667**	**7,0789**	**4,2648**
6,000	7	2	7	2	0	0	**100,0000**	**100,0000**	**7,0789**	**2,8432**

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом при раннем ЮИА был выше в течение первых 3-х лет: 89% и 61% - через 9 месяцев, 81% и 36% - через 1,5 года, 43% и 16% - через 2,2 года, 20% и 10% - через 2,8 лет. В дальнейшем выживаемость терапии при ранним и позднем ЮИА была сопоставима и составила: 9% и 4% - через 4 года, 7% и 4% - через 5 лет, 7% и 2% - через 6 лет (рис. 17, табл. 96).

Заключение.

Инфликсимаб достоверно эффективней при раннем, чем при позднем ЮИА без системных проявлений.

Через 1 месяц после первой инъекции инфликсимаба клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ, сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 87% и 43% больных ранним и поздним артритом.

Глобальная эффективность инфликсимаба по педиатрическим критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 и критериям стадии/неактивной болезни C.Wallace была достоверно выше при раннем, чем при позднем артрите весь период наблюдения.

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 100/100/87% и 71/59/33%, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 59% и 36% больных ранним и поздним артритом, соответственно; через 1 год – у 100/100/93% и 100/90/66% пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 54% и 42% у пациентов, соответственно. На протяжении всего последующего периода наблюдения эффект терапии в обеих группах больных сохранялся.

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (53,7; 47,9 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (81% и 82,5% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения. Герпетическая инфекция достоверно чаще развивалась у пациентов с ранним артритом (частота 2,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет ($p<0,05$), туберкулез легких – у больных с поздним артритом (1/120 (0,9%) и 5/112 (4,5%) (частота 0,3 и 2,3 на 100 пациенто-лет).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом при раннем ЮИА был выше в течение первых 3-х лет: 89% и 61% - через 9 месяцев, 81% и 36% - через 1,5 года, 43% и 16% - через 2,2 года, 20% и 10% - через 2,8 лет. В дальнейшем выживаемость терапии при ранним и позднем ЮИА была сопоставима и составила: 9% и 4% - через 4 года, 7% и 4% - через 5 лет, 7% и 2% - через 6 лет.

Основные причины отмены инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним артритом включали: вторичную неэффективность (33% и 52%), длительную стойкую ремиссию (20% и 19,6%), нежелательные явления (19% и 17%).

6.2. Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у пациентов с ранним (длительностью менее 2 лет) и поздним (длительностью более 2 лет) ЮИА без системных проявлений

6.2.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находились 214 пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них 129 (60,2%) девочек и 86 (40,1%) мальчиков в возрасте от 1,8 до 17,2 лет (медиана – 10,5 (7;13,75) лет). В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. В основную группу было включено 53 ребенка с ранним артритом (длительностью менее двух лет), в группу сравнения – 161 больной с поздним артритом (длительностью более двух лет) (табл. 97).

Средний возраст пациентов составил 8,35 (4,82) и 10,87 (3,9), средняя длительность болезни 1,15 (0,53) и 6,44 (3,23)) лет у больных ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 97).

Таблица 97. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом.

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Ранний артрит (n=53)	Группа сравнения Поздний артрит (n=161)	p-value
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	20 (37%) 34 (63%)	109 (68%) 52 (42%)	
Возраст, годы	8,35 (4,82) 7 (4;13,275) (1,8;17,2)	10,87 (3,90) 11,5 (8;14) (2;17)	<0,0001
Возраст дебюта болезни	7,2 (4,78) 6 (3;11,75) (1,5;16,5)	4,54 (3,32) 3 (2;6) (0,5;12)	<0,0001
Длительность заболевания, годы	1,15 (0,53) 1 (0,725;1,4) (0,3;2)	6,44 (3,23) 5,85 (3,75;8,475) (2,1;14,7)	<0,0001

У 76% и 69% больных обеих групп диагностированы олиго и полиартикулярный варианты ЮИА; у 24 и 31% – энтезитный артрит (табл. 98).

Таблица 98. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	Основная группа Ранний артрит (n=53)	Группа сравнения Поздний артрит (n=161)	p-value
Диагноз N(%): Олигоартикулярный ЮИА Полиартикулярный ЮИА Энтезитный ЮИА	 18 (34%) 22 (42%) 13 (24%)	 44 (27%) 67 (42%) 50 (31%)	0,6242
Число болезненных суставов	8,09 (8,67) 5, 0 (2;10) (0;46)	7,58 (8,74) 4,0 (2;10) (0;46)	0,7087
Число припухших суставов	7,02 (7,21) 4 (2;9) (0;28)	6,23 (7,56) 3 (2;7) (0;29)	0,5058
Число суставов с нарушением функции	8,17 (8,69) 5 (3;10) (0;47)	7,48 (8,64) 4 (2;11) (0;46)	0,6143
Число суставов с активным артритом	8,23 (8,63) 5 (3;11) (0;46)	7,57 (8,67) 4 (2;9) (0;46)	0,6334
Длительность утренней скованности (мин.)	129,81 (158,31) 90 (30;180) (0;960)	84,16 (100,36) 60 (15;120) (0;420)	0,0148
СОЭ (мм/ч, норма до 20 мм/ч)	30,60 (22,37) 27 (12;446) (12;90)	27,40 (21,09) 22 (10;38) (2;90)	0,3454
СРБ (мг/л, норма до 5 мг/л)	17,60 (26,85) 6,4 (1;22,81) (0;133)	17,94 (31,43) 5,2 (1;17,54) (0;166)	0,9442
Функциональная способность по CHAQ (баллы)	1,24 (0,79) 1 (0,75;2) (0;3)	1,12 (0,82) 1 (0,5;1,75) (0;3)	0,3420
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия по ВАШ (баллы)	74,87 (18,67) 75 (66;89) (7;100)	71,25 (19,25) 73 (61;87) (6;100)	0,2414
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	64,23 (18,14) 66 (53;78) (10;100)	60,67 (19,20) 60 (50;72) (10;100)	0,2373
Индекс Jadas71	23, 61 (12,29) 20,5 (15,3;29,2) (3,1;71,9)	21,96 (11,7) 19,1 (14,6;27,4) (2,6;65,8)	0,3803

Наряду с высокой клинической активностью у всех больных, включенных в исследование, наблюдалось повышение лабораторных показателей: СОЭ (30,6 (22,37); 27,4 (21,9)) и сывороточной концентрации СРБ (17,6 (26,85); 17,9 (31,43)) в обеих группах, соответственно (табл. 98).

Активный суставной синдром сопровождался функциональной недостаточностью разной степени выраженности (индекс CHAQ 1,24 (0,79); 1,12 (0,82) в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 98). Выраженная функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (>1,6) наблюдалась у 16/53 (30%) и 49/161 (30%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6)– у 26/53 (49%) и 61/161 (38%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 98).

Учитывая распространенность суставного синдрома и выраженную функциональную недостаточность пациенты обеих групп или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое (74,87 (18,67) и 71,25 (19,66) баллов в основной и группе сравнения, соответственно). Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (64,23 (18,14); 60 (19,20) баллов у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно). Достоверной разницы по показателям активности между группами на было (табл. 98).

По индексу JADAS71 группы достоверно не отличались друг от друга (20,5 (15,3;29,2); 19,1 (14,6;27,4), p=0,0141) (табл. 98).

Адалимумаб вводился в дозе 40 мг (1 шприц, независимо от веса и возраста ребенка) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота или наружной поверхности руки, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения.

Всем детям обеих групп было проведено не менее 6-ти инъекций адалимумаба (3 месяца терапии). В течение 3 месяцев наблюдались 54 и 161, 6 месяцев – 43 и 148, 1 года – 34 и 123, 2-х лет – 19 и 89, 3-х лет – 14 и 37, 4-х лет – 5 и 12, 5-ти лет – 2 и 7 детей с ранним и поздним артритом, лечившихся адалимумабом.

Средняя длительность наблюдения на фоне терапии адалимумабом составила 1,7 (0,6;3) и 1,9 (1,0;2,5) лет (минимальная – 3 мес, максимальная –5 лет). Из исследования было исключено 13/54 (24%) и 41/161 (26%) пациентов основной и группы сравнения; 39/54 (72%) и 113/161 (70%) детей с ранним и поздним артритом не достигли промежуточных точек наблюдения.

Эффект терапии адалимумабом оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев от начала терапии, 1 год, далее 1 раз в год. Длительность наблюдения составила 5 лет.

6.2.2. Влияние терапии адалимумабом на показатели активности заболевания у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба как у пациентов с ранним артритом (длительностью менее 2-х лет), так и у пациентов с поздним артритом (длительностью более 2-х лет) наблюдалась достоверная положительная динамика всех показателей активности болезни по сравнению с исходными данными.

Статистически значимо уменьшились число болезненных суставов ((M (25%,75%)) 5 (2;10); 0 (0;1), $p<0,0001$ и 4 (2;10) и 0 (0;1), $p<0,0001$ – до, через 1 мес в обеих группах); число припухших суставов (4 (2;9); 2 (1;4), $p<0,0001$ и 3 (2;7); 2 (0;4), $p<0,0001$); число суставов с нарушением функции (5 (3;10); 4 (1;5), $p<0,0001$ и 7,48 (8,64); 6,05 (8,26), $p<0,0001$ – до, через 1 мес в обеих группах, соответственно, $p<0,001$) (табл. 99-101).

Число суставов с активным артритом в обеих группах уменьшилось в 2 раза (8,23 (8,63); 4,26 (6,19) до и через 1 мес, $p<0,0001$; 7,57 (8,67); 3,88 (6,17), $p<0,0001$), продолжительность утренней скованности сократилась в 5 и 6 раз (129,81 (158,31); 22,08 (46,57), $p<0,0001$; 84,16 (100,36); 13,63 (35,32), $p<0,0001$ до и через 1 мес у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно) (табл. 102).

Снижение клинической активности болезни сопровождалось снижением лабораторных показателей. Динамика при раннем и позднем ЮИА была равнозначной (табл. 104,105).

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ на момент включения в исследование отмечалось в обеих группах. Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба у пациентов с ранним и поздним артритом показатели СОЭ и СРБ достоверно снизились и уже соответствовали референтным значениям (СОЭ (М (25%,75%)) 27 (12;46); 10 (6;18), p<0,0001; 22 (10;38); 10 (5;19), p<0,0001; СРБ 6,4 (1;22,81); 0 (0;4,5), p<0,0001; 5,2 (1;17,54); 1,0 (0;4,53) и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 104,105).

Также на этом сроке наблюдения у пациентов обеих групп значимо улучшилась функциональная способность по вопроснику CHAQ (1,0 (0,75;2); 0,25 (0,13;0,75) балла, p<0,0001; 1,0 (0,5;1,75); 0,25 (0;0,75) балла, p<0,000 – до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно). Разницы между группами не было (p=0,5498) (табл. 106). Выраженная функциональная недостаточность отмечалась у 3/53 (5,6%) и 11/161 (6,8%) (до лечения – у 16/53 (30%) и 49/161 (30%)), умеренная – у 13/53 (25%) и 37/161 (23%) (до – у 26/53 (49%) и 61/161 (38%)) в обеих группах, соответственно.

В обеих группах также достоверно улучшалось самочувствие по мнению пациентов или их родителей (75 (66;89); 36 (27;49) баллов, p<0,0001; 73 (61;87); 31 (10;45) балл, p<0,0001 до и через 1 мес при раннем и позднем артрите, соответственно, p=0,0402), и снизилась активность болезни по мнению врача (ВАШ) (66 (53;78); 30 (20;40) баллов, p<0,0001; 60 (50;72); 30 (8;40) баллов, p<0,0001 до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно). Этот показатель у пациентов с ранним и поздним артритом достоверно не отличался (30 (20;40), 30 (8;40) баллов, p=0,2457) (табл. 107,108).

Через 3 мес положительная динамика клинических показателей активности болезни у пациентов обеих групп была равнозначной.

У больных с ранним и поздним артритом медианы числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стали равны 0, а суставов с нарушением функции – 1 (рис.99-102).

Медианы показателей СОЭ, СРБ продолжали снижаться (СОЭ 6 (4;10); 6 (4;14); СРБ 0 (0;0); 0 (0;2,27) в обеих группах, соответственно), и достоверно не отличались в основной и группе сравнения (p=0,1637, p=0,7201) (табл. 104,105). Показатель СОЭ нормализовался у 47/53 (89%) и 130/161 (81%), сывороточной концентрации СРБ – у 48/53 (91%) и 143/161 (89%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

Через 3 месяца наблюдения балл общего самочувствия по мнению пациентов или их родителей (ВАШ) продолжал улучшаться (75 (66;89); 11 (0;21) баллов, p<0,0001; 73 (61;87); 11 (0;21) баллов, p<0,0001 до и через 3 мес при раннем и позднем артрите, соответственно), и достоверно не отличался у пациентов с ранним и поздним артритом (11 (0;21), 11 (0;21) баллов, p=0,8452) (табл. 108).

Активность болезни по мнению врача (ВАШ) также значимо снизилась в обеих группах (66 (53;78); 9 (0;18) баллов, p<0,0001; 60 (50;72); 10 (0;27) баллов, p<0,0001 до и через 3 мес основной и группе сравнения, соответственно) и достоверно не отличалась у больных с ранним и поздним артритом, соответственно (9 (0;18), 10 (0;27) баллов, p=7659) (табл. 107).

Функциональная способность полностью нормализовалась у 25/53 (47%) и 85/161 (53%) в основной и группе сравнения, соответственно. Медианы индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ в обеих группах соответствовали 0,13 и 0 баллов (табл. 106).

Выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ >1,6) отмечалась у 2/53 (3,8%) и 5/161 (3%), умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 5/53 (9%) и 20/161 (12%), минимальная (индекс CHAQ 0,14-0,63) – у 21/53 (40%) и 51/161 (32%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Достоверной разницы по показателю индекса CHAQ между группами не было.

Через 6 мес эффективность адалимумаба оценивалась у 43/53 (81%) и 148/161 (92%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

Медианы числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом оставались равны 0 в обеих группах, медианы числа суставов с нарушением функции стали равны 0 (табл. 99-102). Утренняя скованность купировалась у 41/43 (95%) и 134/148 (91%) больных обеих групп, соответственно (90 (30;180) 0 (0;0), p<0,0001 до и через 6 мес в основной группе, 60 (15;120); 0 (0;0), p<0,0001 – в группе сравнения, p=0,4442) (табл. 103).

Медианы показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах (СОЭ 5 (3,5;7,5); 6 (3;10); СРБ 0 (0;0); 0 (0;1,54)) (табл. 104,105). Показатель СОЭ нормализовался у 42/43 (98%) и 130/148 (88%), сывороточной концентрации СРБ – у 40/43 (93%) и 132/148 (89%) больных с ранним и поздним артритом, соответственно. Значения СОЭ и СРБ были повышены у 3/43 (7%) и 18/148 (12%) детей. Максимальное значение СОЭ составило 73 мм/час, сывороточной концентрации СРБ – 202 мг/л (табл. 104,105).

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 27/43 (63%) и 93/148 (63%) пациентов с ранним и поздним артритом, выраженная функциональная недостаточность – у 2/43 (5%) и 4/148 (3%), умеренная – у 2/43 (5%) и 11/148 (7%), минимальная – у 12/43 (28%) и 40/148 (27%) пациентов в обеих группах, соответственно. Достоверной разницы между группами не было (табл. 103).

Пациенты (или родители) с ранним и поздним артритом оценивали свое самочувствие как хорошее (3,5 (0;17,75); 6 (0;21) баллов, p=0,8452 в основной и группе сравнения, соответственно). Достоверной разницы между группами не было. Активность болезни по мнению врача в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (4 (0;12); 5,5 (0;18)), но разница была не достоверна (p=0,5520) (табл. 107,108).

Через 1 год эффективность препарата оценивалась у 34/53 (64%) и 123/161 (76%) больных ранним и поздним ЮИА.

В этот период наблюдения ремиссия суставного синдрома регистрировалась у 28/34 (82%) и 100/123 (81%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно. У 6/34 (18%) и 23/123 (19%) больных обеих групп сохранялся активный суставной синдром и протекал по типу полиартрита – у 1/34 (3%) и 7/123 (6%), олигоартрита – у 5/34 (15%) и 16/123 (13%) детей. Суставов с нарушением функции не отмечалось у 11/34 (32%) и 47/123 (38%) больных обеих групп.

Лабораторные показатели активности (СОЭ и сывороточный уровень СРБ) соответствовали референтным значениям у 31/34 (91%) и 108/123 (88%) больных ранним и поздним артритом. Повышение СОЭ сохранялось у 3/34 (9%) и 14/123 (11%), сывороточного уровня СРБ – у 2/34 (6%) и 7/123 (6%) больных обеих групп, соответственно.

По вопроснику CHAQ полная функциональная способность наблюдалась у 26/34 (77%) и 86/123 (70%) пациентов, выраженная функциональная недостаточность – у 1/34 (3%) и 0 (до лечения – у 16/53 (30%) и 49/161 (30%)), умеренная – у 1/34 (3%) и 8/123 (7%) (до – у 26/53 (49%) и 61/161 (38%)) пациентов в обеих группах, соответственно. Достоверной разницы между группами не было (табл. 106).

Самочувствие по мнению пациентов или родителей (ВАШ) основной группы было лучше, чем аналогичный показатель группы сравнения (0 (0;9); 5 (0;14), p=0,8067), а активность болезни по мнению врача ниже 0 (0;8,75); 4 (0;9,5), p=0,9123). Но достоверной разницы между группами не было (табл. 107,108).

Через 2 года эффект адалимумаба оценивался у 19/53 (36%) и 88/161 (55%) пациентов обеих групп.

В этот период наблюдения достоверной разницы по всем показателям между пациентами с ранним и поздним артритом, оставшимися в исследовании, не было (табл. 99-108).

Таблица 99. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Число болезненных суставов

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	8,09	8,67		0,00	2,00	5,00	10,00	46,00	0,7087
Группа 2	161	7,58	8,74		0,00	2,00	4,00	10,00	46,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	1,75	4,51	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	27,00	0,6321
Группа 2	161	1,43	4,22	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	30,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	1,06	4,09	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	27,00	0,8456
Группа 2	161	1,18	3,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	28,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	0,79	4,12	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	27,00	0,6651
Группа 2	148	1,07	3,67	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	28,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	0,32	0,94	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,5022
Группа 2	129	0,59	2,34	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	1,06	5,16	0,0002	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,3531
Группа 2	123	0,50	2,19	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	0,04	0,20	0,0002	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2960
Группа 2	105	0,70	3,18	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,05	0,23	0,0041	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2273
Группа 2	89	0,57	1,86	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	0,07	0,26	0,0109	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2394
Группа 2	55	1,04	3,14	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	17,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	0,50	1,61	0,0200	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,4233
Группа 2	37	0,24	0,68	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	0,67	1,63	0,1998	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1773
Группа 2	22	0,14	0,47	0,0016	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	0,40	0,89	0,1992	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,1246
Группа 2	12	0,00	0,00	0,0019	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	0,67	1,15	0,4258	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00	0,0642
Группа 2	10	0,00	0,00	0,0039	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	1,00	1,41	0,5471	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	0,1382
Группа 2	7	0,14	0,38	0,0242	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 100. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Число припухших суставов

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	7,02	7,21		0,00	2,00	4,00	9,00	28,00	0,5058
Группа 2	161	6,23	7,56		0,00	2,00	3,00	7,00	29,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	3,87	5,96	<0,0001	0,00	1,00	2,00	4,00	28,00	0,8388
Группа 2	160	3,68	5,72	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	26,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	1,68	5,29	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	28,00	0,7107
Группа 2	161	1,45	3,40	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	24,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	1,42	4,49	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	28,00	0,6084
Группа 2	147	1,10	3,35	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	24,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	0,68	1,55	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	8,00	0,6763
Группа 2	129	0,53	1,87	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	0,47	1,46	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	8,00	0,8112
Группа 2	123	0,41	1,36	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	0,04	0,20	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2369
Группа 2	105	0,66	2,65	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,05	0,23	0,0010	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2844
Группа 2	89	0,22	0,69	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	0,07	0,26	0,0036	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,3967
Группа 2	55	0,55	2,16	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	14,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	0,57	1,65	0,0091	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,0648
Группа 2	37	0,05	0,23	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	0,67	1,63	0,1332	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1136
Группа 2	22	0,09	0,29	0,0017	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	0,20	0,45	0,1159	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,8793
Группа 2	12	0,17	0,39	0,0022	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	2,00	3,46	0,5253	0,00	0,00	0,00	3,00	6,00	0,1006
Группа 2	10	0,20	0,42	0,0056	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	6,00	8,49	0,7753	0,00	3,00	6,00	9,00	12,00	0,0846
Группа 2	7	0,71	0,76	0,0467	0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 101. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Число суставов с ограничением функции

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	8,17	8,69		0,00	3,00	5,00	10,00	47,00	0,6143
Группа 2	161	7,48	8,64		0,00	2,00	4,00	11,00	46,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	5,25	6,91	0,0002	0,00	1,00	4,00	5,00	29,00	0,5235
Группа 2	161	6,05	8,26	<0,0001	0,00	0,00	3,00	7,00	46,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	2,91	5,98	<0,0001	0,00	0,00	1,00	3,00	29,00	0,2581
Группа 2	161	4,22	7,73	<0,0001	0,00	0,00	1,00	4,00	46,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	2,23	6,34	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	29,00	0,1956
Группа 2	148	3,92	7,79	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,00	46,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	1,95	5,16	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	27,00	0,3648
Группа 2	129	3,05	6,82	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	2,24	6,56	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	30,00	0,6190
Группа 2	123	2,89	6,90	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	1,46	4,88	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	25,00	0,2755
Группа 2	105	3,18	7,62	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	2,00	5,70	0,0011	0,00	0,00	0,00	1,50	25,00	0,7370
Группа 2	89	2,56	6,77	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	46,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	2,20	6,41	0,0033	0,00	0,00	0,00	1,00	25,00	0,7423
Группа 2	55	2,95	8,06	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	46,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	2,29	6,64	0,0044	0,00	0,00	0,00	0,75	25,00	0,8146
Группа 2	36	2,92	9,09	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	46,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	0,33	0,82	0,1698	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,5216
Группа 2	22	2,09	6,52	0,0030	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	0,40	0,89	0,1992	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,5503
Группа 2	12	1,92	5,42	0,3454	0,00	0,00	0,00	1,00	19,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	0,67	1,15	0,4258	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00	0,6949
Группа 2	10	2,10	5,95	0,4540	0,00	0,00	0,00	0,75	19,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	1,00	1,41	0,5471	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	0,6938
Группа 2	7	3,14	7,01	0,8001	0,00	0,00	1,00	1,00	19,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 102. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Число суставов с активным артритом

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	8,23	8,63		0,00	3,00	5,00	11,00	46,00	0,6334
Группа 2	161	7,57	8,67		0,00	2,00	4,00	9,00	46,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	4,26	6,19	<0,0001	0,00	1,00	2,00	4,00	28,00	0,6918
Группа 2	161	3,88	6,17	<0,0001	0,00	0,00	2,00	4,00	30,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	51	1,49	4,16	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,50	27,00	0,5282
Группа 2	160	1,93	4,40	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	26,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	42	1,86	5,88	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	28,00	0,5897
Группа 2	148	1,43	4,03	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,25	26,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	0,76	1,62	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	8,00	0,8151
Группа 2	129	0,87	2,76	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	1,21	5,17	0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,4617
Группа 2	123	0,74	2,51	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	0,04	0,20	0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2302
Группа 2	104	1,13	4,62	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	33,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,05	0,23	0,0024	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2062
Группа 2	89	0,60	1,85	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	14	0,07	0,27	0,0071	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,2566
Группа 2	55	1,02	3,08	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	17,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	0,57	1,65	0,0130	0,00	0,00	0,00	0,00	6,00	0,2665
Группа 2	37	0,22	0,63	0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	0,67	1,63	0,1261	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	0,1532
Группа 2	22	0,14	0,35	0,0024	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 4 года										
Группа 1	4	0,50	1,00	0,1421	0,00	0,00	0,00	0,50	2,00	0,3343
Группа 2	12	0,17	0,39	0,0021	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	2,00	3,46	0,5211	0,00	0,00	0,00	3,00	6,00	0,1006
Группа 2	10	0,20	0,42	0,0040	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	6,00	8,49	0,7662	0,00	3,00	6,00	9,00	12,00	0,0846
Группа 2	7	0,71	0,76	0,0333	0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 103. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Длительность утренней скованности (мин)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	129,81	158,31		0,00	30,00	90,00	180,00	960,00	0,0148
Группа 2	161	84,16	100,36		0,00	15,00	60,00	120,00	420,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	22,08	46,57	<0,0001	0,00	0,00	0,00	15,00	180,00	0,1663
Группа 2	161	13,63	35,32	<0,0001	0,00	0,00	0,00	15,00	240,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	9,34	31,44	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	180,00	0,1901
Группа 2	161	4,57	19,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	180,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	3,14	18,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	0,4442
Группа 2	148	7,36	34,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	300,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	0,41	2,47	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	15,00	0,3606
Группа 2	129	1,28	5,63	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	3,53	20,58	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	0,1715
Группа 2	123	0,77	4,66	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	1,15	5,88	0,0007	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,7247
Группа 2	105	1,74	7,98	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	60,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,53	2,29	0,0063	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,5817
Группа 2	89	2,25	13,48	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	0,67	2,58	0,0247	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,2935
Группа 2	55	5,73	18,37	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	90,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	0,71	2,67	0,0326	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,9451
Группа 2	37	0,81	4,93	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	1,67	4,08	0,1138	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,0537
Группа 2	22	0,00	0,00	0,0008	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	2,00	4,47	0,1277	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,1246
Группа 2	12	0,00	0,00	0,0020	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	3,33	5,77	0,4556	0,00	0,00	0,00	5,00	10,00	0,0642
Группа 2	10	0,00	0,00	0,0002	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	7,50	10,61	0,5529	0,00	3,75	7,50	11,25	15,00	0,0524
Группа 2	7	0,00	0,00	0,0030	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 104. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом
СОЭ (мм/час, норма 2-15)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	30,60	22,37		2,00	12,00	27,00	46,00	90,00	0,3454
Группа 2	161	27,40	21,09		2,00	10,00	22,00	38,00	90,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	13,60	10,89	<0,0001	2,00	6,00	10,00	18,00	48,00	0,8509
Группа 2	161	13,25	12,24	<0,0001	2,00	5,00	10,00	19,00	64,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	8,00	5,39	<0,0001	2,00	4,00	6,00	10,00	27,00	0,1637
Группа 2	160	9,82	8,94	<0,0001	0,00	4,00	6,00	14,00	44,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	6,14	4,37	<0,0001	2,00	3,50	5,00	7,50	24,00	0,0712
Группа 2	148	8,91	9,72	<0,0001	2,00	3,00	6,00	10,00	73,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	5,38	3,30	<0,0001	2,00	3,00	5,00	7,00	14,00	0,0295
Группа 2	129	8,64	8,85	<0,0001	0,00	4,00	6,00	11,00	65,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	6,24	6,42	<0,0001	2,00	2,25	4,00	6,00	30,00	0,2151
Группа 2	123	7,89	6,96	<0,0001	2,00	3,00	6,00	9,50	39,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	5,23	2,80	<0,0001	2,00	3,00	5,00	6,75	12,00	0,0817
Группа 2	105	8,75	10,11	<0,0001	2,00	4,00	5,00	10,00	70,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	5,00	3,09	<0,0001	2,00	2,00	5,00	6,00	12,00	0,1394
Группа 2	89	8,25	9,37	<0,0001	2,00	3,00	5,00	10,00	58,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	4,80	1,52	0,0011	3,00	3,50	5,00	6,00	8,00	0,1097
Группа 2	55	10,89	14,46	<0,0001	2,00	4,00	6,00	10,00	75,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	7,07	5,51	0,0071	2,00	3,25	5,00	10,00	21,00	0,7978
Группа 2	37	7,68	8,07	<0,0001	2,00	4,00	5,00	7,00	37,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	8,33	10,82	0,1134	2,00	3,00	3,50	7,00	30,00	0,9943
Группа 2	22	8,36	8,65	<0,0001	2,00	3,25	5,00	10,25	37,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	11,20	14,87	0,2348	2,00	3,00	3,00	11,00	37,00	0,9166
Группа 2	12	10,58	8,99	0,0024	3,00	4,00	7,50	13,75	32,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	16,67	17,47	0,8147	2,00	7,00	12,00	24,00	36,00	0,4593
Группа 2	10	11,10	8,99	0,0044	2,00	3,75	8,00	16,00	30,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	14,00	5,66	0,7000	10,00	12,00	14,00	16,00	18,00	0,3250
Группа 2	7	8,29	6,90	0,0275	2,00	2,50	5,00	14,00	18,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 105. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом
СРБ (мг/л, норма 0-5)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	17,60	26,85		0,00	1,00	6,40	22,81	133,00	0,9442
Группа 2	161	17,94	31,43		0,00	1,00	5,20	17,54	166,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	5,32	14,67	<0,0001	0,00	0,00	0,00	4,50	100,00	0,5650
Группа 2	161	4,36	8,89	<0,0001	0,00	0,00	1,00	4,53	63,60	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	2,79	14,04	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	102,00	0,7201
Группа 2	161	3,55	12,96	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,27	134,94	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	2,07	8,48	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	53,00	0,6591
Группа 2	148	3,27	17,26	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,54	202,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	0,87	2,95	0,0003	0,00	0,00	0,00	0,00	13,51	0,4746
Группа 2	129	1,37	3,91	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,18	33,45	
Через 1 год										
Группа 1	34	1,64	5,67	0,0020	0,00	0,00	0,00	0,00	29,00	0,3478
Группа 2	123	1,02	2,45	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	15,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	1,03	4,70	0,0045	0,00	0,00	0,00	0,00	24,00	0,6525
Группа 2	105	1,71	7,32	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,00	72,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,74	2,05	0,0248	0,00	0,00	0,00	0,00	8,48	0,4328
Группа 2	89	2,01	6,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	38,80	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	1,32	3,26	0,0806	0,00	0,00	0,00	0,00	12,00	0,3410
Группа 2	55	5,15	15,32	0,0184	0,00	0,00	0,00	2,89	80,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	3,81	6,76	0,1241	0,00	0,00	0,00	4,21	22,00	0,0238
Группа 2	37	0,84	2,42	0,0009	0,00	0,00	0,00	0,00	12,25	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	3,02	7,39	0,5442	0,00	0,00	0,00	0,00	18,11	0,1739
Группа 2	22	0,79	1,34	0,0165	0,00	0,00	0,00	1,11	4,16	
Через 4 года										
Группа 1	5	4,28	8,87	0,7172	0,00	0,00	0,00	1,28	20,11	0,1092
Группа 2	12	0,12	0,40	0,0656	0,00	0,00	0,00	0,00	1,38	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	2,64	4,57	0,5190	0,00	0,00	0,00	3,96	7,92	0,0985
Группа 2	10	0,25	0,54	0,0076	0,00	0,00	0,00	0,00	1,38	
Через 5 лет										
Группа 1	2	2,93	4,14	0,5202	0,00	1,47	2,93	4,40	5,86	0,6820
Группа 2	7	1,66	3,63	0,1294	0,00	0,00	0,00	0,93	9,75	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 106. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	1,24	0,79		0,00	0,75	1,00	2,00	3,00	0,3420
Группа 2	160	1,12	0,82		0,00	0,50	1,00	1,75	3,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	0,53	0,57	<0,0001	0,00	0,13	0,25	0,75	2,50	0,5498
Группа 2	160	0,48	0,56	<0,0001	0,00	0,00	0,25	0,75	2,25	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	0,27	0,53	<0,0001	0,00	0,00	0,13	0,25	2,75	0,8843
Группа 2	161	0,26	0,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,50	2,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	0,17	0,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,88	0,6410
Группа 2	148	0,21	0,42	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,25	2,50	
Через 9 месяцев										
Группа 1	36	0,14	0,32	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,50	0,7686
Группа 2	129	0,15	0,32	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,25	1,50	
Через 1 год										
Группа 1	34	0,13	0,38	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,9646
Группа 2	123	0,13	0,29	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,50	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	0,05	0,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,1985
Группа 2	105	0,15	0,36	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,13	1,75	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,05	0,17	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,5260
Группа 2	88	0,09	0,25	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	0,05	0,13	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,3048
Группа 2	55	0,17	0,44	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	0,07	0,14	0,0003	0,00	0,00	0,00	0,09	0,50	0,8381
Группа 2	37	0,09	0,28	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	0,04	0,10	0,0268	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,8937
Группа 2	22	0,05	0,16	<0,0001	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	
Через 4 года										
Группа 1	5	0,05	0,11	0,0477	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	0,6949
Группа 2	12	0,03	0,08	0,0012	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	0,17	0,29	0,4045	0,00	0,00	0,00	0,25	0,50	0,2026
Группа 2	10	0,04	0,08	0,0027	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	
Через 5 лет										
Группа 1	2	0,13	0,18	0,5704	0,00	0,06	0,13	0,19	0,25	0,3454
Группа 2	7	0,04	0,09	0,0125	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 107. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	64,23	18,14		15,00	53,00	66,00	78,00	94,00	0,2373
Группа 2	161	60,67	19,20		10,00	50,00	60,00	72,00	100,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	30,45	18,07	<0,0001	0,00	20,00	30,00	40,00	81,00	0,2457
Группа 2	161	26,87	19,86	<0,0001	0,00	8,00	30,00	40,00	75,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	13,81	17,67	<0,0001	0,00	0,00	9,00	18,00	89,00	0,7659
Группа 2	161	14,58	15,74	<0,0001	0,00	0,00	10,00	27,00	68,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	43	10,14	14,64	<0,0001	0,00	0,00	4,00	12,00	57,00	0,5520
Группа 2	148	11,81	16,61	<0,0001	0,00	0,00	5,50	18,00	95,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	7,27	11,90	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,00	53,00	0,6738
Группа 2	129	8,17	11,32	<0,0001	0,00	0,00	5,00	11,00	50,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	7,53	16,03	<0,0001	0,00	0,00	0,00	8,75	87,00	0,9123
Группа 2	123	7,28	10,42	<0,0001	0,00	0,00	4,00	9,50	56,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	3,00	6,07	<0,0001	0,00	0,00	0,00	4,50	23,00	0,0332
Группа 2	105	8,35	12,29	<0,0001	0,00	0,00	5,00	12,00	67,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	3,53	5,68	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,00	18,00	0,1376
Группа 2	89	7,13	10,16	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,00	39,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	3,53	5,96	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,00	17,00	0,1784
Группа 2	55	9,42	16,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	11,50	76,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	4,57	8,97	<0,0001	0,00	0,00	0,00	5,25	30,00	0,6480
Группа 2	37	6,05	10,72	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,00	50,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	4,33	10,61	0,0108	0,00	0,00	0,00	0,00	26,00	0,9166
Группа 2	22	4,77	8,60	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,25	30,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	6,00	13,42	0,0322	0,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,9295
Группа 2	12	6,58	11,70	<0,0001	0,00	0,00	0,00	10,25	39,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	11,33	19,63	0,2868	0,00	0,00	0,00	17,00	34,00	0,5583
Группа 2	10	6,50	9,76	<0,0001	0,00	0,00	0,00	12,25	29,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	22,50	31,82	0,6762	0,00	11,25	22,50	33,75	45,00	0,3298
Группа 2	7	9,43	10,67	0,0012	0,00	0,00	10,00	13,50	29,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

Таблица 108. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом

Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	74,87	18,67		7,00	66,00	75,00	89,00	100,00	0,2414
Группа 2	161	71,25	19,66		6,00	61,00	73,00	87,00	100,00	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	37,17	19,82	<0,0001	0,00	27,00	36,00	49,00	88,00	0,0402
Группа 2	161	30,29	21,42	<0,0001	0,00	10,00	31,00	45,00	89,00	
Через 3 месяца										
Группа 1	53	16,55	21,09	<0,0001	0,00	0,00	11,00	21,00	97,00	0,8734
Группа 2	161	17,02	17,81	<0,0001	0,00	0,00	12,00	27,00	84,00	
Через 6 месяцев										
Группа 1	42	12,55	18,51	<0,0001	0,00	0,00	3,50	17,75	77,00	0,8452
Группа 2	148	13,15	17,32	<0,0001	0,00	0,00	6,00	21,00	100,00	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	9,35	15,00	<0,0001	0,00	0,00	2,00	12,00	69,00	0,8953
Группа 2	129	9,68	12,99	<0,0001	0,00	0,00	4,00	14,00	57,00	
Через 1 год										
Группа 1	34	8,38	17,40	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,00	92,00	0,8067
Группа 2	123	9,02	12,02	<0,0001	0,00	0,00	5,00	14,00	62,00	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	4,50	8,73	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,00	34,00	0,0664
Группа 2	105	9,89	14,16	<0,0001	0,00	0,00	4,00	15,00	71,00	
Через 2 года										
Группа 1	19	4,53	7,65	<0,0001	0,00	0,00	0,00	8,00	24,00	0,2164
Группа 2	89	8,02	11,71	<0,0001	0,00	0,00	3,00	11,00	44,00	
Через 2,5 года										
Группа 1	15	4,87	8,15	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,50	24,00	0,2425
Группа 2	55	10,84	19,06	<0,0001	0,00	0,00	3,00	12,50	90,00	
Через 3 года										
Группа 1	14	6,36	12,43	<0,0001	0,00	0,00	0,00	7,50	42,00	0,9190
Группа 2	37	6,73	11,30	<0,0001	0,00	0,00	0,00	9,00	53,00	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	5,67	13,88	0,0089	0,00	0,00	0,00	0,00	34,00	0,9727
Группа 2	22	5,50	9,47	<0,0001	0,00	0,00	0,00	8,75	36,00	
Через 4 года										
Группа 1	5	7,40	16,55	0,0312	0,00	0,00	0,00	0,00	37,00	0,8942
Группа 2	12	6,58	8,71	<0,0001	0,00	0,00	1,50	12,50	24,00	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	14,00	24,25	0,2852	0,00	0,00	0,00	21,00	42,00	0,5423
Группа 2	10	7,90	11,61	<0,0001	0,00	0,00	0,00	15,25	34,00	
Через 5 лет										
Группа 1	2	26,50	37,48	0,6886	0,00	13,25	26,50	39,75	53,00	0,3551
Группа 2	7	11,86	12,76	0,0007	0,00	0,00	15,00	17,00	34,00	

Группа 1 – ранний артрит; Группа 2 – поздний артрит

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

6.2.3. Оценка эффективности терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Весь период наблюдения эффективность адалимумаба при раннем и позднем артрите по критериям АКРпеди и критериям ремиссии C.Wallace была сопоставима.

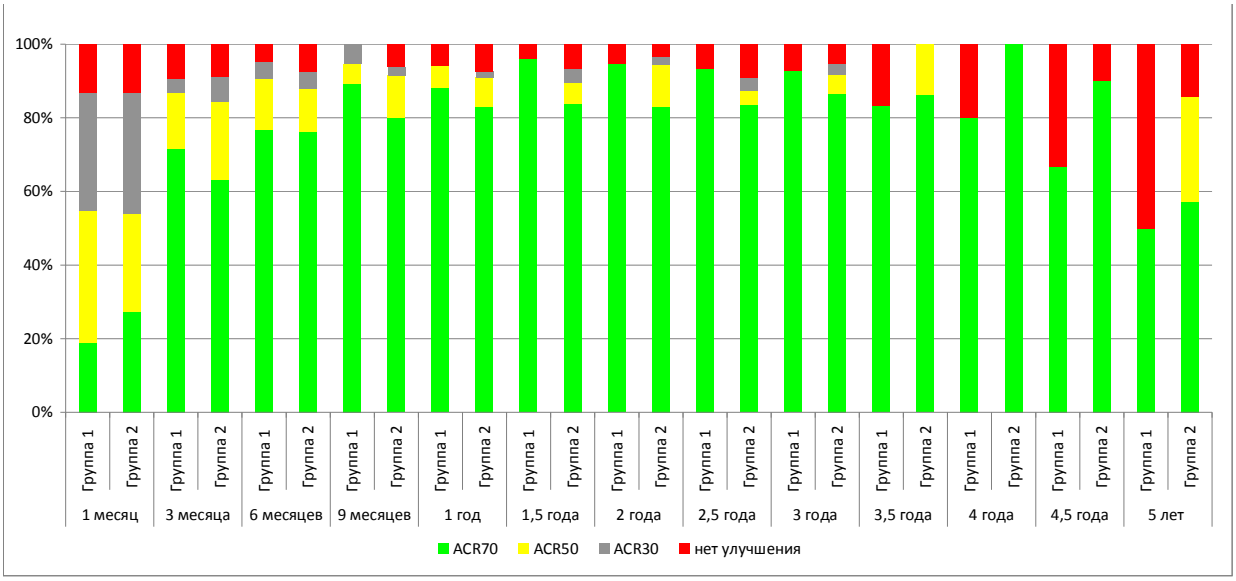
Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70% было зарегистрировано у 95/91/77% и 93/88/76% больных раним и поздним артритом, соответственно (p=0,9082) (рис. 18, табл. 109). Стадия неактивной болезни/ремиссия – у 19/43 (44%) и 63/148 (43%) пациентов обеих групп (p=0,8503).

Через 1 год критериям АКРпеди 30/50/70 соответствовали 94/94/88% и 93/91/83% пациентов в основной и группе сравнения, соответственно (p=0,8263), стадии неактивной болезни/ ремиссии – 19/34 (56%) и 55/123 (48%) больных ранним и поздним артритом (p=0,2483) (рис. 18,19, табл. 109).

Через 2 года критериям АКРпеди 30/50/70 отвечали 95/95/95% и 97/94/83% больных ранним и поздним артритом (p=0,3978); стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 12/19 (63%) и 44/89 (49%) пациентов обеих групп (p=0,2773) (рис. 18,19, табл. 109).

Через 3, 4 года и 5 лет стадия неактивной болезни/ремиссия была констатирована у 9/14 (64%) и 23/37 (62%) (p=0,8887), 3/5 и 7/12, 2/3 и 6/10 больных с ранним и поздним артритом, соответственно (рис. 19).

Рисунок 18. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом



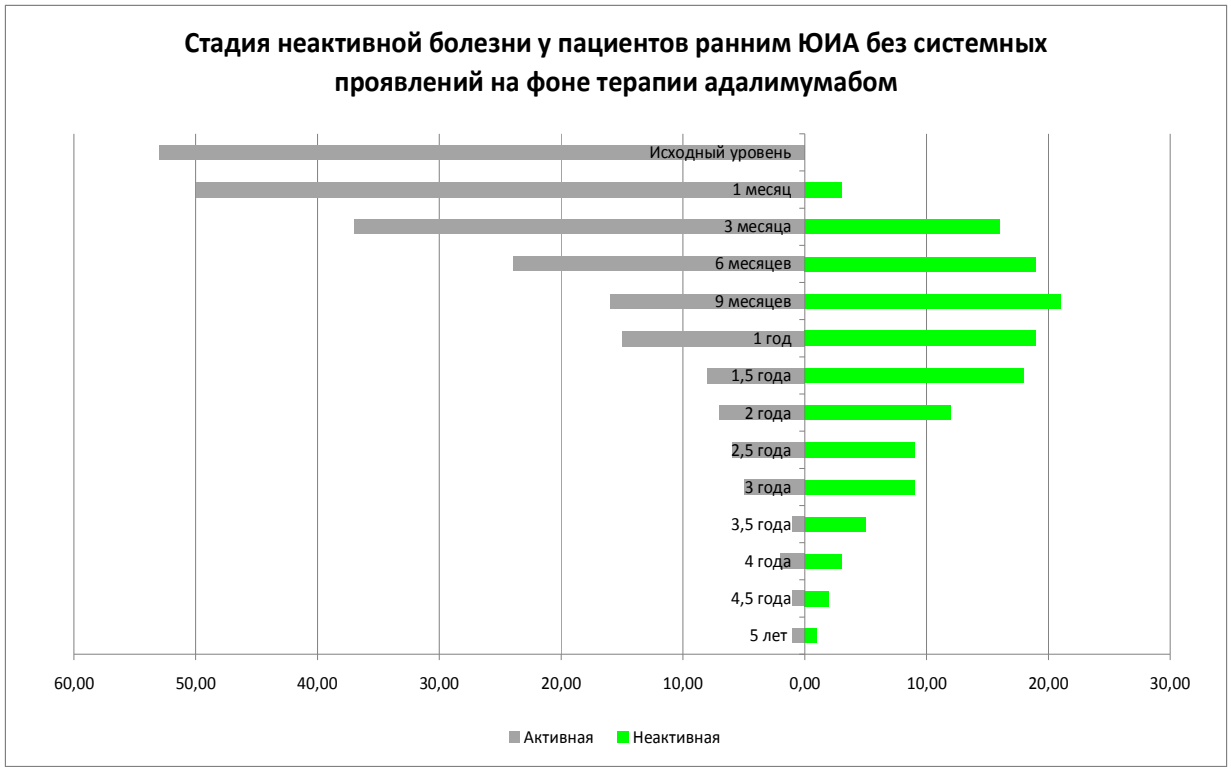
Группа 1 - длительность болезни до 2 лет; Группа 2 - длительность болезни более 2 лет

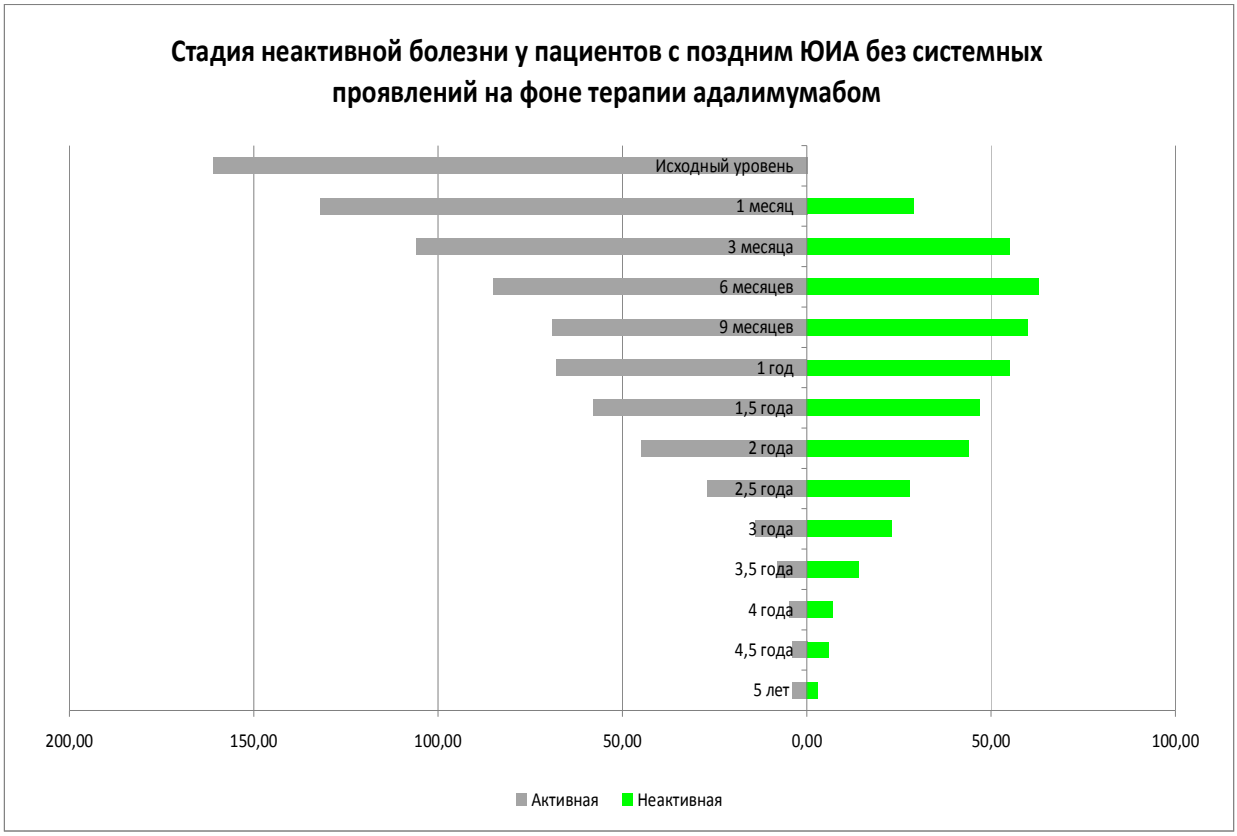
Таблица 109. Эффективность адалимумаба по критериям АКРпеди у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

		n	70	50	30	0	ND	p-value*
1 месяц	Группа 1	53	10	29	46	7	1	0,5143
	Группа 2	161	44	87	140	21	0	
3 месяца	Группа 1	53	38	46	48	5	1	0,6016
	Группа 2	160	101	135	146	14	1	
6 месяцев	Группа 1	43	33	39	41	2	11	0,9082
	Группа 2	148	113	130	137	11	13	
9 месяцев	Группа 1	37	33	35	37	0	17	0,2041
	Группа 2	129	103	118	121	8	32	
1 год	Группа 1	34	30	32	32	2	20	0,8263
	Группа 2	123	102	112	114	9	38	
1,5 года	Группа 1	26	25	25	25	1	28	0,3741
	Группа 2	105	88	94	98	7	56	
2 года	Группа 1	19	18	18	18	1	35	0,3978
	Группа 2	89	74	84	86	3	72	
2,5 года	Группа 1	15	14	14	14	1	39	0,7289
	Группа 2	55	46	48	50	5	106	
3 года	Группа 1	14	13	13	13	1	40	0,8361
	Группа 2	37	32	34	35	2	124	
3,5 года	Группа 1	6	5	5	5	1	48	
	Группа 2	22	19	22	22	0	139	
4 года	Группа 1	5	4	4	4	1	49	
	Группа 2	12	12	12	12	0	149	
4,5 года	Группа 1	3	2	2	2	1	51	
	Группа 2	10	9	9	9	1	151	
5 лет	Группа 1	2	1	1	1	1	52	
	Группа 2	7	4	6	6	1	154	

Хи-квадрат тест
Группа 1 - длительность болезни до 2 лет; Группа 2 - длительность болезни более 2 лет

Рисунок 19. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом.





6.2.4. Оценка эффективности терапии по индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений

До начала исследования по индексу JADAS71 группы достоверно не отличались друг от друга (20,5 (15,3;29,2); 19,1 (14,6;27,4), p=0,0141) (табл. 110, рис. 20).

Через 1 месяц активность болезни по индексу JADAS71 равнозначно снизилась в обеих группах (20,5 (15,3; 29,2); 8,3 (6,3;13,7), p<0,0001 до и через 1 мес в основной группе; 19,1 (14,6;27,4); 8,3 (1,7;14), p<0,0001 до и через 1 мес в группе сравнения, соответственно, p=0,3532) (табл. 110, рис.20).

В течение всего последующего периода наблюдения активность болезни по индексу JADAS71 продолжала снижаться и достоверно не отличалась при раннем и позднем артрите (табл. 110, рис. 20).

После 2-х лет терапии индекс JADAS71 был равен 0 и 0,5 в обеих группах, что свидетельствовало об отсутствии или минимальной активности болезни (p=0,1280) (табл. 110, рис. 20).

Рисунок 20. Эффективность лечения адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений по JADAS71 (указана стандартная ошибка среднего)

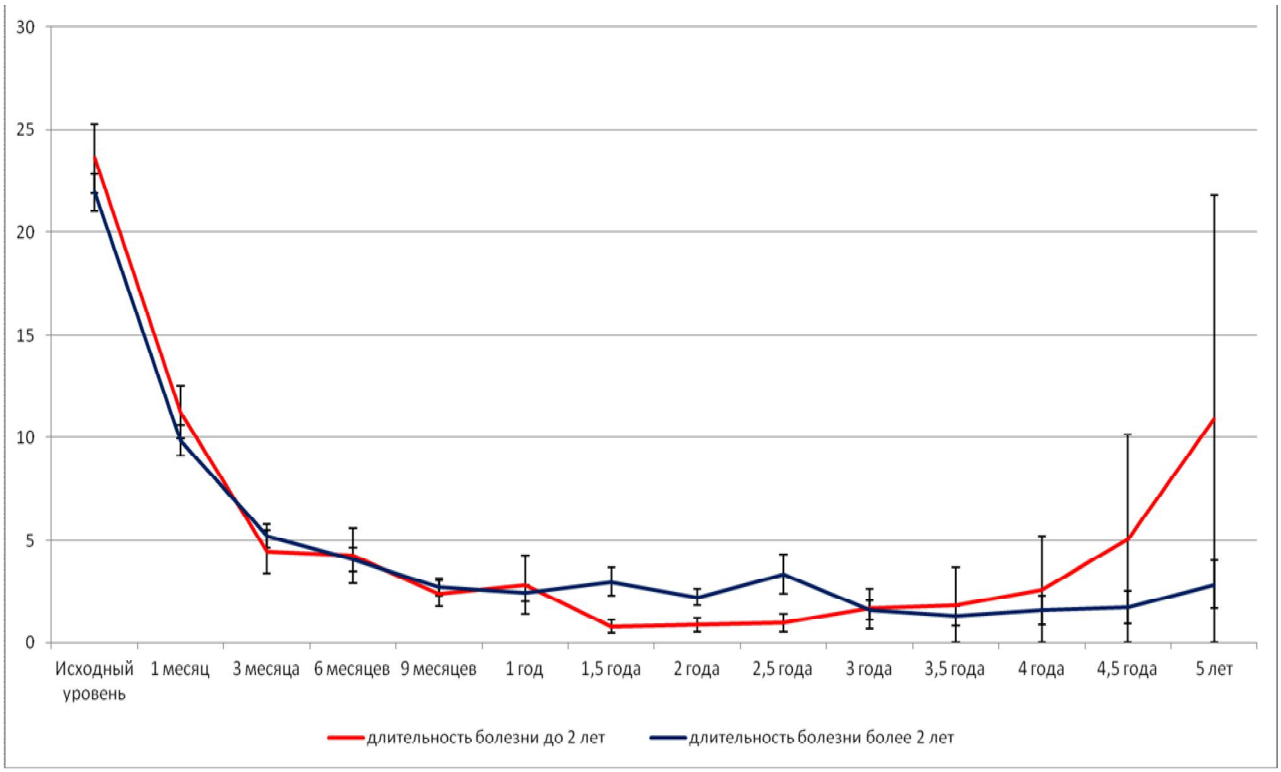


Таблица 110. Динамика активности болезни у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом по Индексу JADAS71

	n	Mean	SD	p-value*	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-value**
Исходный уровень										
Группа 1	53	23,61	12,29		3,10	15,30	20,50	29,20	71,90	0,3803
Группа 2	161	21,96	11,70		2,60	14,60	19,10	27,40	65,80	
Через 1 месяц										
Группа 1	53	11,25	9,43	<0,0001	0,00	6,30	8,30	13,70	44,20	0,3532
Группа 2	161	9,86	9,45	<0,0001	0,00	1,70	8,30	14,00	45,20	
Через 3 месяца										
Группа 1	51	4,45	7,38	<0,0001	0,00	0,00	2,10	5,55	40,80	0,5127
Группа 2	160	5,22	7,24	<0,0001	0,00	0,00	2,20	7,93	36,90	
Через 6 месяцев										
Группа 1	41	4,26	8,57	<0,0001	0,00	0,00	1,30	5,40	39,00	0,8720
Группа 2	148	4,05	7,03	<0,0001	0,00	0,00	1,30	4,80	37,90	
Через 9 месяцев										
Группа 1	37	2,42	3,98	<0,0001	0,00	0,00	0,20	3,50	14,30	0,7058
Группа 2	129	2,75	4,90	<0,0001	0,00	0,00	0,70	3,20	29,40	
Через 1 год										
Группа 1	34	2,84	8,39	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,03	48,30	0,6991
Группа 2	123	2,42	4,43	<0,0001	0,00	0,00	0,90	2,75	29,10	
Через 1,5 года										
Группа 1	26	0,79	1,60	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,15	6,00	0,1097
Группа 2	104	2,99	6,91	<0,0001	0,00	0,00	0,75	2,85	47,50	
Через 2 года										
Группа 1	19	0,86	1,45	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,40	4,40	0,1280
Группа 2	89	2,23	3,82	<0,0001	0,00	0,00	0,50	2,60	17,80	
Через 2,5 года										
Группа 1	14	0,97	1,60	0,0002	0,00	0,00	0,00	1,28	4,50	0,2230
Группа 2	55	3,34	7,12	<0,0001	0,00	0,00	0,50	2,85	36,80	
Через 3 года										
Группа 1	14	1,67	3,65	0,0005	0,00	0,00	0,00	1,88	13,30	0,9264
Группа 2	37	1,58	2,88	<0,0001	0,00	0,00	0,00	2,00	14,80	
Через 3,5 года										
Группа 1	6	1,83	4,49	0,0373	0,00	0,00	0,00	0,00	11,00	0,6705
Группа 2	22	1,28	2,22	<0,0001	0,00	0,00	0,00	1,53	7,60	
Через 4 года										
Группа 1	4	2,60	5,20	0,1102	0,00	0,00	0,00	2,60	10,40	0,5942
Группа 2	12	1,58	2,43	<0,0001	0,00	0,00	0,15	2,58	7,30	
Через 4,5 года										
Группа 1	3	5,07	8,78	0,4147	0,00	0,00	0,00	7,60	15,20	0,2749
Группа 2	10	1,74	2,55	<0,0001	0,00	0,00	0,00	3,50	7,30	
Через 5 лет										
Группа 1	2	10,90	15,41	0,7201	0,00	5,45	10,90	16,35	21,80	0,1656
Группа 2	7	2,84	3,09	0,0014	0,00	0,00	3,50	4,05	8,30	

Группа 1 - длительность болезни до 2 лет; Группа 2 - длительность болезни более 2 лет

* парный t-тест в сравнении с исходным уровнем

** непарный t-тест, сравнение между группами

6.2.5. Влияние терапии адалимумабом на фоновую терапию у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

До начала исследования преднизолон per os в дозе 0,37 (0,24;0,44) и 0,15 (0,05;0,27) получали 3/53 (6%) и 17/161 (11%) пациентов основной и группы сравнения, внутрисуставные инъекции ГК проводились 23/53 (43%) и 79/161 (49%), пульс-терапия метилпреднизолоном – 6/53 (11%) и 8/161 (4%) пациентам обеих групп. Через 1 год преднизолон для перорального приема был отменен 1/3 пациенту с ранним артритом, доза ГК для перорального приема снижена у 1/3 и 3/9 пациентов (0,2 (0,05;0,34) и 0,08 (0,05; 0,1) – до и через 1 год при раннем и позднем артрите, соответственно).

Внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном были прекращены всем детям.

6.2.6. Нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инъекция препарата.

Лечение адалимумабом переносилось хорошо у 57% и 59% больных ранним и поздним артритом. НЯ были зарегистрированы у 43% и 41% больных основной и группы сравнения, соответственно. Большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены адалимумаба у 11% и 4% пациентов.

Зарегистрированные нежелательные эффекты были разделены на 3 группы: инфузионные реакции на введение препарата, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития нежелательных явлений на фоне лечения адалимумабом была одинаковой в обеих группах (57; 41,1 на 100 пациенто-лет, соответственно).

Инъекционные реакции зарегистрированы у 2/54 (4%) и 4/161 (3%) пациентов основной и группы сравнения на разных сроках наблюдения (табл. 111). Частота инъекционных реакций составила 2,3 и 1,3 на 100 пациенто-лет.

Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести и достоверно чаще развивались у пациентов с ранним артритом (30,5 и 18,4 на 100 пациенто-лет). Инфекции ЛОР-органов перенесли 15/54 (28%) и 50/161 (31%) детей, инфекции дыхательных путей, включая острый бронхит и острую пневмонию – 7/54 (13%) и 10/161 (6%); тяжелую герпетическую инфекцию – 1/54 (2%) и 1/161 (0,6%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 111).

Вираж туберкулиновых проб был зарегистрирован у 3/54 (5,5%) и 5/161 (3%) больных с ранним и поздним артритом (3,4 и 1,6 на 100 пациенто-лет) (табл. 111). Все дети (n=8) были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест и квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Адалимумаб по причине виража туберкулиновых проб был отменен 1 ребенку с поздним артритом.

Туберкулез легких достоверно чаще развивался у пациентов с поздним артритом (1/54 (1,9%) и 4/161 (2,5%), 1,1 и 1,3 на 100 пациенто-лет) (табл. 111). Было зарегистрировано 5 случаев активного туберкулеза (у 1 и 4 больных ранним и поздним артритом): очаговый туберкулез легких – у 1 ребенка с поздним артритом (через 1 год 4 мес), диссеминированный туберкулез легких – у 1 пациента с ранним артритом (через 1 год 3 мес), диссеминированный туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфоузлов и плеврит – у 1 ребенка с поздним артритом (через 5 лет и 3 мес), инфильтративный туберкулез легких – у 2 детей с поздним артритом

(через 3 и 3,1 года лечения адалимумабом). Все дети с туберкулезом легких были госпитализированы в Институт Фтизиопульмонологии. Адалимумаб был отменен, назначены 5 противотуберкулезных препаратов. После окончания курса химиотерапии лечение адалимумабом не возобновлялось.

Таблица 111. Нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

	Основная группа Ранний артрит (n=54)	Группа сравнения Поздний артрит (n=161)
Пациенто-годы	88,42	313,9
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	50/57	129/41,1
Инъекционная реакция	2/2,3	4/1,3
Сильная боль в месте введения	12/13,6	50/15,9
Инфекции ЛОР-органов:	15/17,0	38/12,1
Инфекции дыхательных путей	7/7,9	10/3,2*
Герпетическая инфекция: *Herpes Zoster*	1/1,1	1/0,3
Туберкулезная инфекция:		
Вираж туберкулиновых проб	3/3,4	5/1,6
Туберкулез:	1/1,1*	4/1,3
Очаговый туберкулез легких	0	1/0,3
Диссеминированный туберкулез легких	1/1,1	1/0,3
Инфильтративный туберкулез легких	0	2/0,6
Нейтропения	1/1,1	3/0,9
Тромбоцитопения	1/1,1	0
Повышение аминотрансфераз	2/2,3	8/2,5
Перелом кости (травматические)	3/3,4	2/0,6*
Ушиб мягких тканей стопы	1/1,1	0
Носовые кровотечения	1/1,1	0

*p<0,001

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Зарегистрирована у 1/54 (1,9%) и 4/161 (2,5%) пациентов основной и группы сравнения (частота – 1,1 и 0,9 на 100 пациенто-лет) (табл. 111). У всех больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (n=5) пациентов был отменен метотрексат как фоновый препарат. Число

лейкоцитов после отмены метотрексата восстановилось, терапия адалимумабом была продолжена.

Тромбоцитопения. Отмечалась у 1 пациента с ранним артритом, получавшего адалимумаб в комбинации с метотрексатом. После отмены метотрексата число тромбоцитов восстановилось, и лечение адалимумабом было продолжено без НЯ.

Повышение аминотрансфераз. Наблюдалось у пациентов с ранним и поздним артритом с одинаковой частотой (2,3 и 2,5 на 100 пациенто-лет) (табл. 111). У всех пациентов лечение было продолжено после нормализации уровня аминотрансфераз.

Носовые кровотечения

Отмечались у 1 ребенка с ранним артритом, получавшего адалимумаб в комбинации с метотрексатом. После отмены метотрексата носовые кровотечения купировались.

Травмы

Ушиб мягких тканей стопы был зафиксирован у 1 ребенка с ранним артритом. Переломы костей развились у 3 и 2 детей из основной и группы сравнения. У всех детей причиной переломов костей была травма. У 3 пациентов отмечался стероидный остеопороз.

6.2.7. Выживаемость терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

В наше исследование были включены 54 и 161 пациентов с ранним и поздним артритом, лечившихся адалимумабом.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии адалимумабом в течение 5 лет. На протяжении всего срока наблюдения адалимумаб был отменен 13/54 (24%) и 41/161 (26%) пациентам основной и группы сравнения (табл. 112, 113, рис. 21); 39 и 113 детей с ранним и поздним артритом не достигли промежуточных точек.

Основные причины отмены адалимумаба у пациентов с ранним артритом включали: нежелательные явления (11%), организационные проблемы (5,5%), вторичную неэффективность (3,7%): у больных поздним артритом – организационные проблемы (7,5%), первичную неэффективность (7%) (табл. 112).

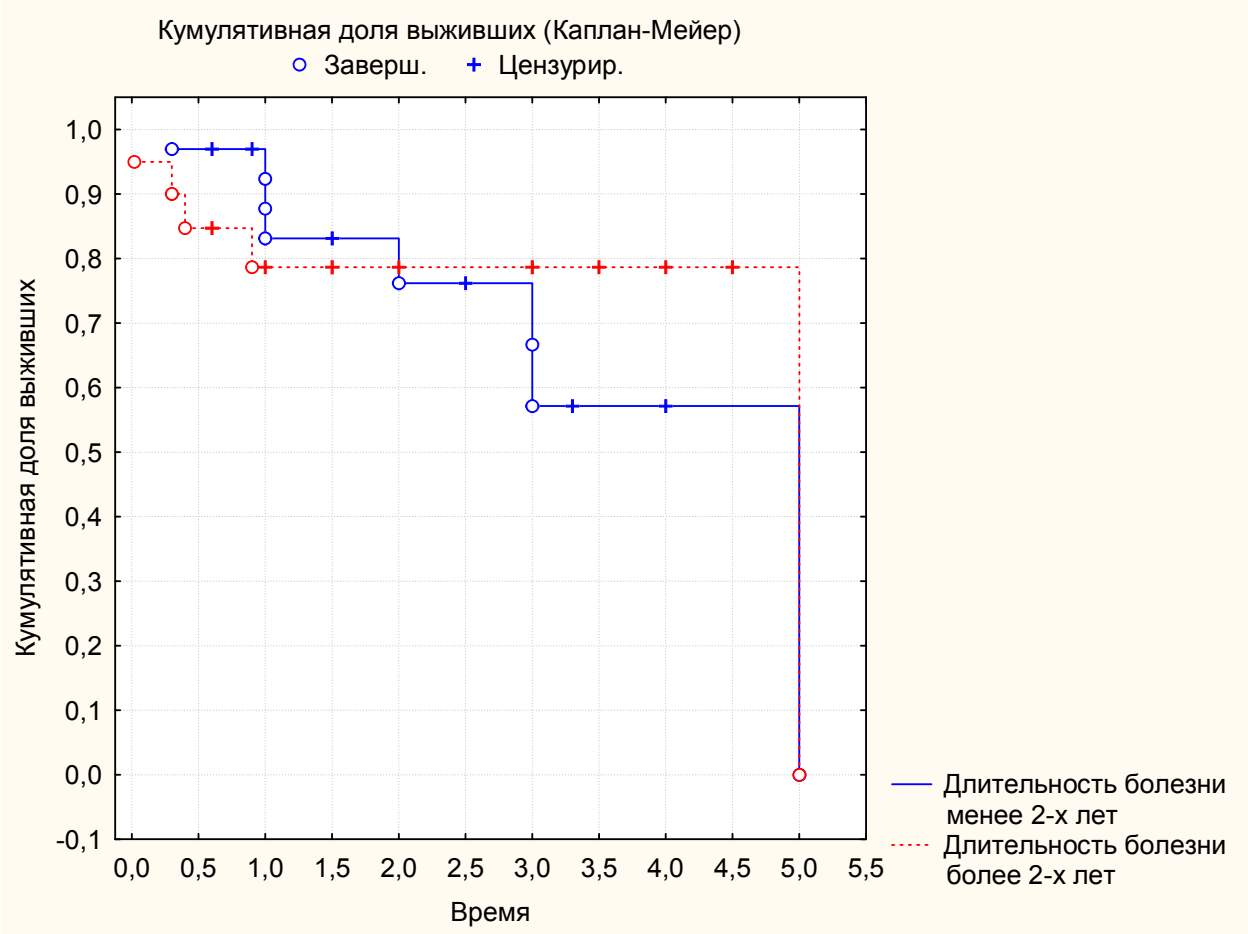
Таблица 112. Причины отмены адалимумаба у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений (n=215)

Причина отмены	Основная группа Ранний артрит (n=54)	Группа сравнения Поздний артрит (n=161)
Всего	13 (24%)	41 (25%)
Первичная неэффективность	1 (1,9%)	11 (7%)
Вторичная неэффективность	2 (3,7%)	6 (3,7%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (1,9%)	0
Нежелательные явления	6 (11%)	6 (4%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	0	4 (2,5%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование псориаза при ремиссии суставного синдрома)	0	1 (0,6%)
Организационные проблемы	3 (5,5%)	12 (7,5%)
Отказ родителей	0	1 (0,6%)

Таблица 113. Таблица времен жизни терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,02	33	20	5	1	1	3	96,7213	84,6154	100,0000	100,0000
0,57	27	16	10	3	3	1	86,3636	93,1034	96,7213	84,6154
1,13	14	12	2	5	0	0	100,0000	100,0000	83,5320	78,7798
1,68	12	7	2	1	1	0	90,9091	100,0000	83,5320	78,7798
2,23	9	6	1	0	0	0	100,0000	100,0000	75,9382	78,7798
2,79	8	6	4	2	2	0	66,6667	100,0000	75,9382	78,7798
3,34	2	4	0	1	0	0	100,0000	100,0000	50,6255	78,7798
3,89	2	3	1	1	0	0	100,0000	100,0000	50,6255	78,7798
4,45	1	2	0	1	0	0	100,0000	100,0000	50,6255	78,7798
5,00	1	1	0	0	1	1	0,0000	0,0000	50,6255	78,7798

Рисунок 21. Продолжительность терапии адалимумабом у пациентов с различной длительностью ЮИА.



Критерий Гехана-Вилкоксона p=0,52091

Крит. Кокса-Ментела p=0,87691

Лог-Рангов. Крит. p=0,87550

Кумулятивный эффект выживаемости терапии адалимумабом весь период наблюдения в двух группах не отличался (Лог-Ранговый Критерий p=0,87550, Критерий Гехана-Вилкоксона p=0,52091, F-Критерий Кокса p=0,87691) и составил: 96% и 84% – через 6 месяцев, 83% и 78% – через 1 год, 75% и 78% – через 2 года, 50% и 78% – 3 года и далее, соответственно (рис.21, табл. 113).

Заключение

Адалимумаб высоко эффективен как при раннем, так и при позднем ЮИА без системных проявлений, что делает перспективным его назначение у больных с длительно текущим заболеванием и выраженной функциональной недостаточностью.

Скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА не зависела от длительности заболевания на момент назначения препарата.

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ, сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 87% больных ранним и поздним ЮИА.

Глобальная эффективность адалимумаба по педиатрическим критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 и критериям стадии неактивной болезни C.Wallace при раннем и позднем ЮИА достоверно не отличалась весь период наблюдения

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 95/91/77% и 93/88/76%; стадия неактивной болезни/ремиссия – у 44% и 43% больных ранним и поздним артритом, соответственно; через 1 год – у 94/94/88% и 93/91/83% пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 56% и 48% у пациентов, соответственно. На протяжении всего последующего периода наблюдения эффект терапии в обеих группах больных сохранялся.

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно снизилась у пациентов с ранним и поздним артритом, уже через 1 месяц терапии ($p<0,0001$) и продолжала снижаться до минимального значения весь период наблюдения.

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (93% и 80%; 57 и 41,1 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (89% и 96% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения. Инфекционные НЯ достоверно чаще развивались у пациентов с ранним артритом (частота 30,5 и 18,4 на 100 пациенто-лет ($p<0,001$), туберкулез легких – у больных с поздним артритом (1/54 (1,9%) и 4/161 (2,5%) (частота 1,1 и 1,3 на 100 пациенто-лет).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии адалимумабом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим и составил: 96% и 84% - через 6 месяцев, 83% и 78% – через 1 год %, 75% и 78% – через 2 года, 50% и 78% – через 3 года. Основные причины отмены адалимумаба у пациентов с ранним артритом включали: нежелательные явления (11%), организационные проблемы (5,5%), вторичную неэффективность (3,7%): у больных поздним артритом – организационные проблемы (7,5%), первичную неэффективность (7%).

6.3. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним (длительностью менее 2 лет) и поздним (длительностью более 2 лет) ЮИА без системных проявлений

6.3.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находились 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них 137 (70%) девочек и 60 (30%) мальчиков в возрасте от 11 месяцев до 18 лет (медиана – 8(5;13) лет). В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. В основную группу было включено 98 детей с ранним артритом (длительностью менее двух лет), в группу сравнения – 99 детей с поздним артритом (длительностью более двух лет) (табл. 113).

Таблица 113. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом.

Показатель	Статистический	Основная	Группа	p**
Пол: мальчики	n (%)	31 (32%)	29 (29.3%)	0.7582
Пол: девочки	n (%)	67 (68%)	70 (70.7%)	0.7582
Возраст на момент включения в исследование, годы	MEAN (SD)	6.2 (4.5)	10.1 (3.9)	0.0966
	MEDIAN	4,1	9,9	
	MIN ... MAX	1.0 .. 17.7	2.9 .. 17.0	
	95% CI	5.3 .. 7.1	9.4 .. 10.9	
Возраст дебюта заболевания, годы	MEAN (SD)	5.1 (4.4)	4.3 (3.4)	0.5082
	MEDIAN	3.0	3.0	
	MIN ... MAX	0.7 .. 16.0	0.5 .. 13.0	
	95% CI	4.2 .. 6.0	3.6 .. 5.0	
Длительность болезни на момент включения в исследование, годы	MEAN (SD)	1.1 (0.6)	5.8 (2.9)	<.0001
	MEDIAN	1.0	5.0	
	MIN ... MAX	0.3 .. 2.0	2.1 .. 15.0	
	95% CI	1.0 .. 1.2	5.3 .. 6.4	

Средний возраст больных составил 6,2 (4,5) и 10,1 (3,9) лет, средняя длительность болезни 1,1 (0,6) и 5,8 (2,9)) лет у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 113).

У 88% и 86% больных обеих групп диагностированы олиго и полиартикулярный варианты ЮИА; у 12 и 14% – энтезитный артрит (табл. 114).

Таблица 114. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом.

Диагноз	Основная группа Ранний артрит (n=98)	Группа сравнения Поздний артрит (n=99)
Олигоартикулярный ЮИА	35 (36%)	52 (53%)
Полиартикулярный ЮИА	51 (52%)	33 (33%)
Энтезитный ЮИА	11 (12%)	14 (14%)

У большинства пациентов суставной синдром носил полиартрикулярный характер (число суставов с активным артритом составило 6.3 (7.4) и 10.9 (11.4) у пациентов основной и группы сравнения, соответственно) (табл. 115).

Наряду с высокой клинической активностью у всех больных, включенных в исследование, наблюдалось повышение лабораторных показателей: СОЭ (20 (22.3 .. 30.5); 23 (23.3 .. 32.2)) и сывороточной концентрации СРБ (5,3 (11.0 .. 22.8); 5,8 (13.5 .. 27.4)) в обеих группах, соответственно (табл. 115).

Активный суставной синдром у пациентов обеих групп сопровождался функциональной недостаточностью разной степени выраженности (индекс CHAQ 1,2 (1;1,4); 1,3 (1,2;1,5) в основной и группе сравнения, соответственно) (табл. 115).

Учитывая распространенность суставного синдрома и функциональную недостаточность пациенты или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое (70 (65.5 .. 73.3) и 65 (60.6 .. 68.5) баллов в основной и группе сравнения, соответственно). Оценка активности

болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (65 (60.2 .. 67.7); 60 (60.6 .. 68.5) баллов у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно) (табл. 115). Достоверной разницы между группами по этим показателям не было.

Таблица 115. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом

Группы	Статистический	Основная группа	Группа сравнения	p**
Число болезненных суставов	MEAN (SD)	5.7 (7.2)	9.9 (11.0)	0.0060
	MEDIAN	3.0	5.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 40.0	0.0 .. 53.0	
	95% CI	4.3 .. 7.2	7.7 .. 12.1	
Число припухших суставов	MEAN (SD)	5.9 (7.0)	8.8 (9.2)	0.0098
	MEDIAN	4.0	5.0	
	MIN ... MAX	1.0 .. 38.0	0.0 .. 44.0	
	95% CI	4.6 .. 7.3	7.0 .. 10.6	
Число суставов с ограничением функции	MEAN (SD)	6.3 (7.6)	10.9 (11.2)	0.0010
	MEDIAN	3,5	6	
	MIN ... MAX	0.0 .. 40.0	1.0 .. 54.0	
	95% CI	4.8 .. 7.9	8.7 .. 13.1	
Число суставов с активным артритом	MEAN (SD)	6.3 (7.4)	10.9 (11.4)	0.0008
	MEDIAN	4.0	6.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 40.0	1.0 .. 53.0	
	95% CI	4.8 .. 7.8	8.6 .. 13.1	
Длительность утренней скованности (мин)	MEAN (SD)	58.1 (73.8)	57.6 (73.7)	0.9577
	MEDIAN	40.0	30.0	
	MIN ... MAX	0.0 .. 360.0	0.0 .. 300.0	
	95% CI	43.3 .. 73.0	42.8 .. 72.3	
СОЭ (мм/час, норма 2-15)	MEAN (SD)	26.4 (20.6)	27.8 (22.2)	0.7173
	MEDIAN	20.0	23.0	
	MIN ... MAX	2.0 .. 90.0	2.0 .. 100.0	
	95% CI	22.3 .. 30.5	23.3 .. 32.2	

СРБ (мг/л, норма 0-5)	MEAN (SD)	16.9 (29.5)	20.4 (34.9)	0.6911
	MEDIAN	5,3	5,8	
	MIN ... MAX	0.0 .. 202.9	0.0 .. 162.5	
	95% CI	11.0 .. 22.8	13.5 .. 27.4	
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ (баллы)	MEAN (SD)	64.0 (18.7)	61.0 (21.8)	0.4047
	MEDIAN	65.0	60.0	
	MIN ... MAX	25.0 .. 100.0	8.0 .. 100.0	
	95% CI	60.2 .. 67.7	56.6 .. 65.3	
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ (баллы)	MEAN (SD)	69.4 (19.3)	64.6 (19.7)	0.0873
	MEDIAN	70.0	65.0	
	MIN ... MAX	20.0 .. 100.0	23.0 .. 100.0	
	95% CI	65.5 .. 73.3	60.6 .. 68.5	
Оценка функциональной способности с помощью вопросника CHAQ (баллы)	MEAN (SD)	1.2 (0.8)	1.3 (0.8)	0.3092
	95% CI	1.0 .. 1.4	1.2 .. 1.5	

Примечание: N – число наблюдений, Mean (SD) – среднее и стандартное отклонение), Median – медиана, MIN – MAX – минимальные и максимальные значения, 95% CI – 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы сравнения выполнено критерием Вилкоксона-Мэнна-Уитни для количественных показателей и критерием хи^2 – для качественных показателей

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначался по стандартной схеме: 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Всем детям проведено не менее 24-х инъекций этанерцепта. В течение 3 месяцев наблюдались 98 и 99, 6 месяцев – 86 и 90, 1 года – 74 и 72, 2-х лет – 50 и 53, 3-х лет – 24 и 30. Средняя длительность наблюдения составила 1,2 (1,0;1,5) и 3 (2,5;3,5) лет (минимальная – 3 мес, максимальная – 4,5 года). Из исследования было исключено 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентов. 3 пациента основной группы не достигли точки 6 месяцев, 12 и 15 – точки 1 год, 25 и 32 – точки 2 года, 37 и 64 больных основной и группы сравнения – точки 3 года.

Эффект терапии оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев от начала терапии, 1 год, далее 1 раз в год. Длительность наблюдения составила 3 года.

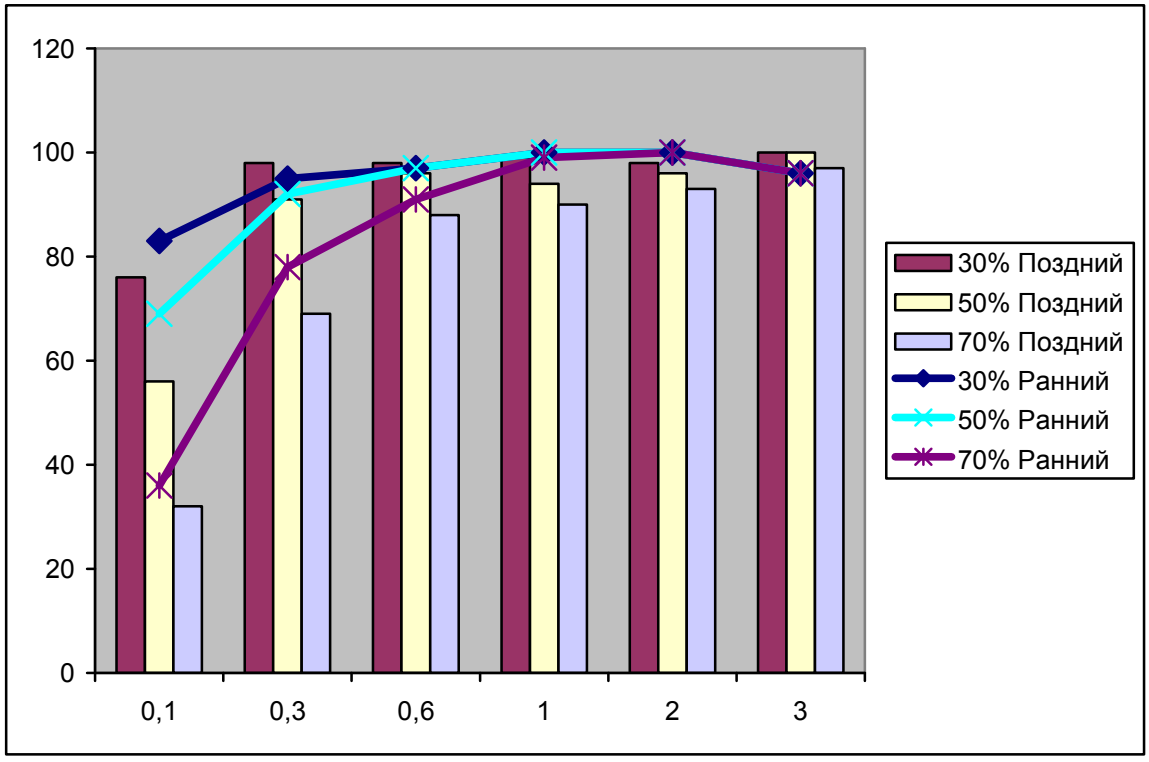
6.3.2. Оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Через 6 мес улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 97/97/91% и 98/96/88% больных раним и поздним артритом, соответственно, достоверной разницы между группами не было (p=0,5364) (рис. 22).

Через 1 год 30/50/70% улучшение было достигнуто у 100/100/99% и 99/94/92% пациентов основной и группы сравнения, соответственно (p=0,3189) (рис. 22).

Через 2 года критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали у 100/100/100% и 98/96/93% больных ранним и поздним артритом (p=0,3434) (рис. 22).

Рисунок 22. Улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом



По целевому показателю лечения – стадия неактивной болезни/ремиссия этанерцепт был эффективней при раннем ЮИА, чем при позднем в течение 2-х лет наблюдения.

По критериям C.Wallace через 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия констатировалась значимо чаще у пациентов с ранним артритом (33/84 (39%)), чем у больных поздним ЮИА (19/89 (21%), (p=0,0113)) (рис. 23, табл. 116).

Через 1 год стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) больных ранним и поздним артритом (p=0,0092) (рис. 23, табл. 116).

Через 2 года достоверная разница между группами сохранялась (36/48 (75%) и 22/50 (44%) пациентов обеих групп (p=0,0025)) (рис. 23, табл. 116).

Через 3 года стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 16/22 (73%) и 19/30 (63%) больных с ранним и поздним артритом, соответственно, и разница между группами впервые стала недостоверной (p=0,4901) (рис. 23, табл. 116).

Рисунок 23. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом

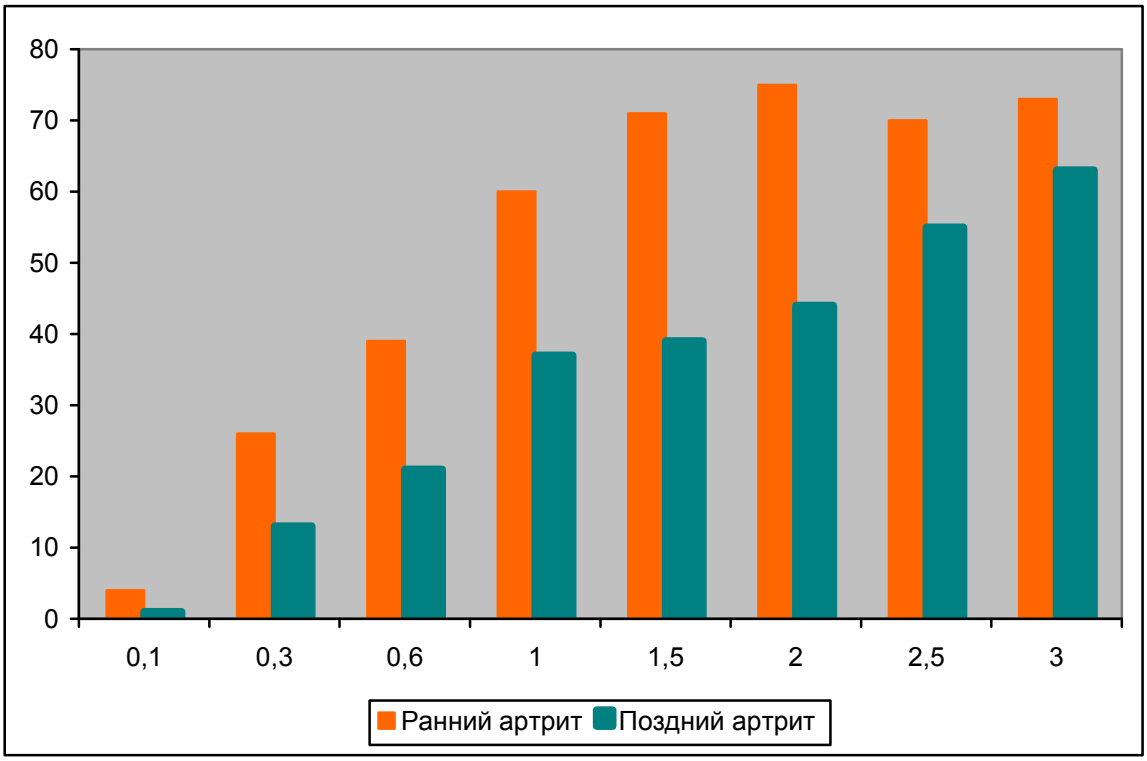


Таблица 116. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии C.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом

Статистический	Визит	Основная группа	Группа сравнения	p
% [n/N]	Фон	. % [./ 0]	. % [./ 0]	1.0000
	1 мес	4.1% [4/ 98]	1.0% [1/ 99]	0.1746
	3 мес	25.5% [25/ 98]	13.1% [13/ 99]	0.0292
	6 мес	39.5% [34/ 86]	21.1% [19/ 90]	0.0113
	9 мес	55.4% [41/ 74]	25.9% [20/ 77]	0.0004
	1 год	59,5% [44/ 74]	37.5% [27/ 72]	0.0092
	1,5 года	71.2% [42/ 59]	38.9% [23/ 59]	0.0009
	2 года	74.0% [37/ 50]	43.4% [23/ 53]	0.0025
	2,5 года	68.6% [24/ 35]	53.5% [23/ 43]	0.1965
	3 года	70.8% [17/ 24]	63.3% [19/ 30]	0.4901

	3,5 года	80.0% [4/5]	66.7% [10/ 15]	0.6268
	4 года	100.0% [2/ 2]	70.0% [7/ 10]	0.4903
	4,5 года	. % [./ 0]	100.0% [3/ 3]	0.4903

6.3.3. Оценка эффективности терапии этанерцептом по индексу JADAS71 у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Этанерцепт при раннем артрите был достоверно эффективней, чем при длительно текущем заболевании и по индексу JADAS71.

Через 1 месяц в обеих группах активность болезни по индексу JADAS71 значимо снизилась (20,7 (18,7 .. 22,7); 10,1 (8,2 .. 12,1), p<0,0001 до и через 1 мес в основной группе; 24,7 (22,0 .. 27,5); 12,4 (10,4 .. 14,5), p<0,0001 до и через 1 мес в группе сравнения, соответственно. У пациентов с ранним артритом активность болезни была достоверно ниже, чем у больных с поздним ЮИА (p=0,0405) (табл. 117).

Таблица 117. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом (MD (SD), [n], 95% CI)

Визит	Основная группа	Группа сравнения	p**
Фон	20.7 (9.8), [98], 18.7 .. 22.7	24.7 (13.7), [98], 22.0 .. 27.5	0.0904
1 мес	10.1 (9.5), [98], 8.2 .. 12.1	12.4 (10.4), [99], 10.4 .. 14.5	0.0405
3 мес	5.2 (7.3), [98], 3.7 .. 6.7	5.9 (7.5), [99], 4.4 .. 7.4	0.0837
6 мес	2.8 (4.7), [86], 1.8 .. 3.8	4.2 (6.5), [90], 2.8 .. 5.5	0.0788
9 мес	1.4 (2.5), [74], 0.8 .. 2.0	3.5 (6.4), [75], 2.0 .. 5.0	0.0028
1 год	1.2 (2.0), [74], 0.8 .. 1.7	3.7 (6.5), [72], 2.2 .. 5.3	0.0199
1,5 года	1.0 (1.5), [59], 0.6 .. 1.3	3.2 (5.5), [59], 1.8 .. 4.6	0.0007
2 года	1.1 (1.8), [50], 0.5 .. 1.6	3.4 (5.4), [53], 1.9 .. 4.9	0.0026
2,5 года	0.9 (1.4), [35], 0.5 .. 1.4	2.6 (3.5), [43], 1.5 .. 3.6	0.0112
3 года	1.3 (2.4), [24], 0.2 .. 2.3	2.0 (2.6), [30], 1.0 .. 3.0	0.1457
3,5 года	1.4 (2.3), [5], -1.5 .. 4.3	2.0 (2.6), [15], 0.6 .. 3.4	0.3688
4 года	2.6 (3.6), [2], -29.9 .. 35.0	1.3 (1.2), [10], 0.4 .. 2.2	0.9158
4,5 года	. (.), [0], ...	5.7 (6.5), [3], -10.4 .. 21.7	0.9158

Через 3 месяца индекс JADAS71 продолжал снижаться в обеих группах (20,7 (18,7 .. 22,7); 5.2 (3.7 .. 6.7), p<0,0001 до и через 3 мес в основной группе; 24,7

(22,0 .. 27,5); 5.9 (4.4 .. 7.4), p<0,0001 до и через 3 мес в группе сравнения, соответственно), достоверной разницы на этом сроке наблюдения получено не было (p=0,0837) (табл. 117).

Через 6 месяцев активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом был ниже, чем у больных с длительно текущим заболеванием, но эта разница был анне достоверной (2.8 (1.8 .. 3.8); 4.2 (2.8 .. 5.5), p<0,0001 в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,0788) (табл. 117).

Через 9 и 12 месяцев активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом значимо снизилась и стала достоверно ниже, чем у больных с поздним артритом (1.4 (0.8 .. 2.0); 3.5 (2.0 .. 5.0) через 9 мес (p=0.0028); 1.2 (0.8 .. 1.7); 3.7 (2.2 .. 5.3) через 1 год (p=0.0199) в основной и группе сравнения, соответственно). Достоверная разница между группами сохранялась в течение 2,5 лет наблюдения (p=0.0112) (табл. 117).

6.3.4. Влияние терапии этанерцептом на фоновую терапию у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 60/98 (61,2%) и 61/99 (61%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (p=0,9563).

Через месяц НПВП отменили 76/98 (78%) и 75/99 (75%), через 3 месяца – 90/98 (92%) и 89/99 (90%) больным основной и группы сравнения, соответственно.

Через 6 месяцев НПВП получали 2/86 (2,3%) и 4/90 (4,4%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

До начала лечения преднизолон per os в дозе 0,5 (0,3;0,8) получали 1/98 (1%) и 9/99 (9%) пациентов основной и группы сравнения, внутрисуставные инъекции ГК проводились 32/98 (33%) и 51/99 (52%), пульс-терапия метилпреднизолоном – 3/98 (3%) и 2/99 (2%) пациентам, соответственно. Через 1 год преднизолон для перорального приема был отменен 4/9 больным поздним артритом, 1 пациенту и 4/9 больных обеих групп доза преднизолона

снижена. За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном не проводились ни одному ребенку.

6.3.5. Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инфузия препарата.

Лечение этанерцептом хорошо переносилось 62% и 72% пациентами из обеих групп. Нежелательные явления были зарегистрированы у 38% и 28% больных ранним и поздним артритом, соответственно. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены препарата у 8% и 2% пациентов, соответственно.

Зарегистрированные нежелательные эффекты были разделены на 3 группы: инфузионные реакции на введение препарата, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития нежелательных явлений на фоне лечения этанерцептом была одинаковой в обеих группах (37,4; 36,3 на 100 пациенто-лет, соответственно).

Инъекционные реакции зарегистрированы чаще у пациентов с ранним артритом (6/98 (6%)), чем у больных с поздним ЮИА (2/99 (2%)). Частота инъекционных реакций составила 3,6 и 1,0 на 100 пациенто-лет ($p<0,05$) (табл. 118).

Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести. Частота инфекционных НЯ составила 27,8 и 30,6 на 100 пациенто-лет у больных ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 118).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 30/98 (31%) и 42/99 (42%) детей основной и группы сравнения. Острый бронхит достоверно чаще регистрировался у больных поздним артритом (3,1 на 100 пациенто-лет), а острая пневмония – у пациентов с ранним ЮИА (4,7 на 100 пациенто-лет). Герпетическая инфекция встречалась с одинаковой частотой (1,8 и 1,0 на 100 пациенто-лет).

Таблица 118. Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления	Основная группа Ранний артрит (n=98)	Группа сравнения Поздний артрит (n=99)
Пациенто-годы	168,85	192,6
Всего случаев, абс./ на 100 пациенто-лет	63/37,4	70/36,3
Инъекционные реакции	6/3,6	2/1,0*
Инфекции ЛОР-органов	30/17,8	42/21,8
Инфекции дыхательных путей: Острый бронхит Острая очаговая пневмония	 1/0,6* 8/4,7	 6/3,1 3/1,6*
Герпетическая инфекция: *Herpes Labials* *Herpes Zoster*	 1/0,6 2/1,2	 1/0,5 1/0,5
Туберкулезная инфекция: Вираж туберкулиновых проб Туберкулез легких или внутригрудных л/у	 3/1,8 1/0,6	 3/1,6 0
Острая кишечная инфекция	1/0,6	1/0,5
Коклюш	0	1/0,5
Мезаденит внутрибрюшных лимфоузлов	0	1/0,5
Гатродуоденит	0	1/0,5
Острый аппендицит	1/0,6	0
Фолликулярный кератоз	0	1/0,5
Нейтропения	3/1,8	1/0,5
Повышение аминотрансфераз	3/1,8	1/0,5
Развитие увеита de novo	3/1,8	5/2,3

**p<0,05*

Терапия этанерцептом одинаково влияла на восприимчивость детей к туберкулезной инфекции в обеих группах. Вираж туберкулиновых проб был отмечен у 3/98 (3%) и 1/99 (3%) больных с раним и поздним артритом (1,8 и 1,6 на 100 пациенто-лет). Развитие очагового туберкулеза отмечено у 1

пациента с ранним артритом, лечившегося этанерцептом в течение 3-х лет (табл. 118).

Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования детям с туберкулезной инфицированностью назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Этанерцепт не был отменен ни одному пациенту.

Больной с очагом Гона, который был выявлен через 3 года терапии этанерцептом, также был проконсультирован фтизиатром. Мальчику была назначена противотуберкулезная терапия 2-мя препаратами и получено одобрение продолжить терапию этанерцептом по прежней схеме. Лечение этанерцептом было продолжено.

Острый аппендицит

Диагностирован у 1 ребенка с ранним артритом. После оперативного вмешательства терапия была продолжена.

Фолликулярный кератоз

Диагностирован у 1 пациента с поздним артритом. Ребенок был консультирован дерматологом, назначено лечение. Противоревматическая терапия продолжена в полном объеме.

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Зарегистрирована у 3/98 (3%) и 1/99 (1%) пациентов основной и группы сравнения (частота – 1,8 и 0,5 на 100 пациенто-лет) (табл. 118). У всех больных отмечалась нейтропения средней тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл), ни у одного ребенка не было тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 в 1 мкл). У всех (n=4) пациентов после временной отмены этанерцепта число нейтрофилов восстановилось, терапия была продолжена в полном объеме.

Повышение аминотрансфераз. Наблюдалось у 3/98 (3%) и 1/99 (1%) пациентов основной и группы сравнения (1,8 и 0,5 на 100 пациенто-лет) (табл. 17). У 2 пациентов лечение было продолжено после нормализации

уровня аминотрансфераз, 2/4 больным из основной группы этанерцепт был отменен.

6.3.6. Выживаемость терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

В наше исследование были включены 98 и 99 пациентов с ранним и поздним артритом, лечившихся этанерцептом.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии этанерцептом в течение 4,5 лет. На протяжении всего срока наблюдения этанерцепт был отменен 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентам основной и группы сравнения (рис. 24, табл.119,120).

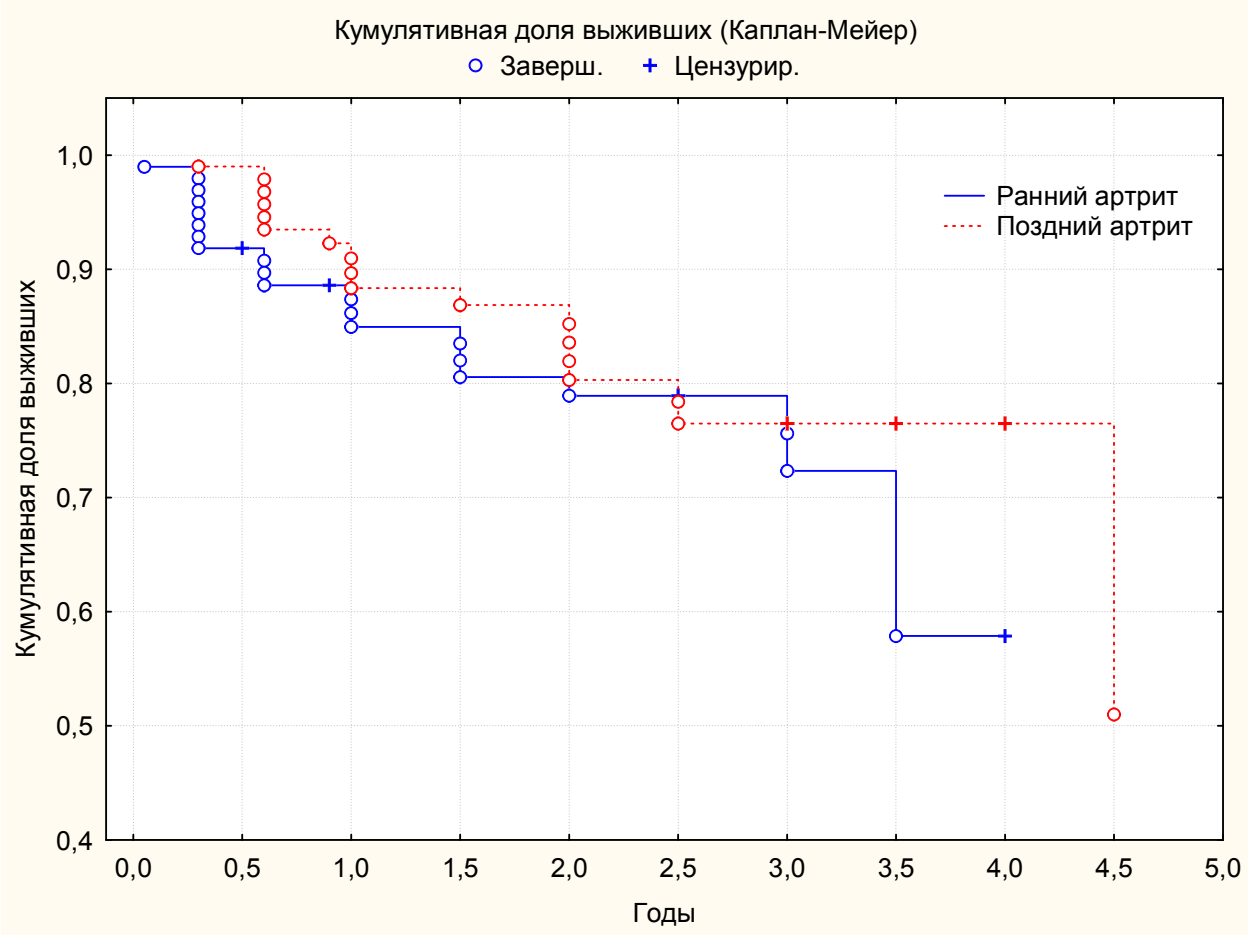
Основные причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним артритом включали нежелательные явления (8%) и парциальную неэффективность (5%), у больных поздним ЮИА – вторичную неэффективность (7%) (табл. 119).

Таблица 119. Причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Основная группа Ранний артрит (n=98)	Группа сравнения Поздний артрит (n=99)
Всего	21 (21%)	18 (18%)
Первичная неэффективность	3 (3%)	3 (3%)
Вторичная неэффективность	0	7 (7%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	2 (2%)	0
Нежелательные явления	8 (8%)	2 (2%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	5(5%)	3 (3%)
Организационные вопросы	2 (2%)	3 (3%)
Отказ родителей	1 (1%)	0

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 10/98 (10%) и 6/99 (6%), в течение первого года – 13/98 (13%) и 10/99 (10%), в течение второго года наблюдения – 4/98 (4%) и 5/99 (5%) больных ранним и поздним артритом (рис. 24, табл. 120).

Рисунок 24. Продолжительность терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений



Критерий Гехана-Вилкоксона p=0,35232, Крит. Кокса-Ментела p =0,36257

Лог-Рангов. Крит. p =0,36816

Таблица 120. Таблица времен жизни терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших этанерцепт (Группа 1) и этанерцепт с метотрексатом (Группа 2)

	В начале		Цензурировано		Выбывшие		Выжившие		Кумулятивный % выживших	
	Группа 1	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**	**Группа 1**	**Группа 2**
0,500	98	99	5	8	8	1	**91,6230**	**98,9474**	**100,0000**	**100,0000**
0,544	85	90	21	22	6	9	**91,9463**	**88,6076**	**91,6230**	**98,9474**
1,038	58	59	6	5	3	1	**94,5455**	**98,2301**	**84,2440**	**87,6749**
1,533	49	53	17	7	1	4	**97,5309**	**91,9192**	**79,6489**	**86,1231**
2,027	31	42	7	10	0	2	**100,0000**	**94,5946**	**77,6822**	**79,1637**
2,522	24	30	17	15	2	0	**87,0968**	**100,0000**	**77,6822**	**74,8846**
3,016	5	15	2	5	1	0	**75,0000**	**100,0000**	**67,6587**	**74,8846**
3,511	2	10	2	7	0	0	**100,0000**	**100,0000**	**50,7440**	**74,8846**
4,005	0	3	0	0	0	0	**0,0000**	**100,0000**	**50,7440**	**74,8846**

4,500	0	3	0	2	0	1	**0,0000**	**50,0000**	**0,0000**	**74,8846**

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим и составил: 91% и 98% – через 6 месяцев, 84% и 87% – через 1 год %, 77% и 79% – через 2 года, 67% и 74% – через 3 года (рис. 24, табл. 120).

Заключение.

Этанерцепт достоверно эффективней при раннем, чем при позднем ЮИА без системных проявлений.

Через месяц после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ, сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 100% и 44% больных ранним и поздним артритом.

Эффективность этанерцепта по критериям стадии неактивной болезни C.Wallace была достоверно выше при раннем, чем при позднем артрите в течение 2-х лет наблюдения.

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 97/97/91% и 98/96/88%, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 39% и 21% больных ранним и поздним артритом, соответственно; через 1 год – у 100/100/99% и 99/94/92% детей, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 60% и 37% у пациентов, соответственно. Через 2 года критериям стадии неактивной болезни и ремиссии соответствовали 36/48 (75%) и 22/50 (44%) пациентов обеих групп. Через 3 года стадия разница между группами впервые стала недостоверной (73% и 63%).

Этанерцепт был достоверно эффективней при раннем артрите и по индексу JADAS71. Через 9 и 12 месяцев активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом значимо снизилась и стала достоверно ниже, чем у больных с поздним артритом.

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (37,4; 36,3 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (92% и 98% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения.

Острая пневмония достоверно чаще регистрировалась у пациентов с ранним ЮИА (частота 4,7 и 1,6 на 100 пациенто-лет), острый бронхит – у больных поздним артритом (частота 0,6 и 3,1 на 100 пациенто-лет).

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим и составил: 91% и 98% – через 6 месяцев, 84% и 87% – через 1 год %, 77% и 79% – через 2 года, 67% и 74% – через 3 года.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 10/98 (10%) и 6/99 (6%), в течение первого года – 13/98 (13%) и 10/99 (10%), в течение второго года наблюдения – 4/98 (4%) и 5/99 (5%) больных ранним и поздним артритом.

Основные причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним артритом включали нежелательные явления (8%) и парциальную неэффективность (5%), у больных поздним ЮИА – вторичную неэффективность (7%).

ГЛАВА VII. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ» НА ВТОРОЙ ИНГИБИТОР ФНОα У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние второго ингибитора ФНОα на клинические и лабораторные показатели активности болезни, функциональную способность, состояние здоровья и самочувствие пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Оценить эффективность второго ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди).
3. Проанализировать частоту, сроки развития и длительность ремиссии ЮИА без системных проявлений на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα.
4. Оценить выживаемость и безопасность терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
5. Провести сравнительный анализ эффективности, выживаемости и безопасности первого и второго ингибитора ФНОα у больных ЮИА без системных проявлений.

7.1. Клиническая характеристика больных

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблицах 51 и 52.

В исследование было включено 119 пациентов с ЮИА без системных проявлений, ранее получавших первый ингибитор ФНОα. Все пациенты соответствовали критериям включения и не отвечали ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

— пациенты в возрасте до 18 лет;

— подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая «активное» хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание;
— наличие >1 опухшего сустава и/или >1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес; или наличие активного увеита;
— лечение первым ингибитором ФНОα;
— лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения;
— отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов – реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки);
— отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования:

— любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
— текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
— неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
— нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;

— социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
— неспособность пациента или его родителей воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

В исследование было включено 119 пациентов с ЮИА без системных проявлений (73 девочек и 46 мальчиков) в возрасте от 2 до 17 лет (Me (25%;75%) 11 (7;14)). Длительность болезни составила 5 (3;8) лет (от 5 месяцев до 14,6 лет). Диагноз устанавливался на основании классификации ювенильных артритов, предложенной ILAR (см. материалы и методы).

Таблица 121. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

Показатель	Значение (n=119)
Девочки (абс.) Мальчики (абс.)	73 46
Возраст, годы Me (25;75)	11 (7;14)
Длительность заболевания, годы Me (25;75)	5 (3;8)
Возраст дебюта заболевания (годы) Me; (25;75)	4 (1,7;7)

Анализ течения заболевания показал, что 77/119 (64,7%) детей заболели в возрасте от 1 года до 5 лет; 23/119 (19,3%) – от 5 до 10 лет, 19/119 (16%) – от 10-ти до 14 лет.

У 56/119 (47,1%) пациентов был диагностирован полиартикулярный, у 26/119 (21,8%) – олигоартикулярный ЮИА, у 31/119 (26,1%) – артрит, ассоциированный с энтезитом, у 4/119 (3,3%) – псориатический артрит, у 2/119 (1,7%) – ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный. У 39/119 (33%) пациентов артрит сочетался с увеитом.

На момент начала терапии у 54/119 (45%) детей выявлялся полиартрит; у 58/119 (49%) – олигоартрит (число суставов с активным артритом 4 (2;10)); у 7/119 (6%) – увеит без активного артрита (табл.2).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 86/119 (72%), сывороточной концентрации СРБ – у 68/119 (57%) пациентов (табл. 122).

Таблица 122. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование до начала лечения вторым ингибитором ФНОα

Показатель Mean (SD); Median (25%;75%) [min; max]	Значение (n=119)
Диагноз N(%): Олигоартикулярный ЮИА Полиартикулярный ЮИА Энтезитный ЮИА Псориатический ЮИА Полиартикулярный ЮИА, серопозитивный	 26 (21,8%) 56 (47,1%) 31 (26,1%) 4 (3,3%) 2 (1,7%)
Увеит	39 (33%)
Число болезненных суставов	7,3 (7,9); 4 (2;10) [0;35]
Число припухших суставов	6,1 (6,6); 4 (2;7) [0;30]
Число суставов с нарушением функции	7,9 (8,5); 4 (2;11) [0;37]
Число суставов с активным артритом	7,6 (7,9); 4 (2;10) [0;35]
Длительность утренней скованности (мин.)	84,8 (99,8); 60 (15;120) [0;420]
СОЭ, мм/ч (норма до 15 мм/ч)	32,3 (21); 27 (14;43) [2;100]
СРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	21 (31,8); 7,56 (1,78;23,1) [0;166]
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия (по ВАШ), баллы	71 (20,1); 71 (59;86) [6;100]
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	62 (19,3); 63 (53;78) [8;100]
Функциональная способность по CHAQ, баллы	1,23 (0,8); 1,25 (0,5;1,75) [0;3]
Индекс JADAS71	19,5 (14,9;28)

Общее самочувствие пациентом или его родителем расценивалось как плохое (71 (59;86) балл). По оценке врача активность болезни соответствовала

средней и высокой степени (63 (53;78) балла). Необходимо отметить, что пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (табл. 122).

Высокая активность заболевания отмечалась и по индексу JADAS71 (19,5 (14,9;28)) (табл. 122).

Характеристика предшествующей терапии ингибиторами ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений до «переключения» на второй препарат

Все пациенты до настоящего исследования получали 1 ингибитор ФНОα: 105/119 (88%) – химерные моноклональные антитела к ФНОа (инфликсимаб), 11/119 (9%) – растворимые рецепторы к ФНОа (этанерцепт), 3/119 (3%) – рекомбинантные моноклональные антитела к ФНОа (адалимумаб) (табл. 123).

Причины отмены первого ингибитора ФНОα:

- инфликсимаба: первичная и вторичная неэффективность – у 7/105 (6,7%) и 57/105 (54,3%), соответственно, нежелательные явления – у 12/105 (11,4%), организационные причины – у 3/105 (2,8%), обострение увеита – у 7/105 (6,7%) больных. Длительная ремиссия заболевания была констатирована у 19/105 (18,1%) пациентов, однако в среднем через 1 год (Me 0,65 (0,5;1,25)) у всех пациентов отмечено развитие обострения заболевания, что послужило основанием для включения в настоящее исследование.
- этанерцепта: первичная и вторичная неэффективность – у 1/11 (9%) и 2/11 (18%), соответственно, обострение увеита – у 6/11 (55%), нежелательные явления – у 2/11 (18%) детей.
- адалимумаба: первичная неэффективность – у 1, нежелательные явления – у 1, организационные проблемы – у 1 ребенка.

Таблица 123. Предшествующая терапия ингибиторами ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений до назначения второго ингибитора ФНОα

Препарат	Число больных n=119	Доза
Инфликсимаб, n (%)	105 (88%)	3-6 мг/кг/введение
Этанерцепт, n (%)	11 (9%)	0,8 мг/кг/нед
Адалимумаб, n (%)	3 (3%)	40 мг/1 раз в 2 нед

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в таблице 124. Второй ингибитор ФНОα назначался на фоне лечения иммунодепрессантами у 108/119 (90,8%) пациентов: метотрексата – у 98/119 (82,4%), комбинации метотрексата с циклоспорином – у 1/119 (0,8%), циклоспорина – у 4/119 (3,4%), сульфасалазина – у 5/119 (4,2%) больных. Преднизолон per os получали 12/119 (10%) пациентов.

Таблица 124. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент назначения второго ингибитора ФНОα

Препарат	Значение n=119
Преднизолон для перорального приема, Доза препарата (мг/кг/сут) Me (25%;75%)	 12 (10%) 0,14 (0,05;0,3)
Нестероидные противовоспалительные препараты	76 (64%)
Метотрексат Доза препарата (мг/м^2/нед)	98 (82,4%) 15 (15;20)
Циклоспорин Доза препарата (мг/кг/сут)	4 (3,4%) 4 (4;4,5)
Метотрексат+циклоспорин	1 (0,8%)
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	5 (4,2%) 34 (33;38)
Монотерапия ГИБП	11 (9,2%)

Схема введения второго ингибитора ФНОα и длительность наблюдения пациентов с ЮИА без системных проявлений

Эффективность второго ингибитора ФНОα оценивалась независимо от препарата; 81/119 (68%%) пациентов в качестве второго препарата получали адалимумаб, 38/119 (32%) – этанерцепт.

Адалимумаб вводился в дозе 40 мг (1 шприц, независимо от веса и возраста ребенка) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота или наружной поверхности руки, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения.

Этанерцепт назначался по стандартной схеме: 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями в виде подкожных инъекций. Во время всего исследования доза корригировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

В течение 3 месяцев наблюдались 119 пациентов, 6 месяцев – 111/119 (93%) детей, 9 месяцев – 95/119 (79,8%), 1 года – 91/119 (76,5%), 1,5 лет – 72/119 (60,5%), 2-х лет – 65/119 (54,6%), 2,5 лет – 49/119 (41%), 3-х лет – 36/119 (30%), 3,5 лет – 26/119 (21,8%), 4-х лет – 18/119 (15,1%), 4,5 лет – 10/119 (8,4%) больных. Средняя длительность наблюдения составила 1,5 (1,2;1,9) года (мин – 3 мес, макс – 5 лет). Из исследования было исключено 34/119 (28,6%) пациентов; 4/119 (3,4%) пациента не достигли срока наблюдения 6 месяцев, 14/119 (11,8%) – срока наблюдения 1 год, 33/119 (27,7%) – 2 года, 52/119 (43,7%) – 3 года, 67/119 (56%) – 4 года.

Эффект терапии оценивался по стандартным показателям (см. главу «Материалы и методы исследования») через 1,3,6,9 месяцев, 1 год, далее 1 раз в год.

7.2. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНО*α* у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 месяц

Через месяц после первой инъекции препарата число болезных суставов уменьшилось в 5 раз, число припухших и суставов с активным артритом – в 2 раза, число суставов с нарушением функции – в 1,3 раза (0 (0;1) и 4 (2;7), $p<0,0001$; 2 (0;4) и 4 (1;6), $p<0,0001$; 2 (0;4) и 4 (2;7), $p<0,0001$; 3 (0,25;7) и 6 (3;9), $p<0,00001$). Длительность утренней скованности сократилась в 6 раз (M (SD) 95,47 (118,64) и 15,72 (38,47) – фон и через 1 месяц, соответственно,

p<0,0001) (табл. 7). Боль в суставах полностью купировалась у 88/119 (74%) больных, суставы с активным артритом не определялись у 35/119 (29,4%), движения в суставах восстановились у 25/119 (21%) пациентов.

Наряду со снижением клинической активности болезни достоверно снизились и лабораторные показатели – СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (СОЭ Me (25%;75%): 27 (14;43); 10 (5;18,75), p<0,0001; СРБ 7,56 (1,78;23,1) и 4,60 (10,58), p<0,0001 – до и через 1 мес терапии) и стали соответствовать референтным значениям у 83/119 (69%) и 88/119 (74%) больных, соответственно.

Динамика функциональной способности пациентов по вопроснику CHAQ на фоне применения второго ингибитора ФНОα также была значимой. До включения в исследование выраженная функциональная недостаточность была зарегистрирована у 40/119 (34%), умеренная – у 44/119 (37%), минимальная – у 22/119 (19%) больных; индекс CHAQ составил 1 (0,5;1,75).

Через 1 месяц после первой инъекции второго ингибитора ФНОα индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ достоверно снизился по сравнению с фоновым значением (1 (0,5;1,75); 0,25 (0;0,75), p<0,001, соответственно).

Через месяц терапии выраженная функциональная недостаточность отмечалась у 10/119 (8%), умеренная – у 64/119 (54%), минимальная – у 13/119 (11%) пациентов, функциональная способность восстановилась у 32/119 (27%) больных.

Аналогичная закономерность наблюдалась и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ. Самочувствие детей через 1 месяц лечения вторым ингибитором ФНОα значимо улучшилось (Me (25%;75%): 73 (63;87,75) и 33 (12;48)), а активность болезни по мнению врача (по ВАШ) достоверно снизилась (60,5 (50;73,75) и 30 (9;40) до и через 1 мес, соответственно).

7.3. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 3 месяца

Через 3 месяца клинические показатели активности заболевания на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα продолжали улучшаться. Медианы числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стали равны 0 (Me (25%;75%): 0 (0;1), 0 (0;2), 0 (0;2), соответственно). Число суставов с нарушением функции сократилось в 3 раза. Утренняя скованность купировалась у 107/119 (89,9%), суставной синдром – у 74/119 (62%) пациентов. У 28/119 (23,5%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита, у 17/119 (14,5%) сохранялся полиартрит. Объем движений в суставах восстановился у 50/119 (42%) больных.

Лабораторные параметры также продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 95/119 (79,8%) и у 110/119 (92%) пациентов, соответственно. А медианы стали соответствовать референтным значениям (СОЭ 10 (5;19,4); СРБ 4,80 (10,58)).

Функциональная способность полностью восстановилась у 72/119 (60,5%) пациентов, выраженная функциональная недостаточность регистрировалась у 6/119 (5%), умеренная или минимальная – у 12/119 (10%) и 29/119 (24%) больных, соответственно. Медиана индекса функциональной недостаточности стала равна 0 (1 (0,5;1,75) и 0 (0;0,25) до и через 3 мес терапии, $p<0,0001$).

Активность болезни по ВАШ по мнению врача еще более значимо снизилась (60,5 (50;73,75) и 9,5 (0;23,75) – до и через 3 месяца, $p<0,0001$) и не превышала 5 баллов у 46/119 (38,7%) больных; а состояние здоровья по мнению пациента или его родителя по ВАШ значительно улучшилось (73 (63;87,75) и 12 (0;27) – до и через 3 мес, $p<0,0001$).

7.4. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6 месяцев

Через 6 мес эффективность второго ингибитора ФНОα оценивалась у 111/119 (93%) детей. Из исследования на этом сроке были исключены 4/119 (3,4%) пациентов (причины см. раздел «Выживаемость терапии»). 4/119 (3,4%) пациента не достигли срока наблюдения 6 месяцев.

Медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции соответствовала 0.

Суставной синдром купировался у 84/111 (75,7%) пациентов, утренняя скованность – у 103/111 (92%), объем движений полностью восстановился у 59/111 (53%) больных.

Лабораторные показатели нормализовались у 95/111 (85,6%) детей, лечившихся вторым ингибитором ФНОα.

Медианы показателей СОЭ и СРБ соответствовали референтным значениям (6 (3;10) и 0 (0;1,195)).

Полная функциональная активность по вопроснику CHAQ регистрировалась у 79/111 (71%), минимальная функциональная недостаточность – у 23/111 (21%), умеренная – у 5/111 (4,5%), выраженная – у 4/111 (3,5%) пациентов.

Медиана индекса CHAQ соответствовала 0 (1 (0,5;1,75) до и 0 (0;0,25) через 6 мес, $p<0,0001$).

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться (60,5 (50;73,75); 5 (0;18) до и через 6 мес, $p<0,0001$); общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей улучшаться (73 (63;87,75); 6 (0;20,5) – до и через 6 мес, $p<0,0001$).

7.5. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 год

В течение года наблюдались 91/119 (76,5%) детей. Из исследования были исключены 11/111 (9,9%) пациентов (причины см. раздел «Выживаемость терапии»); 14/119 (11,8%) не достигли срока наблюдения 1 год.

Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 73/91 (80%); полный объем движений в суставах – у 56/91 (61,5%) пациентов. У 13/91 (14%) больных суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 5/91 (6%) – полиартрита.

Лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 79/91 (87%) и 86/91 (94,5%) пациентов. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 12/91 (13%) больных, сывороточной концентрации СРБ – у 5/91 (5,5%) больных, включенных в исследование.

Индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у 64/91 (70%) пациентов был равен 0 (Me 0 (0;0,125)). У 3/91 (3,2%) больных этот показатель был выше 1.

Активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться (60,5 (50;73,75); 3,5 (0;10,75) балла до и через 1 год, $p<0,0001$); общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей – улучшаться (73 (63;87,75); 4 (0;13) балла – до и через 1 год, $p<0,0001$).

7.7. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 2 года

Через 2 года в исследовании остались 65/119 (54,6%) больных. Из исследования были исключены 6/91 (6,6%) (причины см. раздел «Выживаемость терапии»); 33/119 (27,7%) ребенка не достигли срока наблюдения 2 года.

Ремиссия суставного синдрома сохранялась у 48/65 (74%) пациентов; активный суставной синдром по типу олигоартрита – 14/65 (21,5%), полиартрита – у 3/65 (4%) больных (число суставов с активным артритом

составило 0 (0;0)). Объем движений в суставах восстановился у 38/65 (59%) больных.

Медианы показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям (СОЭ – 5 (3;9); 11 (3;25,75), p<0,0001, СРБ – 0 (0;0) и 0,45 (0;11) до и через 2 года, соответственно) у 57/65 (88%)детей.

Функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 53/65 (81,5%) пациентов (индекс CHAQ 1,25 (0,5;1,75); 0 (0;0,3) балла до и через 2 года, соответственно).

У 3/65 (4,6%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 9/65 (13,9%) – минимальная функциональная недостаточность (CHAQ от 0,14 до 0,63). Выраженное нарушение функциональной способности не регистрировалось ни у одного ребенка.

Общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось (Me (25%,75%) 0 (0;10,25); M (SD): 7,41 (6,57;11,15) балла) (табл. 8). По мнению врача медиана показателя активности болезни по ВАШ соответствовала 0 баллам.

7.8. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у больных ЮИА без системных проявлений через 3 года

В течение 3-х лет исследование продолжили 36/119 (30%) больных. Из исследования были исключены 5/67 (7,5%) детей (причины см. раздел «Выживаемость терапии»). 52/119 (43,7%) ребенка не достигли срока наблюдения 3 года.

Ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 30/36 (83,3%), полное восстановление объема движений в суставах – у 24/36 (66,7%) пациентов, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 6/36 (16,7%) больных.

Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям (СОЭ 5 (4;7,5); СРБ 0 (0;0,815)) у 35/36 (97%) и 31/36 (86%) больных.

Через 3 года полная функциональная активность по вопроснику CHAQ регистрировалась у 35/36 (97%) пациентов; умеренная функциональная недостаточность – у 1/36 (3%) ребенка; 26/36 (72%) пациентов или их родителей оценивали свое самочувствие как хорошее; у 24/36 (67%) больных активность болезни по мнению врача соответствовала низкой степени. Медианы показателей субъективной оценки самочувствия пациентов и активности болезни по ВАШ были равны 0 баллов.

7.9. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 4 года

В течение 4-х лет наблюдались 18/119 (15,1%) пациентов. Из исследования были исключены 3/36 (8,3%) детей (причины см. раздел «Выживаемость терапии»); 67/119 (56%) детей не достигли срока наблюдения 4 года.

Через 4 года ремиссия суставного синдрома наблюдалась у 16/18; полная функциональная способность – у 13/18 пациентов, лечившихся вторым ингибитором ФНОα (табл. 7). У 2/18 больных суставной синдром продолжал рецидивировать по типу моноартрита.

Повышение показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 3/18 пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 32 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – 7,42 мг/л.

Функциональная способность по вопроснику CHAQ у 16/18 больных была не нарушена, а у 2/18 – нарушена минимально.

Хорошее общее самочувствие по оценке пациентом или его родителя по ВАШ регистрировалось у 11/18 (Me 0 (0;9)), ремиссия болезни (менее 5 баллов) по мнению врача – у 11/18 пациентов. Активность болезни сохранялась у 7/18 больных, оставшихся в исследовании.

7.10. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)

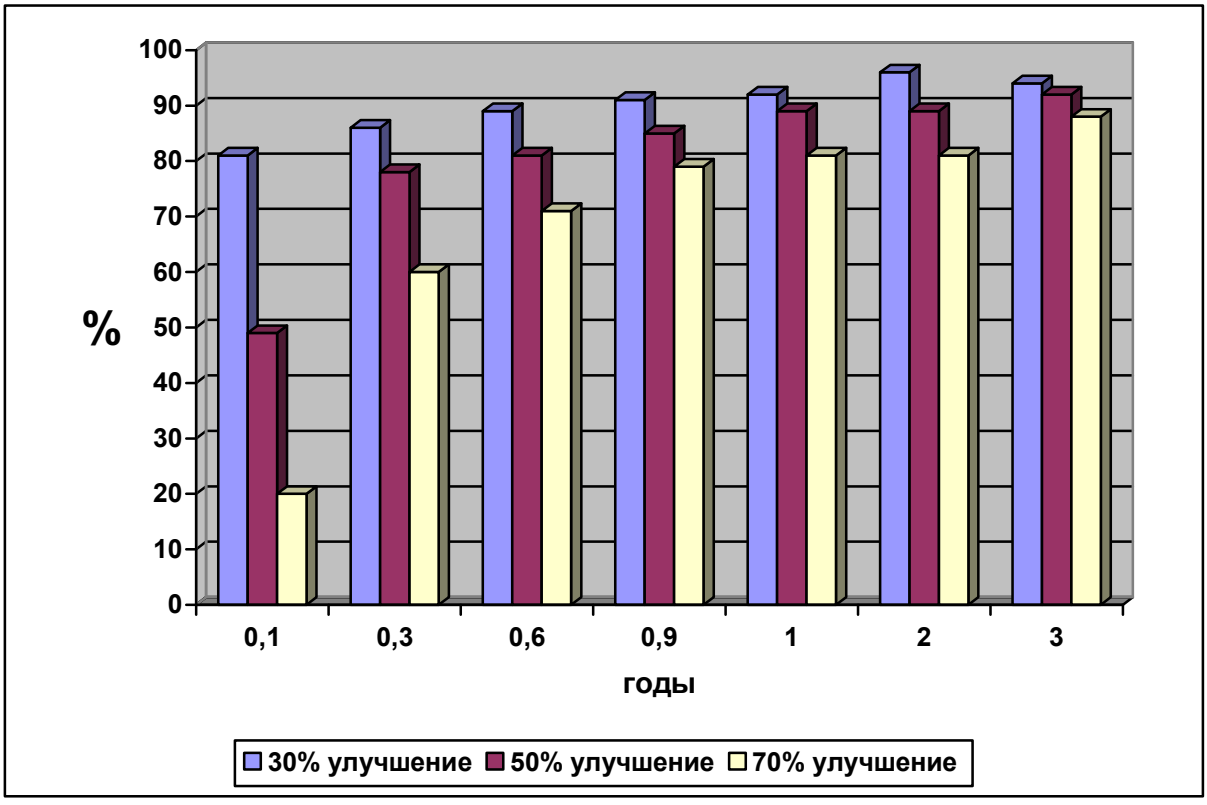
Через 1 месяц критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 81/49/20% больных, лечившихся вторым ингибитором ФНОα (рис. 25).

Через 3 и 6 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 значимо нарос и составил 86/78/60% и 89/81/71%, соответственно ($p<0,0001$) (рис. 25).

Через 9 и 12 месяцев улучшение по критериям 30/50/70 было зарегистрировано у 91/85/79% и 92/89/81% пациентов, соответственно (рис. 25).

Через 2 и 3 года высокий уровень ответа на второй ингибитор ФНОα сохранялся и составил 96/94/85% и 94/92/88%, соответственно (рис. 25).

Рисунок 25. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся вторым ингибитором ФНОα



7.11. Сроки, частота развития и длительность ремиссии заболевания по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα

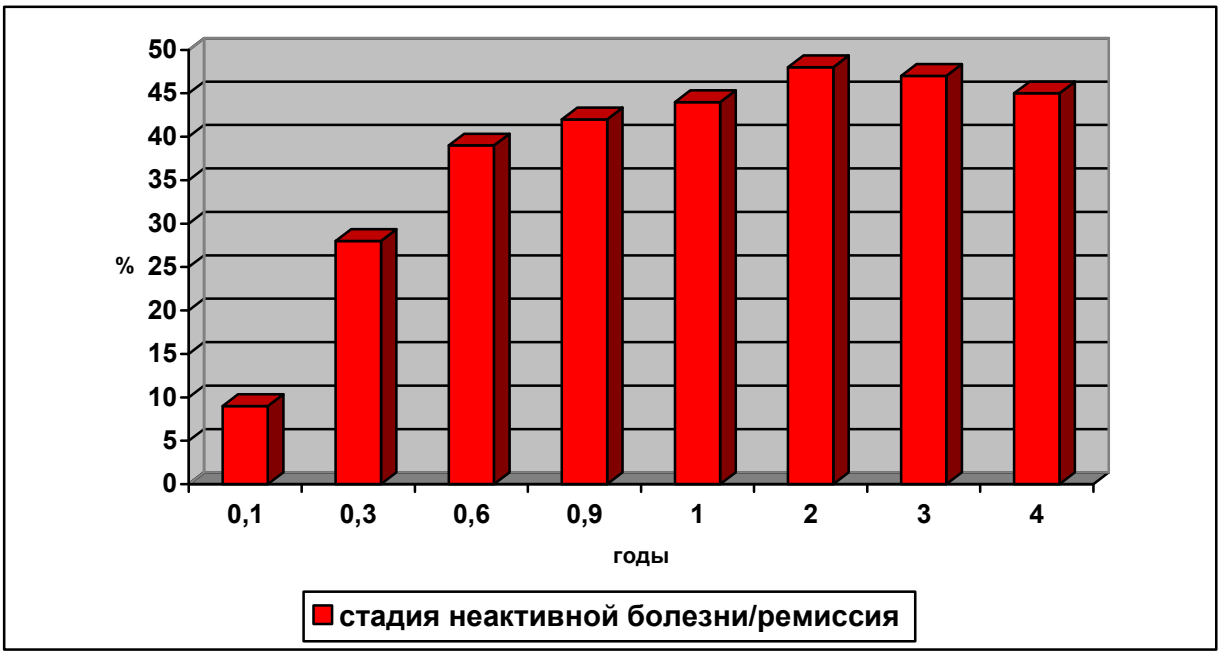
Через 1 и 3 месяца после «переключения» на второй ингибитор ФНОα стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 9% и 28% больных, соответственно (рис. 26).

Через 6 месяцев число пациентов, достигших стадии неактивной болезни/ремиссии, составило 39% (рис. 26).

Через 9 и 12 мес стадия неактивной стадии/ремиссии была констатирована у 42% и 44% больных, соответственно (рис. 26).

При последующем наблюдении значимой динамики оцениваемого показателя не отмечалось, через 2, 3, 4 года ремиссия болезни была зарегистрирована у 48%, 47% и 45% пациентов, лечившихся вторым ингибитором ФНОα, соответственно (рис. 2).

Рисунок 26. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα



«Переключение» на второй ингибитор ФНОα индуцировало стадию неактивной болезни/ремиссии в среднем через 6 (3,5;8) месяцев, а ее длительность составила 16 (12;20) месяцев (табл. 125).

Таблица 125. Срок развития и длительность развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся вторым ингибитором ФНОα

Показатель	Значение (n=119)
Срок наступления ремиссии (мес)	6 (3,5;8)
Длительность ремиссии (мес)	16 (12;20)

7.12. Сравнительная эффективность терапии первым и вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии C.Wallace

Весь период наблюдения сроки и частота индукции стадии неактивной болезни/ремиссии на фоне лечения первым и вторым ингибитором ФНОα достоверно не отличались.

Через 1 и 3 месяца уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 составил 87/54/25% и 81/49/20%; 91/85/65% и 86/78/60%; через 6 месяцев – 93/89/76% и 89/81/71%, стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 44% и 39%у больных, лечившихся первым и вторым ингибитором ФНОα, соответственно (p=0,8934).

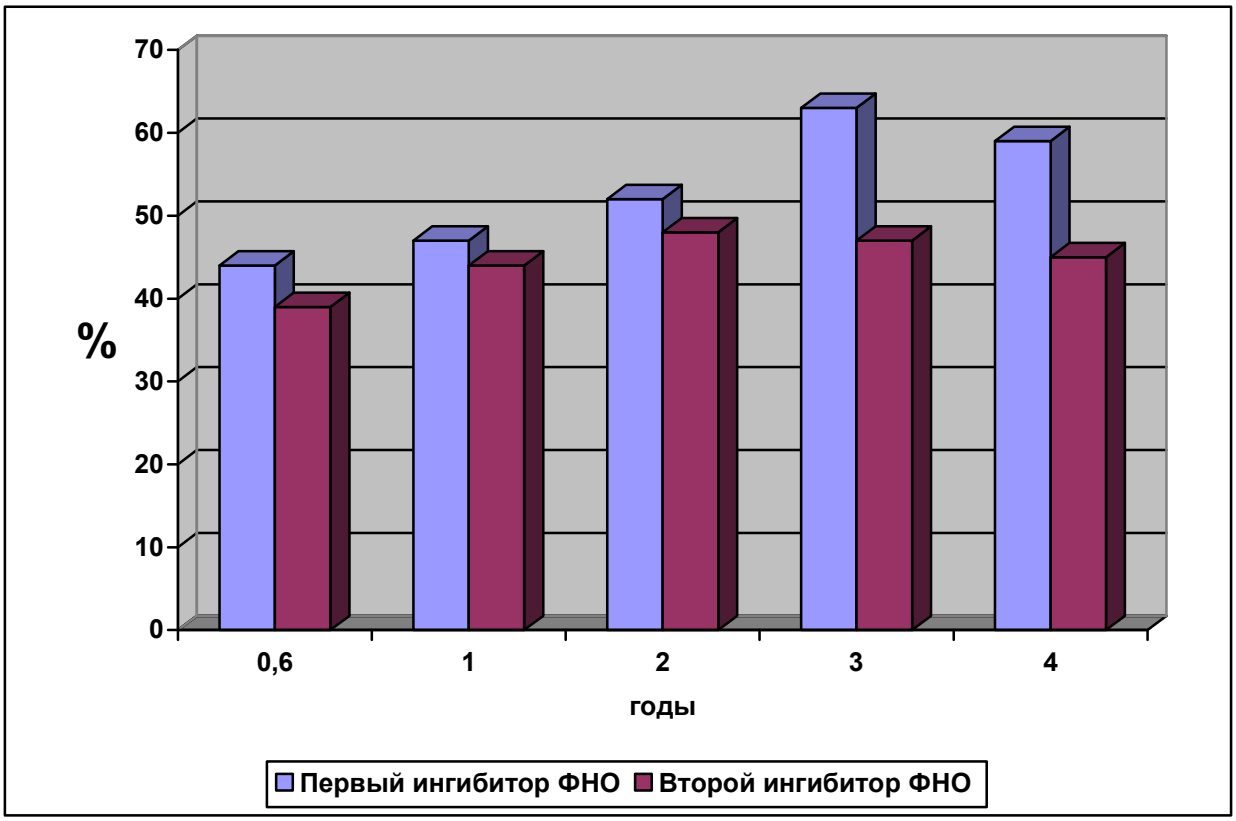
Через 1 год критериям АКРпеди 30/50/70 соответствовали 93/92/84% и 92/89/81%, стадии неактивной болезни/ремиссии – 47% и 44% больных, лечившихся первым и вторым ГИБП, соответственно.

Через 2 года критериям АКРпеди 30/50/70 отвечали 96/94/85% больных обеих групп; стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 52% и 48% пациентов, получавших первый и второй ингибитор ФНОα.

Через 3 и 4 года частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии на фоне лечения вторым блокатором ФНОα была ниже, чем при применении первого препарата, но эта разница была не достоверной (63% и 47%, 59% и 45% (p=0,0533), соответственно (рис. 27).

Сроки индукции ремиссии при применении первого и второго препаратов достоверно не отличались (5,4 (3;9) и 5,8 (3;10) мес, p=0,2163).

Рисунок 27. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии первым и вторым ингибитором ФНОα



7.13. Оценка эффективности лечения вторым ингибитором ФНОα по индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений

До начала лечения вторым антиФНО препаратом активность болезни по индексу JADAS71 составила 19,5 (14,9;28) балла.

Через 1 месяц индекс JADAS71 достоверно уменьшился по сравнению с исходным значением (19,5 (14,9;28); 12,3 (2,5;15,3), p<0,0001).

Через 3 месяца индекс JADAS71 сократился в 2 раза по сравнению с исходным значением и стал соответствовать низкой степени активности болезни (19,5 (14,9;28); 10,3 (5,4;12,6), p<0,0001).

Через 6 месяцев у пациентов, получавших второй ингибитор ФНОα, индекс JADAS71 еще более значимо снизился (19,5 (14,9;28); 6,4 (3,35;12,88), p<0,0001).

Через 9 месяцев, 1 и 2 года значение индекса JADAS71 соответствовало низкой степени активности болезни (4,4 (2,0;11,7); 2,3 (0,9;9,38); 0,5 (0;3,35), соответственно).

7.14. Влияние лечения вторым ингибитором ФНОα на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нестероидные противовоспалительные препараты

До включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 76/119 (64%) пациентов.

Через месяц НПВП отменили 97/119 (81,5%), через 3 месяца – 112/119 (94%), через 6 месяцев – 109/111 (98%), через 1 год – 89/91 (98%) пациентам.

Через 2 года НПВП не получал ни один ребенок.

Глюкокортикоиды

Второй ингибитор ФНОα назначался на фоне приема преднизолона per os у 12/119 (10%) пациентов в дозе 0,14 (0,05;0,3) мг/кг/сут.

Преднизолон был отменен 3/12 больным через 6 месяцев, 3,5 и 4 года, соответственно. У 2-х пациентов доза преднизолона снижена до 0,02 мг/кг/сут (до начала терапии доза ГК составила 0,3 и 0,5 мг/кг/сутки).

До включения в исследование внутрисуставные инъекции ГК проводились 70/119 (58,8%), пульс-терапия метилпреднизолоном – 7/119 (5,9%) больным. После начала терапии внутрисуставное и внутривенное введение глюкокортикоидов было прекращено всем пациентам.

7.15. Нежелательные явления на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Нежелательные явления (НЯ) оценивались у всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена как минимум одна инъекция препарата (119 пациентов).

Лечение вторым ингибитором ФНОα хорошо переносилось 58% пациентами. Нежелательные явления были зарегистрированы у 42% больных. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести,

обратимыми и не ограничивающими курс лечения и явились основанием для отмены препаратов у 3% пациентов.

Зарегистрированные НЯ были разделены на 3 группы: инъекционные реакции на введение препаратов, инфекционные и неинфекционные нежелательные явления.

Частота развития НЯ и серьезных НЯ при применении второго ингибитора ФНОα составила 26,9 и 5,8 на 100 пациенто-лет.

7.15.1. Инъекционные реакции

Инъекционная реакция (т.е. возникавшая во время инъекции препарата или в течение 24 часов после ее проведения) зарегистрирована у 34/119 (28,5%) детей, получавших адалимумаб. Инъекционные реакции проявлялись болью в месте введения препарата у 33/119 (28%) и анафилактической реакцией – у 1/119 (0,8%) больных.

У ребенка с анафилактической реакцией проводилось внутривенное капельное введение метилпреднизолона из расчета 5 мг/кг. Адалимумаб был отменен.

7.15.2. Инфекционные нежелательные явления

В нашем исследовании регистрировались все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкой степени тяжести. У пациентов, лечившихся вторым ингибитором ФНОα, отмечались: инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей, герпетическая инфекция, стрептодермия, туберкулезная инфекция (табл. 126).

Инфекции ЛОР-органов перенесли 45/119 (35%) детей: острый ринит – 29/119 (23%), острый гайморит – 2/119 (1,6%), острый отит – 4/119 (3%), острый фарингит – 2/119 (1,6%) больных (табл. 126). У 3/119 (2,3%) и 5/119 (3,9%) пациентов регистрировалось обострение хронических инфекций (аденоидита и тонзиллита) (табл. 126). Инфекции дыхательных путей, включая острый

бронхит и острую пневмонию перенесли 8/119 (7,1%); герпетическую инфекцию – 2/119 (2,4%) больных (табл. 126).

Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 4/119 (3,2%) пациентов; активный туберкулез – у 2/119 (1,6%) больных, лечившихся адалимумабом (табл. 126). Формы туберкулеза легких включали: очаговый туберкулез – у 1 (через 3 года), диссеминированный туберкулез – у 1 ребенка (через 1 год 3 мес).

Таблица 126. Инфекционные нежелательные явления на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Нежелательные явления	Значение (N/на 100 пациенто-лет)
Пациенто-годы	249,3
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	62/24,7
Инфекции ЛОР-органов:	
Острый ринит	24/11,2
Острый гайморит	2/0,8
Острый отит	4/1,5
Острый фарингин	2/0,8
Обострение хронического аденоидита	3/1,2
Обострение хронического тонзиллита	5/1,9
Инфекции дыхательных путей:	
Острый бронхит	5/1,9
Острая очаговая пневмония	3/1,5
Герпетическая инфекция:	
Herpes Labials	1/0,8
Herpes Zoster	1/0,4
Стрептодермия	1/0,4
Туберкулезная инфекция:	
Вираж туберкулиновых проб	4/1,5
Очаговый туберкулез легких	1/0,4
Диссеминированный туберкулез легких	1/0,4

Все дети были консультированы фтизиатром, проводились диаскин-тест, квантифероновый тест, компьютерная томография органов грудной клетки. После обследования детям с туберкулезной инфицированностью назначалась специфическая химиотерапия двумя противотуберкулезными препаратами на срок от 3 до 6 месяцев. Генно-инженерный биологический препарат не был отменен ни одному ребенку.

Дети с активным туберкулезом легких (n=2) были госпитализированы в Институт Фтизиопульмонологии, адалимумаб был отменен, назначены 5 противотуберкулезных препаратов. После окончания курса противоревматической терапии лечение адалимумабом не проводилось.

7.15.3. Неинфекционные нежелательные явления

Неинфекционные нежелательные явления включали изменения со стороны лабораторных показателей, травмы и кожные болезни (табл. 127).

Изменения лабораторных показателей

Нейтропения. Была отмечена у 1 ребенка через 1 год от начала лечения этанерцептом в сочетании с метотрексатом. Нейтропения была средней степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл). Был отменен метотрексат как фоновый препарат. После отмены метотрексата число нейтрофилов восстановилось, терапия этанерцептом была продолжена.

Травмы

Переломы костей были зафиксированы у 2 детей, получавших адалимумаб. У всех детей причиной переломов костей была травма. У 1 ребенка с переломом костей был диагностирован стероидный остеопороз.

Кожные заболевания

У 1 ребенка отмечено развитие фолликулярного кератоза. Девочка была проконсультирована дерматологом, назначено местное лечение.

Таблица 127. Неинфекционные нежелательные явления на фоне «переключения» на второй ингибитор ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Нежелательные явления	Значение (N/на 100 пациенто-лет)
Пациенто-годы	249,3
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	4/1,9
Нейтропения	1/0,4
Перелом кости (травматические)	2/0,8
Фолликулярный кератоз	1/0,4

7.15.4. Серьезные нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления (НЯ) развились у 15/119 (12%) пациентов, включенных в исследование с частотой 5,8 на 100 пациенто-лет (табл. 128).

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, генерализованную герпетическую инфекцию, туберкулез легких и переломы костей.

Таблица 128. Серьезные нежелательные явления на фоне «переключения» на второй ингибитор ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

	Значение (N/на 100 пациенто-лет)
Пациенто-годы	249,3
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	15/5,8
Инъекционные реакции	1/0,4
Острый отит	3/1,2
Острый бронхит	2/0,8
Острая пневмония	4/1,5
Herpes Zoster	1/0,4
Активный туберкулез	2/0,8
Перелом костей (травматические)	2/0,8

7.15.5. Сравнительная безопасность терапии первым и вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В ходе исследования проведен сравнительный анализ частоты НЯ, развивавшихся на фоне лечения первым и вторым ингибитором ФНОα.

Общая частота НЯ на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα была достоверно ниже, чем при применении первого препарата (32,2 и 24,5 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,0001$) (табл. 129).

У детей, лечившихся вторым блокатором ФНОα значимо реже ($p<0,05$) развивались инъекционные реакции, инфекции дыхательных путей, герпетическая инфекция и нейтропения, чем при применении первого ГИБП (табл.129).

Таблица 129. Сравнительная безопасность первого и второго ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Нежелательные явления	Первый ингибитор ФНОα n=274	Второй ингибитор ФНОα n=119
Пациенто-годы	496,65	249,3
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	160/32,2	61/24,5$
Инфузионные/Инъекционные реакции	9/1,8	1/0,4$
Инфекции ЛОР-органов	74/14,9	40/16
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	12/2,4	4/1,6$
Острая очаговая пневмония	14/2,8	3/1,2$
Герпетическая инфекция:		
Herpes Labials	8/1,6	1/0,4$
Herpes Zoster	4/0,8	1/0,4
Стрептодермия	3/0,6	1/0,4
Туберкулезная инфекция:		
Вираж туберкулиновых проб	10/2,0	4/1,6
Туберкулез легких	4/0,8	2/0,8
Нейтропения	7/1,2	1/0,4$
Тромбоцитопения	1/0,2	0
Повышение аминотрансфераз	10/2,0	0
Перелом кости (травматические)	3/0,6	2/0,8
Ушиб мягких тканей стопы	0	0
Фолликулярный кератоз	0	1/0,4
Носовые кровотечения	1/0,2	

$p<0,05 сравнение между первым и вторым препаратом.

7.16. Выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

В исследование были включены 119 пациентов, лечившихся вторым ингибитором ФНОα.

В ходе наблюдения проводилась оценка выживаемости терапии исследуемыми препаратами в течение 4-х лет. На протяжении всего срока наблюдения второй ингибитор ФНОα был отменен 34/119 (28,6%) пациентам (табл. 130); 67/119 (56%) пациентов не достигли срока наблюдения 4 года.

Причины отмены: первичная неэффективность – у 7/119 (5,8%), вторичная неэффективность – у 10/119 (8,4%), нежелательные явления – у 3/119 (2,5%),

длительная стойкая ремиссия – у 1/119 (0,8%), парциальная неэффективность – у 4/119 (3,4%), организационные проблемы – у 9/119 (7,6%) (табл. 130).

Таблица 130. Причины отмены второго ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Причина отмены	Значение n=119
Всего	34 (28,6%)
Первичная неэффективность	7 (5,8%)
Вторичная неэффективность	10 (8,4%%)
Длительная стойкая ремиссия заболевания	1 (0,8%)
Нежелательные явления	3 (2,5%)
Парциальная неэффективность (рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома)	4 (3,4%)
Организационные проблемы	9 (7,6%)

7.17. Анализ выживаемости лечения вторым ингибитором ФНОα в зависимости от причины прекращения терапии первым ингибитором ФНОα

Выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα оценивалась в зависимости от причины отмены первого препарата. По этому критерию пациенты, лечившиеся вторым препаратом, были разделены на 3 группы. В первую группу включены больные, у которых первый ингибитор ФНОα был отменен в связи с первичной неэффективностью (n=9), во вторую – в связи со вторичной неэффективностью (n=59), в третью – в связи с ремиссией заболевания (n=19) (рис. 28, табл. 131).

Наиболее низкая кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα наблюдалась у пациентов с первичной неэффективностью первого препарата, более длительная – у пациентов с вторичной неэффективностью, развившейся при проведении антиФНОтерапии, наилучшая кумулятивная выживаемость – у больных, у которых первый препарат был отменен в связи с ремиссией и обострением ЮИА после отмены ГИБП (рис. 28,29, табл. 131).

Рисунок 28. Кривая выживаемости терапии вторым ингибитором ФНОα у больных на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений в зависимости от причины отмены первого препарата

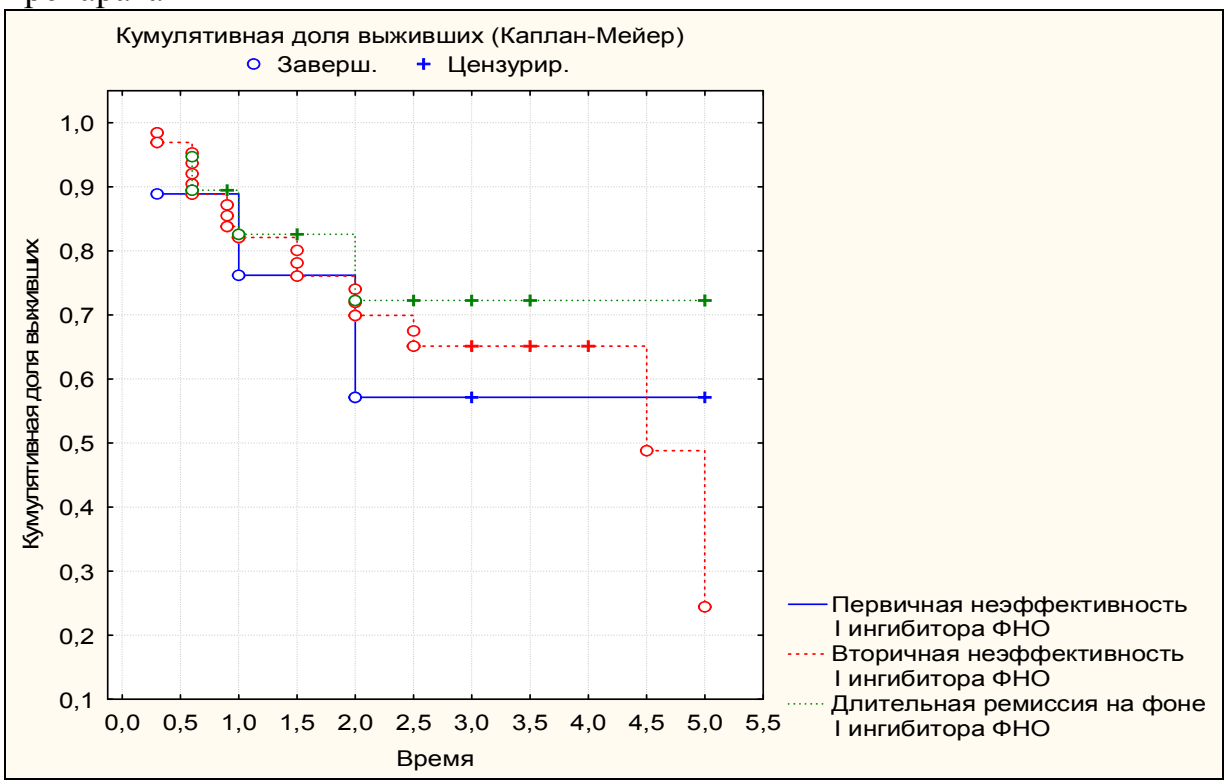
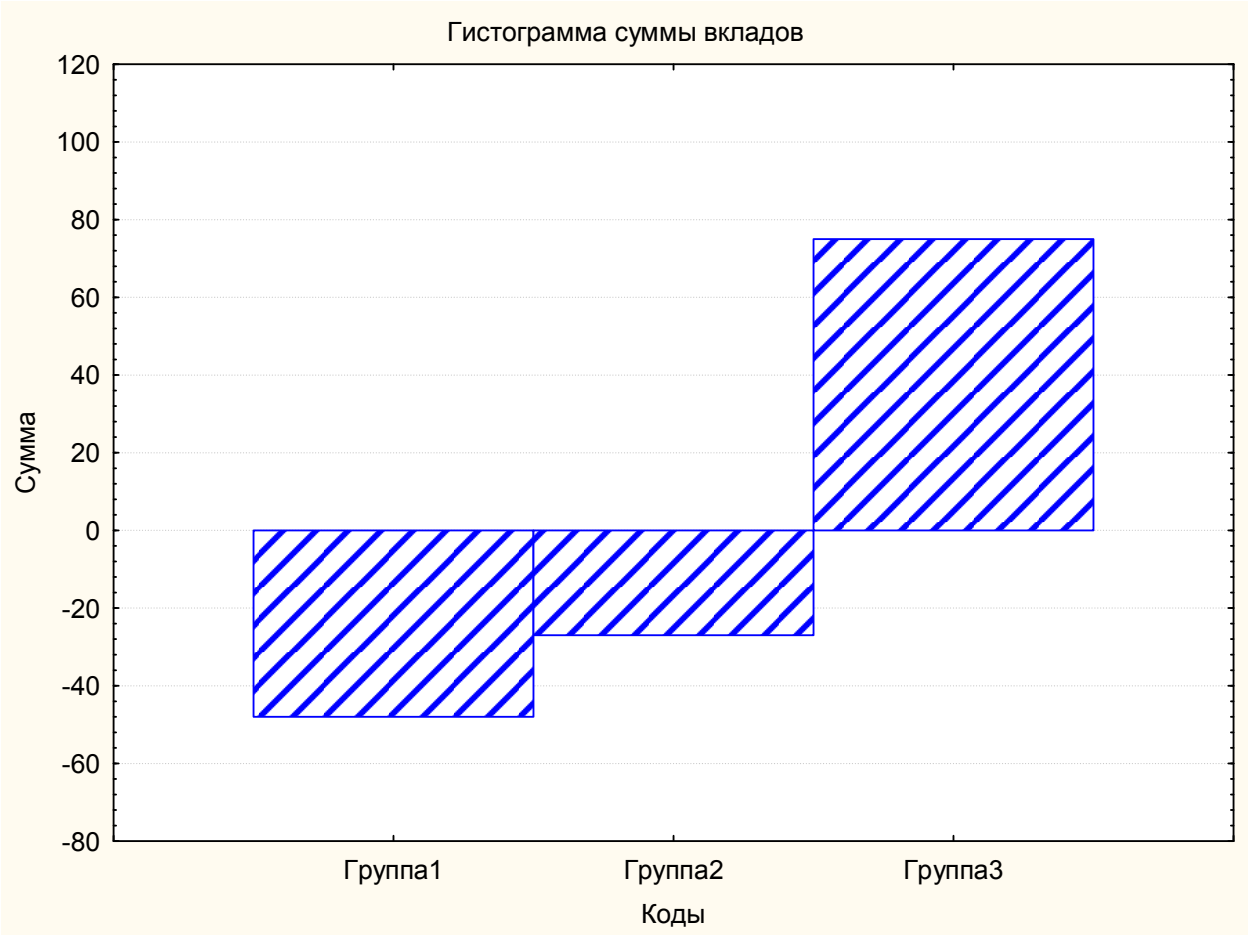


Таблица 131. Таблица времен жизни терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений в зависимости от причины отмены первого препарата

Причина отмены I препарата	**Первичная неэффективность I-го ингибитора ФНОα**			**Вторичная неэффективность I-го ингибитора ФНОα**			**Длительная ремиссия на фоне I-го ингибитора ФНОα**		
Срок наблюдения	N в нач/ N Ценз/ N Выб.	% Выжив ших	Кумуля тивный % Выживших	N в нач/ N Ценз/ N Выб.	% Выжив ших	Кумуля тивный % Выживших	N в нач/ N Ценз/ N Выб.	% Выжив ших	Кумуля тивный % Выживших
,3000000	9/1/1	88,2353	100,0000	59/3/7	87,8261	100,0000	19/2/2	88,8889	100,0000
,8222222	7/2/1	83,3333	88,2353	49/6/3	93,4783	87,8261	15/3/1	92,5926	88,8889
1,344445	4/0/0	100,0000	73,5294	40/1/3	92,4051	82,0983	11/3/0	100,0000	82,3045
1,866667	4/1/1	71,4286	73,5294	36/5/3	91,0448	75,8630	8/0/1	87,5000	82,3045
2,388889	2/0/0	100,0000	52,5210	28/5/2	92,1569	69,0693	7/1/0	100,0000	72,0165
2,911111	2/1/0	100,0000	52,5210	21/6/0	100,0000	63,6521	6/1/0	100,0000	72,0165
3,433334	1/0/0	100,0000	52,5210	15/4/0	100,0000	63,6521	5/2/0	100,0000	72,0165
3,955556	1/0/0	100,0000	52,5210	11/7/0	100,0000	63,6521	3/0/0	100,0000	72,0165
4,477778	1/1/0	100,0000	52,5210	4/2/2	33,3333	63,6521	3/3/0	100,0000	72,0165

Через 1,2; 1,8 и 2,4 года кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП составила 73%, 73% , 53%; с вторичной неэффективностью – 82%, 82% и 69%, с ремиссией болезни на фоне первого блокатора ФНОα и обострением после его отмены – у 82%, 82%, 72% (рис.28, 29, табл. 131).

Рисунок 29. Гистограмма суммы вкладов в выживаемость лечения вторым ингибитором ФНОα у больных с ЮИА без системных проявлений в зависимости от причины отмены первого препарата



Группа 1 - первичная неэффективность I-го ингибитора ФНОα,

Группа 2 – вторичная неэффективность I-го ингибитора ФНОα,

Группа 3 - длительная ремиссия на фоне I-го ингибитора ФНОα.

На следующем этапе отдельно была выделена четвертая группа – 16 пациентов, у которых первый препарат был отменен по причине развития НЯ. При «переключении» на второй ингибитор ФНОα этих детей отмечалась хорошая выживаемость терапии: препарат отменен 3/16 (19%) пациентам.

Причины отмены: первичная неэффективность (1), длительная ремиссия болезни (1) и НЯ (1).

Кроме того, лечение вторым ингибитором ФНОα хорошо переносилось 12/16 (75%) пациентами этой группы. Нежелательные явления были зарегистрированы у 4/16 (25%) больных. Большинство НЯ были средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения (острый бронхит – 1, нейтропения – 1, очаговый туберкулез – 1). НЯ явились основанием для отмены препаратов лишь у 1/16 (6%) ребенка (анафилактическая реакция).

Заключение

Результаты этого фрагмента работы позволяют сделать следующее заключение.

«Переключение» на второй ингибитор ФНОα обеспечило преодоление первичной и вторичной неэффективности первого препарата, а также восстановление эффекта в случае обострения заболевания после прекращения лечения первым ГИБП у 70% больных с ЮИА без системных проявлений.

Через 1 месяц после «переключения» на второй ФНО блокатор ремиссия суставного синдрома и нормализация лабораторных показателей активности зарегистрированы у 25% и 69% больных, через 3 месяца – у 62% и 80%, через год – у 80% и 87% пациентов.

Второй ингибитор ФНОα также обладает быстрым контролирующим влиянием на течение ЮИА без системных проявлений. Через 1, 3, 6, 12 мес терапии функциональная активность по индексу CHAQ восстановилась у 27%, 61%, 70% и 71% больных (при применении первого препарата – у 41%, 52%, 63%,71% пациентов).

Глобальная эффективность второго и первого ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям улучшения АКРпеди и критериям ремиссии C.Wallace достоверно не отличалась. Стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована через 5,4 (3;9) и 5,8 (3;10) мес применения первого и второго блокаторов ФНОα: через 1 месяц – у 15% и 9%, через 3 месяца – у 33% и 28%, через- 6 месяцев – у 43% и 39% больных, соответственно. Через 1 год наблюдения частота индукции ремиссии равномерно наросла и составила 47% и 48%.

Активность болезни по индексу JADAS71 равномерно снижалась при применении второго блокатора ФНОα. Через 1 месяц индекс JADAS71 снизился в 1,5 раза, через 6 месяцев составил 6,4 (3,35;12,88) у пациентов, лечившихся вторым антиФНО препаратом.

НПВП и гормоносберегающий эффект второго ингибитора ФНОα достоверно не отличается от такового у первого препарата. Через месяц НПВП отменили у 82% и 85%, через год – у 98% пациентов, лечившихся первым и вторым ФНО блокатором. Высокая эффективность первого и второго ингибиторов ФНОα позволила воздержаться от назначения преднизолона per os de novo и повышения суточной дозы у всех больных; снизить его дозу у 42% пациентов и отменить – у 25% пациентов, прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК всем больным.
«Переключение» на второй ингибитор ФНОα сопровождалось достоверным снижением частоты развития НЯ (инъекционные реакции, инфекции дыхательных путей, герпетическая инфекция и нейтропения, $p<0,05$). Лечение первым и вторым ФНО блокатором хорошо переносилось 61% и 58% пациентами, НЯ были зарегистрированы у 39% и 42% больных.

На протяжении всего срока наблюдения первый и второй ингибитор ФНОα были отменены 23% и 29% пациентам. Основные причины отмены первого и второго препарат включали: вторичную неэффективность (3,7% и 8%),

нежелательные явления (5,6% и 2,5%) и организационные проблемы (7% и 8%).

Наиболее низкая кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα наблюдалась при первичной неэффективности первого препарата, более длительная – у пациентов со вторичной неэффективностью, развившейся при проведении антиФНОтерапии, наилучшая кумулятивная выживаемость наблюдалась у больных, у которых первый препарат был отменен в связи с ремиссией болезни и обострением после его отмены.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

Клинический пример №1

Больная Дарья С., 2 лет. Наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) с ноября 2005г.

Анамнез жизни: Ребенок от I-ой беременности, срочных физиологических родов. Родилась с массой тела 3150 г., длиной – 52 см, оценкой по шкале Апгар 9/10 баллов. Перенесенные заболевания: ОРВИ 2-3 раза в год. Прививки по возрасту до 1,5 лет. Родители практически здоровы.

Анамнез заболевания: Девочка больна с 1 года 7 месяцев (с мая 2005 года), когда на фоне ОРВИ возникла болезненность и отечность правого коленного сустава. С 30.05.05 по 10.06.05 находилась в хирургическом отделении стационара по месту жительства с диагнозом: реактивный артрит. Проводилось лечения ортофеном, цефазолином для внутримышечного введения и УВЧ на область сустава На фоне проведенной терапии отмечено временное улучшение. Через 3 недели у девочки появились отечность, болезненность и нарушение функций правого коленного и правого голеностопного суставов, отмечалась выраженная утренняя скованность. Девочка с трудом наступала на ногу, резко нарушилась походка. На фоне лечения ампициллином для внутримышечного введения, диклофенаком, компрессами с димексидом, массажа правой нижней конечности экссудативные изменения суставов уменьшились, улучшилась их функция; однако сохранялась утренняя скованность и нарушение походки.

В сентябре 2005 г. состояние девочки было расценено как тяжелое за счет нарушения походки, выраженных экссудативных изменений в правом коленном и голеностопном суставах, IV проксимальном межфаланговом суставе левой кисти, V проксимальном межфаланговом суставе правой кисти; резкого ограничения движений в суставах и болевого синдрома. Клинический анализ крови: лейкоцитоз до $13{,}0 \times 10^9$, СОЭ 23 мм\ч. Проводилась терапия: цефотаксим, диклофенак натрия, введение дексаметазона в дозе 0,5 мл в правый коленный сустав однократно; с

29.10.2005 назначен метотрексат в дозе 10 мг/м² 1 раз в неделю. На фоне терапии уменьшилась отечность и болезненность суставов. Для определения тактики дальнейшего лечения девочка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении: Состояние расценивалось как тяжелое. При осмотре: Кожные покровы бледно-розовые, сухие, чистые. Рост – 88 см, вес – 12,500 кг. Умеренная лимфаденопатия. Расхождение прямых мышц живота. ЧД – 22 в 1 мин. В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены; ЧСС – 84 ударов в 1 мин, тоны сердца – звучные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке; АД - 90/60 мм. рт. ст. Аппетит снижен. Язык слегка обложен белым налетом. Живот обычной формы; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает на +1 см из-под края реберной дуги, край ровный, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул – регулярный, оформленный, без патологических примесей. Дизурических явлений нет.

Суставной синдром: отмечались экссудативные изменения в IV проксимальном межфаланговом суставе правой кисти (рис. 32а), V проксимальном межфаланговом суставе левой кисти; движения в них ограничены и болезненны; пальцы в кулак собирала неплотно (рис. 33а). Правый коленный сустав значительно дефигурирован за счет экссудативно-пролиферативных изменений (рис. 30а), горячий на ощупь, болезненный, со сгибательной контрактурой (рис. 31а), угол сгибания – 50°; голеностопные суставы увеличены в объеме, горячие на ощупь, крайние сгибание и разгибание болезненны. Походка значительно нарушена. Передвигается только на небольшие расстояния, по утрам себя не обслуживает. В остальных группах суставов островоспалительных изменений нет, движения в полном объеме, безболезненны. Ригидности позвоночника, энтезопатий нет. Клинические и лабораторные показатели представлены.

Рентгенография суставов: Коленные суставы: умеренно выраженный

диффузный остеопороз. Опережение костного возраста (уже есть надколенники, размеры больше справа). Голеностопные: умеренно выраженный остеопороз. Кисти: эпифизарный остеопороз.

УЗИ коленных суставов: незначительное количество свободной жидкости в полости правого коленного сустава. Субпателлярный бурсит правого коленного сустава.

УЗИ сердца: Структуры сердца сформированы правильно. Полости не расширены. Стенки не утолщены. Сократительная способность миокарда в пределах нормы. Перегородки интактны. Клапаны не изменены. Фальшхорды в ЛЖ.

Рентгенография грудной клетки: В легочных полях без очагово-инфильтративных изменений, легочный рисунок не деформирован, корни структурны, сердце, диафрагма не изменены.

Реакция Манту - отрицательная.

Консультация окулиста: на момент осмотра патологии не выявлено.

Консультация ортопеда: Рекомендовано ношение ортопедической обуви.

Клинический диагноз: Полиартикулярный ЮИА.

Лечение. Продолжено лечение метотрексатом в дозе 5 мг/нед (9,43 мг/м^2/нед) для внутримышечного введения, фолиевая кислота по 0,0005 мг х 1 раз в день.

С целью снижения активности основного заболевания, предотвращения дальнейшей инвалидизации и нарастания деструктивных изменений в суставах, девочке была начата терапия химерными моноклональными антителами к ФНОα – инфликсимабом. Препарат вводился по схеме 0, 2, 6 недели и далее каждые 8 недель. Проведено 12 инфузий препарата в дозе 5 мг/кг. Реакции на введение не отмечено.

На фоне лечения инфликсимабом отмечена значительная положительная динамика: после 1-го введения купировалась утренняя скованность, болевой синдром, уменьшились островоспалительные изменения в проксимальных

межфаланговых суставах 4-го пальца правой кисти и 5-го пальца левой кисти, правом коленном и голеностопных суставах.

После 2-го введения купирован экссудативный компонент в суставах, практически нивелировалась сгибательная контрактура в правом коленном суставе. Восстановился объем движений в суставах, сохраняется лишь тугоподвижность в пораженных межфаланговых суставах кистей. Значительно улучшилась походка.

К 6-ой неделе (до 3-го введения) ремиссия суставного синдрома (рис. 30б, 32б), движения в суставах в полном объеме (рис. 33б). Купировалась сгибательная контрактура и пролиферативные изменения в суставах (рис. 31б, 34).

С 30-ой по 78-ую неделю сохраняется полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Движения в суставах в полном объеме. Походка не нарушена.

Рентгенологическое обследование через 12 и 24 месяца не выявило прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов.

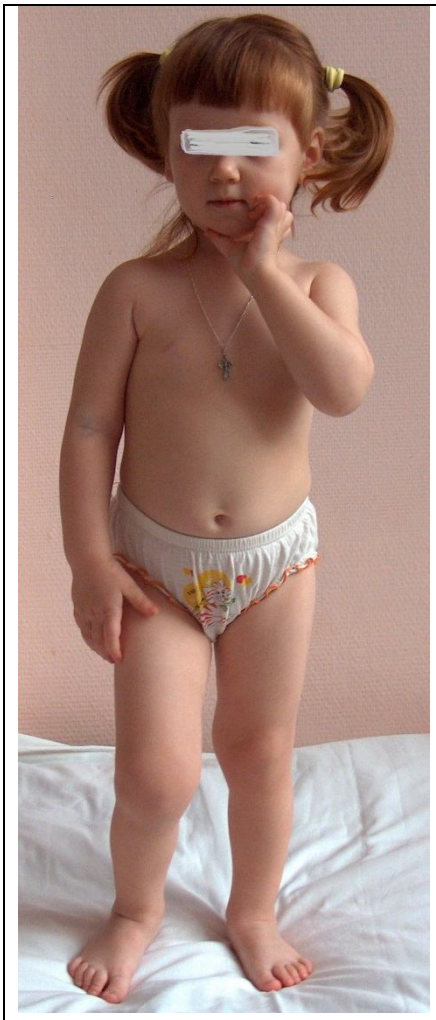
	
Рисунок 30а. Больная С. до начала лечения инфликсимабом. Отек, деформация правого коленного сустава, удлинение правой ноги	Рисунок 30б. Больная С., через 3 месяца после начала лечения инфликсимабом (исчезновение отека, уменьшение деформации правого коленного сустава, практически полное выравнивание длины ног)

	Рисунок 31а. Сгибательная контрактура в правом коленном суставе до начала лечения инфликсимабом.

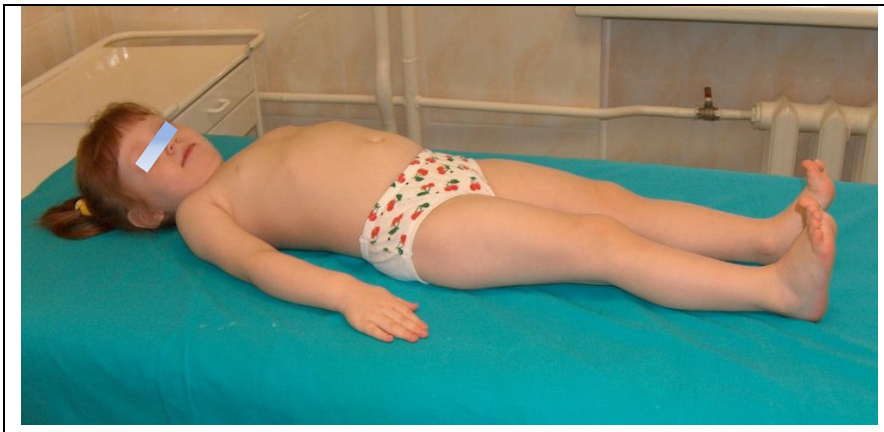
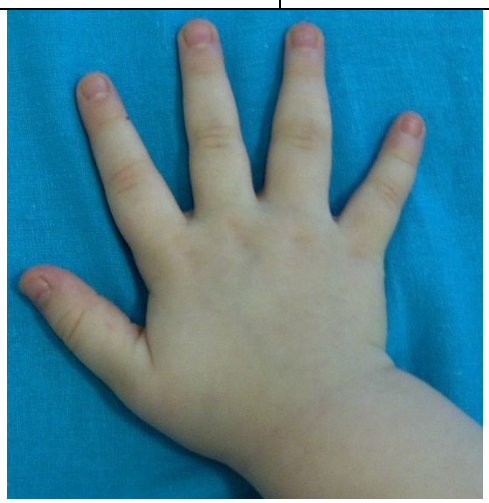
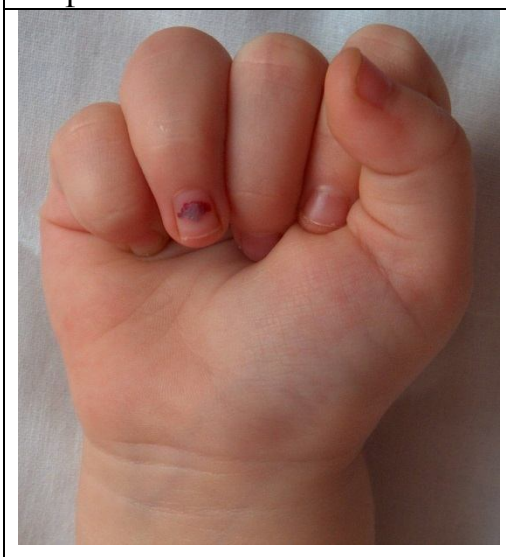
	Рисунок 31б. Исчезновение сгибательной контрактуры в правом коленном суставе на фоне лечения инфликсимабом.
	
Рисунок 32а. Отек IV межфалангового сустава правой кисти до начала лечения инфликсимабом	Рисунок 32б. Уменьшение отека IV межфалангового сустава правой кисти на фоне лечения инфликсимабом
	
Рисунок 33а. Нарушение функции в IV межфаланговом суставе правой кисти (собирает пальцы в кулак не плотно) до начала лечения инфликсимабом.	Рисунок 33б. Восстановление функции в IV межфаланговом суставе правой кисти (собирает кулак свободно) на фоне лечения инфликсимабом



Рисунок 34. Объем движений в коленных, голеностопных суставах на фоне лечения инфликсимабом.

Клинический пример 2.

Пациентка А., возраст 1 год 8 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) с июля 2013 г. Ребенок четвертой беременности (первая беременность закончилась искусственным прерыванием), третьих родов посредством кесарева сечения. Масса при рождении составила 4250 г, длина тела — 52 см. Оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Из родильного дома девочка была выписана на 4-е сут жизни. С рождения находилась на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику до возраста 1,5 лет. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в апреле 2013 г. в возрасте 1,5 лет, когда после

перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области левого коленного и голеностопного сустава, ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациентка была проконсультирована ревматологом и госпитализирована в стационар с диагнозом: «Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 30 мм/ч, гипохромная анемия (Hb 105 г/л), лейкоцитоз $13{,}5\times10^9$/л. В стационаре получала нестероидные противовоспалительные (ибупрофен) и антибактериальные (цефотаксим) средства, компрессы с диметилсульфоксидом. Несмотря на лечение, заболевание прогрессировало: в мае 2013 г. суставной синдром у ребенка распространился — островоспалительные изменения появились в обоих коленных и голеностопных суставах, в мелких суставах кистей и стоп; длительность утренней скованности увеличилась до 3 ч. Девочка была повторно госпитализирована в специализированный стационар. В клиническом анализе крови было зарегистрировано повышение СОЭ до 42 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 3 норм; ревматоидный фактор отрицательный. По данным ультразвукового исследования выявлены признаки синовита коленных суставов, теносиновита латеральной группы мышц голеностопных суставов. Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору». Назначен метотрексат *per os* в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед (7,5 мг/нед), нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с отсутствием эффекта от терапии девочка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД.

Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД ребенок поступил в июле 2013 г., через 4 мес от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как средней тяжести за счет генерализованного суставного синдрома (рис. 35а); при физикальном обследовании отмечены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных (рис.

36а), голеностопных (рис. 37а), межфаланговых суставах кистей (рис. 38а) и стоп (рис. 39а); болезненность и нарушение функции в лучезапястных и тазобедренных суставах (рис. 40а). Девочка практически не ходила, не могла сесть на корточки, собрать пальцы в кулак, в коленных суставах сформировались сгибательные контрактуры (рис. 41а, 42а). Ребенок самостоятельно себя не обслуживал, длительность утренней скованности составляла более 180 мин. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 102 г/л), число лейкоцитов $7{,}4\times10^9$/л, тромбоцитов — 470×10^9/л, повышение СОЭ до 32 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня IgG до 10,9 г/л (N 4,5–9,1), СРБ — до 45 мг/л (N до 5), антинуклеарного фактора — до 3,5 ед./л (N до 1,5). С учетом возраста и положительного теста на антинуклеарный фактор, девочка была в срочном порядке проконсультирована офтальмологом. По результатам осмотра щелевой лампой был диагностирован левосторонний увеит. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и лабораторных и инструментальных методов исследования девочке подтвержден диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный».

С учетом раннего начала заболевания, наличия признаков агрессивного течения ЮИА (быстро прогрессирующий генерализованный суставной синдром, увеит, высокая иммунологическая активность, неэффективность проводимой ранее иммунодепрессивной терапии), у ребенка имелись показания к назначению системных глюкокортикоидов. Однако от терапии глюкокортикоидами было решено воздержаться в связи с наличием высокого риска развития низкорослости, гормонозависимости и гормонорезистентности у ребенка с дебютом болезни в раннем возрасте и генерализованным суставным синдромом. В этот период в Российской Федерации было зарегистрировано 2 ингибитора ФНО α по показаниям «Ювенильный идиопатический артрит»: адалимумаб с возраста 4 лет и этанерцепт с возраста 2 лет. Выбор был сделан в пользу адалимумаба, что обусловлено в первую очередь наличием у ребенка увеита, при котором

эффективность препарата была показана в открытом исследовании. Назначение препарата было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Перед назначением блокатора ФНО α ребенку были выполнены компьютерная томография грудной полости и квантифероновый тест. Туберкулиновые тесты (реакция Манту и диаскин-тест) не проводили в связи с течением активного увеита. По данным результатов обследования туберкулезный процесс исключен.

Препарат вводили подкожно, в дозе 24 мг/м^2 поверхности тела, 1 раз в 2 нед. Аллергической реакции на инъекции зарегистрировано не было. Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед, нимесулид в дозе 3 мг/кг массы тела, капли в глаза (метилпреднизолон, нестероидные противовоспалительные средства). Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения длительности утренней скованности до 15 мин; через 2 нед значительно уменьшились воспалительные изменения и увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялись экссудативные изменения в пальцах кистей и стоп. В клиническом анализе крови: СОЭ снизилась до 12 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: концентрация СРБ до 13,4 мг/л. Девочка вновь начала ходить. После второй инъекции адалимумаба ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога.

В декабре 2013 г. девочка госпитализирована в клинику повторно для катамнестического обследования и контроля эффективности и безопасности терапии. По данным медицинской документации, через 1 мес от начала лечения адалимумабом у пациентки полностью купировались болевой синдром, воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах, уменьшилась отечность пальцев кистей и стоп, восстановился объем движений во всех пораженных суставах. Отсутствие болевого синдрома и

утренней скованности позволило отменить нимесулид. Через 2 мес терапии была констатирована ремиссия увеита, в связи с чем уменьшена частота инстилляций капель в глаза до 1 капли 1 раз/сут. Через 3 мес зарегистрирована стадия неактивной болезни: у девочки отсутствовали воспалительные изменения, боль и ограничение движений в суставах, а также сохранялась ремиссия увеита. Инстилляции глазных капель были прекращены.

Через 6 мес у пациентки констатировали ремиссию болезни. Об этом свидетельствовали ремиссия артрита и увеита, отсутствие утренней скованности, полный объем движений в суставах (рис. 35б-42б), нормальные лабораторные показатели активности болезни.

С момента назначения адалимумаба у пациентки были зарегистрированы нежелательные явления в виде острой респираторной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. Местных аллергических реакций на введение родители пациентки не отмечали, однако девочка жаловалась на боль в месте инъекции адалимумаба. Через 1 год с момента инициации терапии блокатором ФНО α у девочки сохраняются ремиссия артрита и увеита, нормальные лабораторные показатели активности болезни, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

	
Рисунок 35а. Общий вид пациентки до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 35б. Общий вид пациентки на фоне терапии адалимумабом.
	
Рисунок 36а. Воспалительные изменения в коленных суставах на фоне лечения адалимумабом.	Рисунок 36б. Отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах на фоне лечения адалимумабом.
	
Рисунок 37а. Воспалительные изменения в голеностопных суставах до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 37б. Отсутствие воспалительных изменений в голеностопных суставах; на фоне лечения адалимумабом.

	
Рисунок 38а. Воспалительные изменения в межфаланговых суставах кистей до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 38б. Отсутствие воспалительных изменений в межфаланговых суставах кистей.

	
Рисунок 39а. Воспалительные изменения в межфаланговых суставах стоп до лечения.	Рисунок 39б. Отсутствие воспалительных изменений в межфаланговых суставах стоп на фоне лечения адалимумабом

	
Рисунок 40а. Функциональная способность тазобедренных суставов до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 40б. Функциональная способность тазобедренных суставов на фоне лечения адалимумабом.

	
Рисунок 41а. Функциональная способность коленных суставов до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 41б. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения адалимумабом.

	
Рисунок 42а. Функциональная способность коленных суставов до начала лечения адалимумабом.	Рисунок 42б. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения адалимумабом.

Клинический пример 3.

Пациентка А., возраст 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с апреля 2010г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса при рождении составила 3350 г., длина тела – 50 см. До возраста 1г. ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту – отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 2,5 лет (апрель 2004г), когда на фоне полного здоровья стала прихрамывать на левую ногу, родители заметили припухлость

левого коленного сустава. Обратились в поликлинику по месту жительства, где девочке было проведено амбулаторное обследование. В клиническом анализе крови: СОЭ – 14 мм/ч, уровень Hb – 108 г/л, число лейкоцитов – $9,2x10^9$/л. Ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови – отрицательный. По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз – реактивная артропатия левого коленного сустава, назначена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Несмотря на лечение НПВП, суставной синдром продолжал прогрессировать: к октябрю 2005г. в патологический процесс были вовлечены коленные и голеностопные суставы, постоянно беспокоила сильная боль в суставах, отмечалась утренняя скованность до 60 минут, девочка перестала ходить. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние девочки было расценено как среднетяжелое, за счет экссудативно-пролиферативных изменений в коленных и голеностопных суставах, движения в них были ограничены, болезненные; пораженные суставы были горячие на ощупь, отмечалась локальная гиперемия над суставами. В клиническом анализе крови: СОЭ – 37 мм/ч, уровень Hb – 97 г/л, число лейкоцитов – $8,5x10^9$/л. В иммунологическом анализе крови: СРБ – положительный (++), РФ – отрицательный. После проведенного обследования ребенку впервые был выставлен диагноз ювенильный ревматоидный артрит. Девочке была назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 5мг/м^2 поверхности тела в неделю внутрь. Несмотря на проводимую терапию, заболевание продолжало прогрессировать, суставной синдром приобрел полиартикулярный характер за счет вовлечения в патологический процесс локтевых и лучезапястных суставов. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, быстрое прогрессирование суставного синдрома, в январе 2006 года девочка была госпитализирована в одно из федеральных учреждений г.Москвы. При поступлении в стационар состояние девочки расценено как тяжелое. При осмотре отмечалось ограничение движений в

височно-нижнечелюстных сочленениях, шейном отделе позвоночника, припухлость, боль и ограничение движений в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. Походка была резко нарушена. Утренняя скованность достигала 90 минут. В клиническом анализе крови: СОЭ – 40 мм/ч, уровень Hb – 90 г/л, число лейкоцитов – $10,2x10^9$/л. В иммунологическом анализе крови: СРБ – резко положительный (+++), РФ – отрицательный. Принимая во внимание прогрессирующий характер заболевания и полиартикулярный вариант суставного синдрома, доза метотрексата была повышена до 10мг/м^2 поверхности тела в неделю. На протяжении всей госпитализации ребенку неоднократно проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона. На фоне указанного лечения уменьшилась припухлость в пораженных суставах, нарос объем движений в них, улучшилась походка, практически исчезла утренняя скованность. Далее пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями продолжить лечение метотрексатом. После выписки состояние ребенка некоторое время оставалось стабильным, однако через 1 месяц после выписки девочку вновь начала беспокоить боль в пораженных суставах, наросли экссудативные изменения в них, увеличилась продолжительность утренней скованности, заболевание продолжало прогрессировать. Ребенка повторно госпитализировали в стационар по месту жительства, где после проведенного обследования, к терапии метотрексатом был добавлен сульфасалазин. Однако на фоне лечения сульфасалазином и метотрексатом развился токсический гепатит и сульфасалазин был отменен. Девочка продолжила прием метотрексата в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в неделю, проводились внутрисуставные инъекции бетаметазона в коленные и голеностопные суставы.

Учитывая длительность заболевания, отсутствие эффекта от приема метотрексата в дозе 10 мг/м^2 поверхности тела в неделю, а также внутрисуставных инъекций бетаметазона, в 2009г. в стационаре была предпринята попытка повышения дозы метотрексата до 25 мг/м^2 поверхности

тела в неделю. Однако в связи с развившейся неукротимой рвотой после инъекции препарата, доза метотрексата была снижена до 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю. Заболевание продолжало прогрессировать. Для определения тактики дальнейшего ведения в 2010г. девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение ребенок поступил в апреле 2010 г., через 6 лет от начала заболевания. Состояние девочки при поступлении в клинику было расценено как тяжелое. При поступлении обращали на себя внимание признаки интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами. Суставной синдром носил полиартикулярный характер: отмечалось ограничение движений в височно-нижнечелюстных сочленениях, шейном отделе позвоночника, экссудативно-пролиферативные изменения в локтевых, лучезапястных суставах, проксимальных межфаланговых суставах пальцев кистей. Движения в указанных суставах были ограничены, болезненны. Отмечались экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах, ограничения движений и боль в них. В связи с выраженным болевым синдромом и ограничением движений в коленных суставах девочка с трудом передвигалась. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 90 минут. Девочка перестала посещать школу, стала замкнутой, боялась медицинских манипуляций. При обследовании были выявлены высокие лабораторные показатели активности заболевания: в клиническом анализе крови - ускорение СОЭ до 30 мм/час; в иммунологическом анализе крови увеличение сывороточной концентрации СРБ до 22мг/л (норма до 5 мг/л). По данным ультразвукового исследования был выявлен синовит обоих коленных суставов, изменения хрящевой и костной ткани. На рентгенограмме кистей выявлен околосуставной остеопороз, множественные эрозии суставных поверхностей пястных костей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования девочке был

подтвержден диагноз «Ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант».

В связи с кратковременным и недостаточным эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а также в связи с риском развития побочных эффектов, от локальной гормональной терапии решено было отказаться. При определении дальнейшей тактики ведения больной рассматривались различные терапевтические стратегии. Согласно существующим клиническим рекомендациям, препаратом первой линии для лечения больных ЮРА является метотрексат. Однако в данном случае, несмотря на достаточно длительный прием препарата в терапевтической дозе - явной положительной динамики добиться не удалось: суставной синдром продолжал неуклонно прогрессировать и рецидивировать – у девочки произошла быстрая трансформация олигоартрита в тяжелый полиартрит. От назначения сульфасалазина было решено отказаться, во-первых в связи с тем, что при этой форме болезни этот препарат, как правило, не эффективен, а во-вторых в связи с тем, что на фоне приема сульфасалазина у ребенка развился токсический гепатит. Принимая во внимание все вышеизложенное, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования суставного синдрома и инвалидизации ребенка, а также для повышения качества жизни девочки и ее семьи было принято решение о назначении ей генно-инженерного биологического препарата.

Нами было принято решение о назначении ингибитора ФНОα, который имеет показания ювенильный артрит – этанерцепт. Больной А. в мае 2010г. была начата терапия этим препаратом в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние девочки расценивалось как тяжелое (рис. 43а). В патологический процесс была вовлечена большая

группа суставов: височно-нижнечелюстные суставы (рис. 44а), шейный отдел позвоночника (рис. 45а), плечевые, локтевые (рис. 46а), лучезапястные (рис. 47а), пястно-фаланговые суставы пальцев кистей, коленные (рис. 48а), тазобедренные (рис. 49а) и голеностопные суставы. Во всех пораженных суставах была выражена болезненность и ограничение функциональной активности: девочка не могла запрокинуть голову назад (рис. 45а); уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала (рис. 46а), с трудом могла собрать пальцы рук в кулак, с трудом передвигалась, не садилась на корточки (рис. 49а). Ребенка ежедневно беспокоила утренняя скованность, длительностью около 90 минут.

Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность (CHAQ = 2,375). До начала терапии отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (табл. 132).

Лечение этанерцептом было начато 4 мая 2010г. Девочке также была продолжена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в неделю внутримышечно. Побочных реакций на введение этанерцепта отмечено не было. Терапия этанерцептом у девочки прослежена в течение 36 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта этанерцепта показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 4 дня от начала терапии уменьшилась продолжительность утренней скованности, девочка начала легче вставать по утрам после сна. Через 4 нед. после первого введения этанерцепта в состоянии ребенка была отмечена явная положительная динамика: полностью купировалась утренняя скованность, ребенок самостоятельно начал передвигаться с самого утра, движения в суставах стали безболезненными, уменьшились экссудативные изменения и значительно нарос объем движений во всех группах суставов, наросла общая активность ребенка. Уменьшилось число болезненных суставов, суставов с

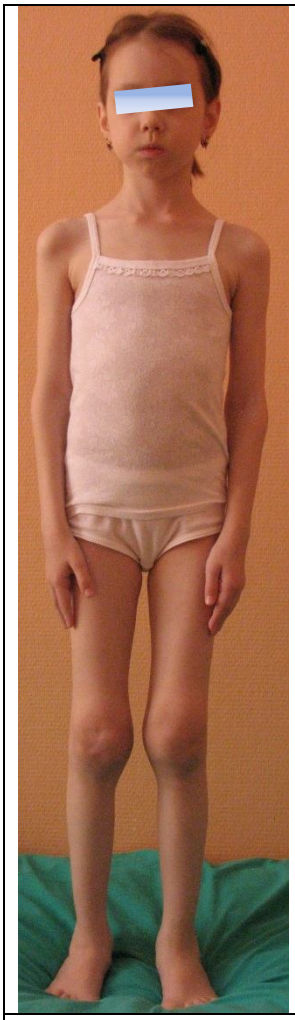
экссудацией и суставов с ограничением движений. Снизилась активность заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по оценке врача и по оценке родителей пациентки. В клиническом и иммунологическом анализах крови через 4 нед. от начала терапии значительно снизились лабораторные показатели активности заболевания: нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ (табл. 132).

Анализ качества жизни показал, что уже через 4 нед. от начала лечения этанерцептом оно повысилось по всем шкалам опросников: купировалась боль, уменьшилось беспокойство, девочке стало проще совершать ежедневные действия, общаться со сверстниками, легче проводить медицинские манипуляции.

Положительный эффект сохранился и к 36 нед. от начала лечения. У девочки полностью купировалась утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 43б-49б), нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Изменения коснулись и качества жизни. Через 36 нед. от начала терапии этанерцептом у девочки не только восстановился объем движений в пораженных суставах и нормализовались лабораторные показатели активности болезни, но статистически достоверно повысилось качество жизни (рис. 50, табл. 132).

Эффект терапии также оценивался по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди). У девочки к 4 нед. лечения этанерцептом было зарегистрировано 30% улучшение, к 12 нед. – 50%, а к 24 нед. лечения – 90% улучшение по критериям АКР.

Функциональную активность пациентки также определяли по индексу функциональной недостаточности в баллах от 0 до 3 (по вопроснику CHAQ). До начала терапии этанерцептом CHAQ составил 2,375, что соответствует тяжелому течению ЮРА. На фоне терапии качество жизни ребенка и ее семьи значительно возросло, и CHAQ составил 1,5 на 4 нед. и 0 – уже на 24 нед. лечения ингибитором ФНОα (табл. 132).

	
Рисунок 43а. Общий вид больной до терапии этанерцептом	Рисунок 43б. Общий вид больной на фоне терапии этанерцептом

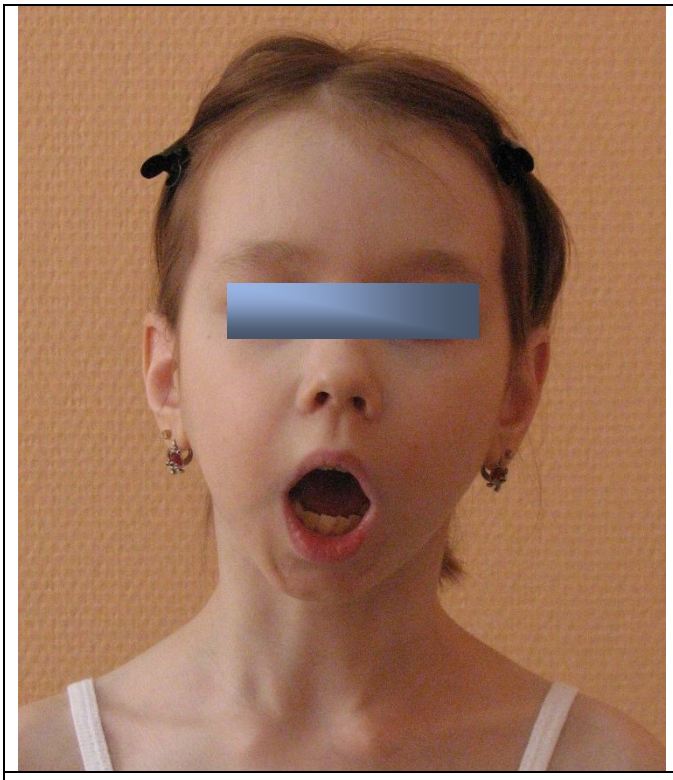


Рисунок 44а. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до терапии этанерцептом



Рисунок 44б. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов на фоне терапии этанерцептом

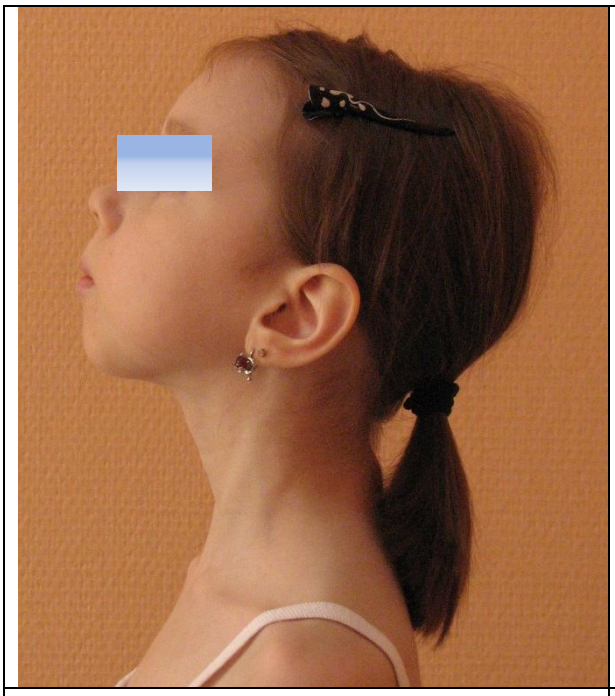


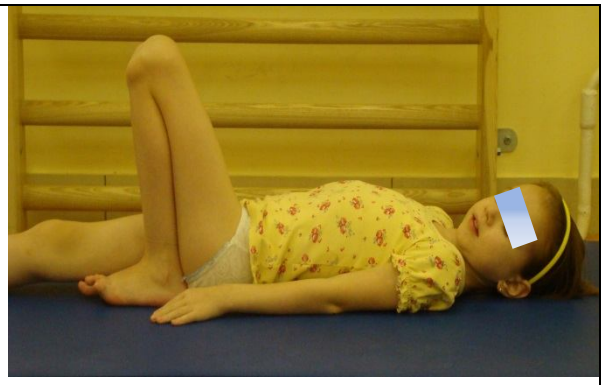
Рисунок 45а. Функциональная способность шейного отдела позвоночника до терапии этанерцептом



Рисунок 45б. Функциональная способность шейного отдела позвоночника на фоне терапии этанерцептом

	
Рисунок 46а. Функциональная способность локтевых суставов до терапии этанерцептом	Рисунок 46б. Функциональная способность локтевых суставов на фоне терапии этанерцептом

	
Рисунок 47а. Функциональная способность лучезапястных суставов до терапии этанерцептом	Рисунок 47б. Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне терапии этанерцептом

	
Рисунок 48а. Функциональная способность коленных суставов до терапии этанерцептом	Рисунок 48б. Функциональная способность коленных суставов на фоне терапии этанерцептом

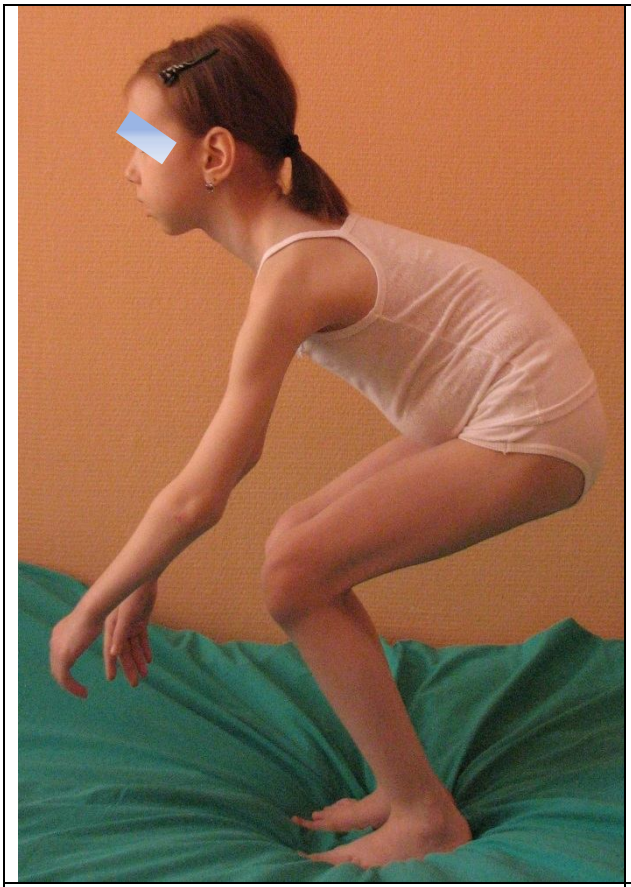
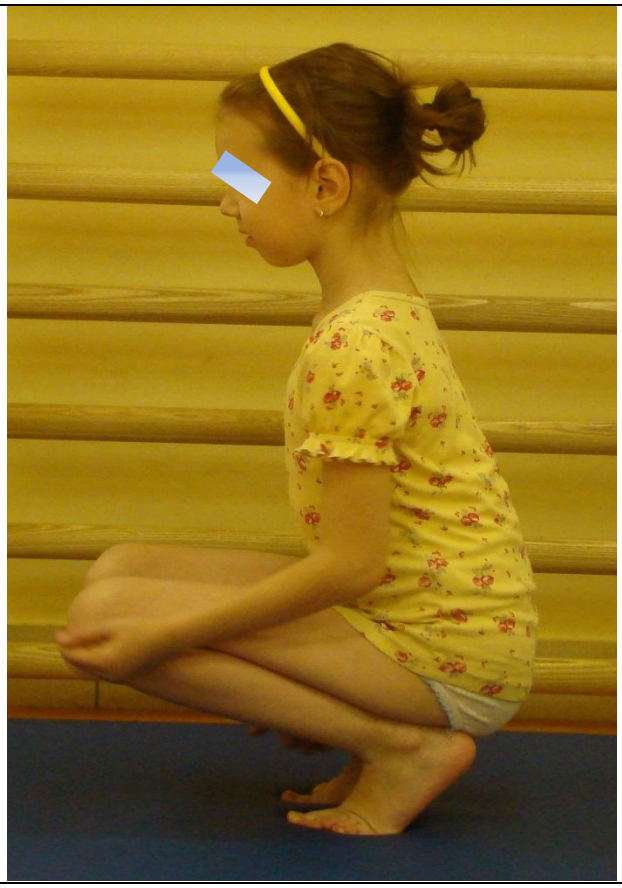
	
Рисунок 49а. Функциональная способность тазобедренных, коленных и голеностопных суставов до терапии этанерцептом	Рисунок 49б. Функциональная способность тазобедренных, коленных и голеностопных суставов на фоне терапии этанерцептом





Рисунок 50. Улучшение эмоционального фона через 36 недель терапии этанерцептом

Таблица 132. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больной А., 8 лет.

Показатель	До терапии	Через 4 нед	Через 36 нед
Длительность утренней скованности (мин)	90	0	0
Число болезненных суставов	21	12	0
Число суставов с экссудацией	12	8	2
Число суставов с ограничением функции	21	18	2
Активность заболевания по ВАШ* по оценке врача (баллы)	75	36	5
Активность заболевания по ВАШ* по оценке пациента (баллы)	86	40	0
Индекс качества жизни CHAQ** (баллы)	2,375	1, 5	0
СОЭ (мм/ч)	30	5	3
Тромбоциты ($x10^9$/л)	436	302	280
Лейкоциты ($x10^9$/л)	9,57	5,7	6,1
СРБ (мг%, N <5)	22	8	1

*ВАШ - визуальная аналоговая шкала, (min 0 – max 100).

**CHAQ - Children Health Assessment Questionnaire (min 0 – max 3).

Клинический пример 4.

Больной И., возраст 14 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с января 2011г.

Наследственный анамнез по заболеваниям ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в ноябре 2010г., в возрасте 12 лет, когда после травмы появились припухлость, болезненность и ограничение движений во втором пястно-фаланговом суставе правой кисти. К врачам не обращались, ребенок не лечился. Боль и припухлость в пораженном суставе самостоятельно уменьшились, ограничение движений сохранялось. Через 1 мес, в декабре 2010 г. мальчик перенес острое инфекционное заболевание с лихорадкой до 38,5°С, однократной рвотой, умеренными болями в животе. Через 1 нед у ребенка появились боль, припухлость и ограничение движений в коленных суставах. Родители обратились к врачу. В стационаре по месту жительства, было проведено обследование, при котором по данным рентгенографии и ультразвукового исследования коленных суставов был выявлен синовит. Ребенку установлен диагноз «Реактивный артрит». Назначен нимесулид и антибактериальный препарат из группы пенициллинов. Эффекта от проводимой терапии не было.

В январе 2011г. родители мальчика впервые обратились за помощью в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое, отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, умеренная периферическая лимфаденопатия, несмотря на небольшую длительность заболевания, суставной синдром уже носил асимметричный полиартикулярный характер; были выявлены выраженные припухлость, боль и ограничение движений в коленных суставах; сгибание ног было крайне болезненным, занимало несколько минут, а пальпация доставляла мальчику очень сильное беспокойство; Также выявлялись воспалительные изменения в правом грудино-ключичном сочленении, припухлость,

болезненность и ограничение движений во втором пястно-фаланговом суставе правой кисти, в правом тазобедренном суставе. Поражение суставов привело к значительному нарушению походки – мальчик ходил на полусогнутых ногах вследствие сгибательных контрактур в коленных суставах, при ходьбе сгибал спину, «привалакивал» правую ногу. По утрам ребенок плохо вставал, при пробуждении чувствал сильную боль в пораженных суставах нижних конечностей, утренняя скованность длилась 2 часа.

При обследвании выявлено ускорение СОЭ до 18 мм/час, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка в 3 раза до 14 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматодиный фактор и антитела к циклическому цитрулиновому пептиду были отрицательными. По данным ультразвукового исследования отмечался синовит обоих коленных суставов. Ребенок осмотрен окулистом – выявлена миопия слабой степени. Пациетну были исключены: хламидиоз, микоплазмоз, сальмонеллез, шигиллез, герпетическая, ЦМВ и Эпштейна-Барр вирусная инфекция. Проведены эзофагогастродуоденоскопия и ректороманоскопия для исключения патологии верхних отделов ЖКТ и воспалительных заболеваний кишечника. При серологическом исследовании крови выявлены антитела к иерсиниям класса IgG в титре 275 услЕД (норма 0-24 услЕД), класса IgA в титре 272 услЕД (норма 0-24 услЕД), что свидетельствовало о перенесенном иерсиниозе. Мальчику был установлен диагноз «Постэнтероколитический реактивный артрит». Было продолжено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и проведен курс антибактериальной терапии препаратом из группы аминогликозидов в течение 10 дней. На фоне лечения антибиотиком уже через 7 дней титр антител к иерсиниям вдвое снизился, а через 1 месяц антитела к иерсиниям класса IgA и IgG в крови не определялись. Несмотря на сероконверсию состояние ребенка ухудшилось: наросли экссудативные изменения в коленных суставах, длительность утренней скованности увеличилась до 3 часов, наросла инвалидизация, повысились лабораторные показатели

активности – СОЭ до 43 ммм/час, сывороточная концентрация СРБ - до 26,05 мг/л. Стали отмечаться ежедневные подъемы температуры тела до субфебрильных цифр; появились энтезопатии в области илеосакральных сочленений и пяточных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника (проба Томмаера - положительная, мальчик не доставал до пола 25 см) .

Учитывая болезненность в области илеосакральных сочленений была проведена магнитно-резонансная томография костей таза и пояснисного отедела позвоночника. По данным МРТ у ребенка развился двусторонний сакроилеит, проявлявшийся отеком мягких тканей в области илеосакральных сочленений, расширением суставной щели и деструктивными изменениями хрящевой ткани справа. По данным иммуногенетического исследования ребенок является носителем HLA-B27. Мальчик повторно осмотрен окулистом, выявлены начальные признаки острого переднего увеита, который быстро купировался на фоне местного лечения в виде инстилляций препаратов, содержащих глюкокортикоидные гормоны.

На основании данных анамнеза и осмотра (асимметричный полиартрит с поражением коленных, правого тазобедренного суставов, второго пястно-фалангового сустава правой кисти, правого грудино-ключичного сочленения; энтезопатии в области проекции илеосакральных сочленений и пяточных костей; ригидность в позвоночнике; острый передний увеит) и лабораторно-инструментальных исследований (ускорение СОЭ до 43 мм/ч, повышение уровня СРБ в 5 раз, наличие HLA-B27, сакроилеит по данным МРТ), мальчику был установлен диагноз: Энтезитный ЮИА.

Учитывая положительные результаты клинических исследований эффективности и безопасности этанерцепта у детей, больному И. была начата терапия препаратом в дозе 25 мг на введение в виде подкожных инъекций 2 раза в неделю. До начала лечения было проведено полное обследование с

целью исключения активного и латентного туберкулеза (проведен диаскинтест и компьютерная томография органов грудной клетки).

До начала терапии этанерцептом состояние мальчика расценивалось как тяжелое (рис. 51а): утренняя скованность была до 180 мин (табл. 133), мальчика беспокоили слабость, артралгии, особенно в утренние часы, он самостоятельно не мог встать с постели (рис. 51а). При осмотре выявлялись припухлость правого грудино-ключичного сочленения (рис. 52а), выраженные боли, припухлость и ограничение движений в коленных суставах (рис. 53а, 54а, 55а), боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, припухлость и болезненнность второго пястно-фалангового сустава правой кисти. Также определялись энтезопатии в области илеосакральных сочленений и бугров пяточных костей, ригидность в поясничном отделе позвоночника. В коленных суставах – сгибательные контрактуры. У ребенка отмечалось ограничение функциональной активности: походка нарушена, на корточки не садился, наклониться мог с трудом, самостоятельно себя не обслуживал.

9 февраля 2011 г. было начато лечение этанерцептом. Мальчик продолжил получать НПВП. Побочных реакций на введение этанерцепта не было. К настоящему моменту больной лечится этанерцептом в течение 1 года.

Анализ темпов развития эффекта анти – ФНОα. терапии показал, что уже на следующий день после первой инъекции препарата выраженность боли в суставах, значительно уменьшилась купировалась лихорадка. После второй инъекции уменьшилась продолжительность утренней скованности, мальчик начал легче вставать по утрам после сна. В контрольном клиническом анализе крови через 1 неделю от начала терапии значительно снизилась СОЭ (табл. 133).

Через 4 нед от начала лечения этанерцептом в состоянии ребенка отметилась значительная положительная динамика: купировалась утренняя скованность, с самого утра мальчику больше не требовалась помощь в самообслуживании, движения в суставах стали безболезненными, купировались экссудативные

изменения, нарос объем движений во всех группах суставов, наросла общая активность ребенка. Активность заболевания по визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) снизилась как по мнению врача, так и родителей пациента. Увеит был в неактивной фазе, местное лечение не требовалось. По данным лабораторных исследований нормализовались СОЭ и сывороточный уровень СРБ (табл. 133). Уже через 4 недели от начала терапии у ребенка была зафиксирована стадия неактивной болезни – отсутствовали суставы с активным артритом, лабораторные показатели активности не превышали нормальные величины. Мальчику были отмены НПВП.

Положительный эффект сохранился к 12 и 24 нед наблюдения, Активности болезни по ВАШ не было как по мнению врача, так и по мнению родителей ребенка.

В настоящее время больному проводится терапия этанерцептом в течение 52 нед.

Мальчик чувствует себя хорошо (рис. 51б). Островоспалительных изменений в коленных (рис. 53б) и мелких суставах нет, грудино-ключичные сочленения не изменены (рис. 52б), по всех группах суставов полный объем движений (рис. 45б, 55б). Все движения безболезненные, ригидности в позвоночнике и энтезопатий нет. Ребенок полностью себя обслуживает, свободно ходит на цыпочках, пятках, самостоятельно приседает, достает руками до пола. В клиническом и иммунологическом анализе крови все показатели в нормальных пределах (табл. 133).

Мальчик постоянно осматривается окулистом. За весь период наблюдения увеит находится в неактивном состоянии. Местно лечение увеита не проводится. Оценка эффективности терапии этанерцептом по критериям АКР педи показала, что к 4 нед было достигнуто 70% улучшение, к 12 и 24 нед - 90% улучшение. К 7 мес от начала лечения растворимыми рецепторами ФНОα была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия.

Высокая эффективность лечением этанерцептом обеспечила повышение качества жизни ребенка и его семьи.

В дебюте заболевания мальчик самостоятельно себя не обслуживал, требовалась посторонняя помощь, существовали трудности в его адаптации в домашней, повседневной и школьной жизни. Через год лечения ребенок полностью адаптировался, самостоятельно справляется с работой по дому, посещает школу и дополнительные занятия по интересам наравне со своими сверстниками, успешно занимается в секции плавания. О повышении качества жизни ребенка свидетельствует положительная динамика индекса качества жизни по CHAQ (табл. 133).

Через 1 год от начала терапии этанерцептом была проведена повторная магнитно-резонансная и компьютерная томография костей таза, которые показали полное купирование воспалительного процесса в илеосакральных сочленениях, восстановление хрящевой ткани и отсутствие деструктивных изменений костной ткани суставов.

За год наблюдения ребенок вырос на 18 см, что невозможно было бы при сохраняющейся высокой активности заболевания и применении глюкокортикоидных гормонов.

	
Рисунок 51а. Общий вид больного до лечения этанерцептом	Рисунок 51б. Общий вид больного после лечения этанерцептом

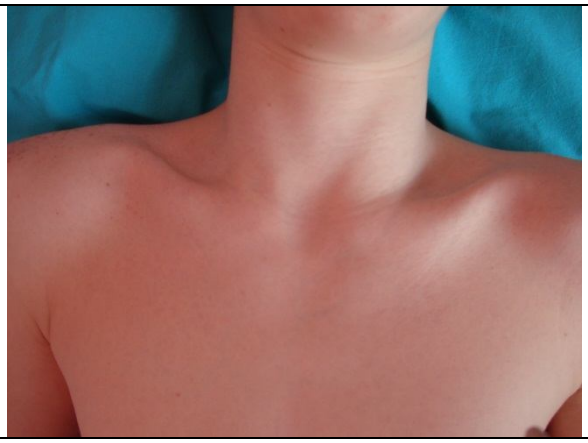
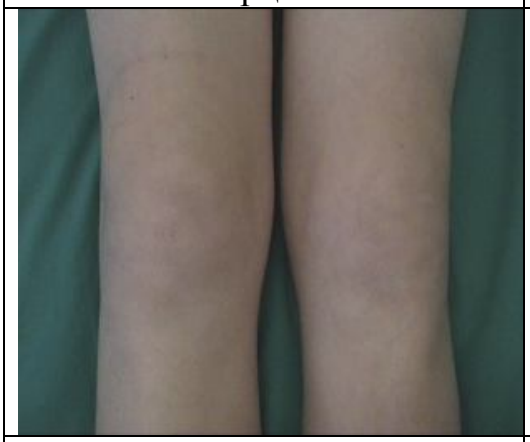
	
Рисунок 52а. Экссудативные изменения в правом грудино-ключичном сочленении до лечения этанерцептом	Рисунок 52б. Грудино-ключичные сочленения после лечения этанерцептом
	
Рисунок 53а. Экссудативные изменения в коленных суставах до лечения этанерцептом	Рисунок 53б. Коленные суставы после лечения этанерцептом

	
Рисунок 54а. Функциональная способность правого коленного сустава до лечения этанерцептом	Рисунок 54б. Функциональная способность правого коленного сустава после лечения этанерцептом

	
Рисунок 55а. Функциональная способность левого коленного сустава до лечения этанерцептом	Рисунок 55б. Функциональная способность левого коленного сустава после лечения этанерцептом

Таблица 133. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больного И.

Показатель	До терапии	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед	Через 36 нед	Через 48 нед
Длительность утренней скованность, мин	180	0	0	0	0	0
Число болезненных суставов, абс	5	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс	4	0	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции	3	0	0	0	0	0
Энтезопатии	+	-	-	-	-	-
Проба Томмаера, см	25	5	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача),баллы	85	0	0	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя),баллы	90	40	15	0	0	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	1,79	0,64	0	0	0	0
СОЭ, мм/час	43	14	12	4	2	2
Гемоглобин, г/л	125	128	139	147	143	145
Ревматоидный фактор, МЕ/л (норма< 20 МЕ/л)	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
СРБ, мл/л (норма <5 мг/л)	26,05	4,98	<1	<1	<1	<1
Активность заболевания по АКРпеди		100	100	100	100	100

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимально – 100 баллов), CHAQ – Children Health Assessment Questionnaire (минимально возможное значение 0, максимально – 3 балла)

Клинический пример 5.

Больной Р., возраст 16 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с июня 2009 г. Мальчик родился от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, со стимуляцией. Масса при рождении составила 3200 г, длина тела - 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок был приложен к груди на первые сутки. На грудном вскармливании находился до 6 месяцев, на смешанном - до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. До возраста 10 лет вакцинация проводилась согласно национальному календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания - ОРИ 2-3 раза в год, из детских инфекций перенес ветряную оспу. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок заболел в январе 2005 г. (в возрасте 10 лет), когда у него возникла припухлость правого коленного и левого голеностопного суставов. Через несколько дней мальчик стал предъявлять жалобы на утреннюю скованность, начались подъемы температуры тела до 38 С в утренние часы, появилась припухлость левого коленного, и правого голеностопного сустава.

В феврале 2005 г. больной был госпитализирован в кардиоревматологическое отделение в стационар по месту жительства в тяжелом состоянии. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, экссудативные изменения в коленных, голеностопных суставах, выраженная болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $17x10^9$/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 56 мм/час; в иммунологическом анализе крови – резко положительный СРБ (++++). В ходе проведенного обследования у пациента было исключено течение инфекционного и онкогематологического процессов. Был установлен

диагноз ювенильный ревматоидный артрит, аллерго-септический вариант. Мальчику назначались НПВП, проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального, внутрисуставное введение гидрокортизона в сочетании с циклофосфамидом (4 инъекции). Отсутствие эффекта от указанной терапии явилось основанием для назначения больному преднизолона для перорального приема в суточной дозе 30 мг (около 1 мг/кг массы тела). На фоне приема глюкокортикоидов прекратились подъемы температуры, купировались воспалительные изменения в пораженных суставов, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациент был выписан под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона для перорального приема до поддерживающей.

Развитие побочных эффектов глюкокортикоидной терапии заставило родителей пациента в короткие сроки (в течение 3 месяцев) самостоятельно полностью отменить преднизолон. В период с 2005-2007гг ребенок «лечился» у представителей нетрадиционной медицины, у ревматолога не наблюдался.

Состояние мальчика ухудшилось в ноябре 2007 года, когда после перенесенной ОРИ у него вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движения в них. Ребенка стала беспокоить утренняя скованность продолжительностью до 120 минут, боль при движении в грудном и поясничном отделах позвоночника; отмечены подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение одной из московских клиник. При проведении лабораторного обследования в клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $18x10^9$/л, ускорение СОЭ до 66 мм/час; в иммунологическом анализе крови – положительный СРБ (+++), сывороточный уровень ревматоидного фактора соответствовал нормативным значениям. В связи с тяжестью

состояния больному проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции триамцинолона. В связи с отсутствием стойкого эффекта от указанной терапии ребенку были назначены метилпреднизолон для перорального приема в суточной дозе 16 мг (около 0,7 мг/кг массы тела) и метотрексат в дозе 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед. На фоне лечения состояние пациента несколько улучшилось: купировалась лихорадка, нарос объем движения в суставах, однако полностью купировать активность суставного синдрома не удалось: сохранялись периодические жалобы на боли при движении в спине и суставах, утреннюю скованность длительностью до 60 минут, что требовало периодического приема НПВП. После выписки из стационара проводилось постепенное снижение дозы метилпреднизолона. В мае 2009 года доза препарата составила 7 мг в сут (0,3 мг/кг массы тела).

В июне 2009 г. после инсоляции у больного развилось тяжелое обострение болезни: мальчик лихорадил до фебрильных цифр, увеличилось число суставов с активным артритом (суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер), неуклонно нарастала степень инвалидизации и снижение качества жизни. В июле 2009 для определения тактики дальнейшего лечения ребенок поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН на 4 год от начала болезни.

При поступлении в клинику состояние пациента было расценено как тяжелое: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр; ребенка беспокоила выраженная боль при движении в позвоночнике и суставах, продолжительность утренней скованности составляла 4-5 часов. Также обращали на себя внимание симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, «тени» под глазами), пациент был эмоционально подавлен. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, коленных, тазобедренных, голеностопных суставов; движения в указанных суставах были ограничены и резко болезненны. У больного также определялись множественные

энтезопатии и ригидность позвоночника в грудном и поясничном отделах: проба Томаера составила 32 см (норма менее 20), симптом Отта– 3 см (норма более 5 см), тест Шобера – 10 см (норма более 15 см). Показатели лабораторных исследований соответствовали III степени воспалительной активности заболевания. По данным рентгенологического исследования пораженных суставов были выявлены единичные эрозии костной ткани, по результатам компьютерной томографии илеосакральных сочленений - признаки двустороннего сакроилеита. При иммуногенетическом обследовании обнаружен HLA B27 антиген главного комплекса гистосовместимости. На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований диагноз Энтезитный ЮИА не вызывал сомнений.

Учитывая агрессивное, неуклонно прогрессирующее течение заболевания с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения функциоанльного статуса и качества жизни пациенту была начата терапия химерными моноклональными антителами к ФНОα — препаратом инфликсимаб. Назначение препарата было одобрено Ученым Советом, а также локальным этического и формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Пациент и его родители заполнили информированное согласие на применение инфликсимаба. С целью исключения туберкулеза перед началом терапии инфликсимабом больному были проведены реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки. По данным КТ очаговых и инфильтративных изменений в легких выявлено не было, реакция Манту была отрицательной. После исключения специфического процесса была начата терапия инфликсимабом. Терапия метотрексатом была продолжена в прежней дозе (15 мг/м^2 стандартной поверхности тела в нед).

На фоне терапии инфликсимабом состояние мальчика быстро и значительно улучшилось: уже после первой инфузии препарата прекратились подъемы температуры тела, значительно уменьшилась припухлость пораженных

суставов, нарос объем движений в них, полностью купировался болевой синдром и скованность. К 6 нед. терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни, полностью исчезли воспалительные изменения в коленных суставах, восстановился объем движений в них, однако сохранялись умеренные проявления ахиллобурсита

В общем, пациенту Р. были проведены 5 введений инфликсимаба без нежелательных явлений. Через 2 недели после 5-го введения препарата состояние мальчика ухудшилось вновь: возобновились подъемы температуры тела, появились утренняя скованность и островоспалительные изменения в суставах, повысились лабораторные показатели активности болезни. Все выше изложенное свидетельствовало о развитии вторичной резистенстности к химерным моноклональным антителам к ФНОα и явилось основанием отмены инфликсимаба.

В апреле 2010 пациент вновь был госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. Состояние мальчика расценивалось как тяжелое (рис. 56а). Ребенок был истощен, обращал внимание резкий дефицит массы тела (рис. 56а). Отмечалась длительная (в течение 6 часов) утренняя скованность, ежедневные подъемы температура тела до фебрильных цифр, слабость, артралгии. Пациента беспокоили выраженные боли в позвоночнике и суставах, ребенок самостоятельно не мог встать с постели, не ходил (рис. 56а), себя не обслуживал и нуждался в постоянной помощи матери. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных (рис. 57а) и голеностопных суставах (рис. 58а) с резким ограничением их функции. Также было затруднено разведение и ротация в тазобедренных суставах (рис. 59а). В коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры (рис. 57а, 60а). Обращали внимание ахиллобуситы, ригидность позвоночника, множественные энтезопатии. При обследовании в клиническом анализе СОЭ была повышена до 55 мм/ч, в иммунологическом

анализе крови концентрация С-реактивного белка (СРБ) превышала 20 нормативных значений (табл. 134). При проведении компьютерной томографии илиосакральных сочленений выявлено прогрессирование деструктивных изменений, что соответствовало 2 рентгенологической стадии.

Анализ истории заболевания больного Р. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включая глюкокортикоиды для внутривенного, внутрисуставного и перорального приема, НПВП, метотрексат и блокатор ФНОα — инфликсимаб. В то же время тяжелое состояние пациента требовало активной терапевтической тактики. Перед сотрудниками Клиники стояла очень сложная задача. С одной стороны были использованы и оказались неэффективны практически все основные схемы терапии ЮИА. При этом мы хотели избежать повторного назначения глюкокортикоидов для внутривенного, внутрисуставного введения, и повышения дозы перорального метилпреднизолона, так как первоначальное назначение метилпреднизолона не предотвратило развития инвалидизации и вызвало тяжелые побочные эффекты. С другой стороны ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больной чувствителен к ингибиторам ФНОα. Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к ФНОα развивается в связи с появлением нейтрализующих антител. Следовательно, учитывая первый ответ пациента на ингибитор ФНОα и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора на другой, было принято решение о назначении второго ингибитора ФНОα, к которому нейтрализующие антитела не синтезируются. Таким препаратом стал адалимумаб.

Адалимумаб больному Р. был назначен в традиционной дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Ученый совет НЦЗД разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ювенильным артритом в ревматологическом отделении

НЦЗД. Пациент и его родители подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба больному повторно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и реакция Манту. Данных за специфический процесс получено не было.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первого введения препарата мальчик стал более активным, купировалась лихорадка, через 2 нед. лечения исчезла утренняя скованность, артралгии и энтезопатии, к 6 нед. полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, нарос объем движений в них; через 4 нед. нормализовались лабораторные показатели активности заболевания; через 8 нед. зарегистрировано состояние неактивной болезни (табл. 134). Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больного, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние. Оценка качества жизни пациента на фоне лечения адалимумабом приблизились к показателю качества жизни практически здоровых сверстников.

Пациент продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед. в поликлинических условиях по месту жительства. К настоящему времени длительность терапии составляет 54 недели. Единственным нежелательным явлением терапии является жжение в месте инъекции в течение нескольких минут после введения препарата. Доза метилпреднизолона снижена до 2 мг/сут, полностью отменены НПВП. На фоне лечения адалимумабом у ребенка развилась клинико-лабораторная ремиссия (рис. 56б-60б, табл. 134).

	
Рисунок 56а. Общий вид больного до начала терапии адалимумабом	Рисунок 56б. Общий вид больного через 12 мес терапии адалимумабом

	
Рисунок 57а. Воспалительные изменения в коленных суставах до начала терапии адалимумабом	Рисунок 57б. Воспалительные изменения в коленных суставах на фоне терапии адалимумабом

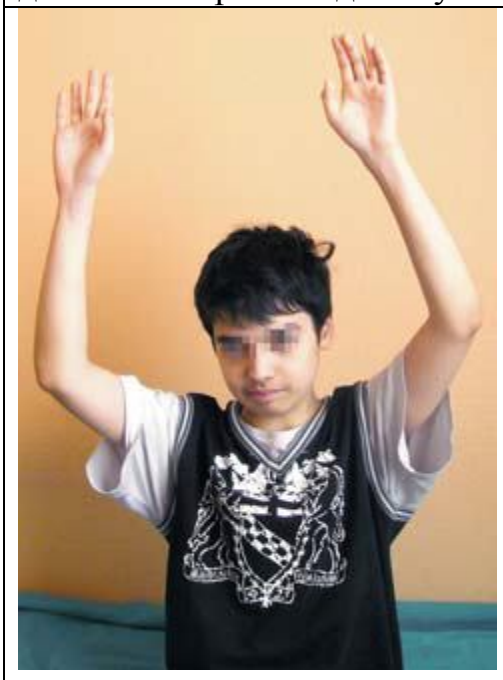
	
Рисунок 58а. Воспалительные изменения в голеностопных суставах до начала терапии адалимумабом	Рисунок 58б. Воспалительные изменения в голеностопных суставах на фоне терапии адалимумабом
	
Рисунок 59а. Функциональная способность тазобедренных суставов до начала терапии адалимумабом	Рисунок 59б. Функциональная способность тазобедренных суставов на фоне терапии адалимумабом
	
Рисунок 60а. Функциональная способность суставов рук до начала терапии адалимумабом	Рисунок 60б. Функциональная способность суставов рук на фоне терапии адалимумабом

Таблица 134. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больного Р.

Показатели	Июль 2009	Сентябрь 2009	Апрель 2010	Май 2010	Июль 2010	Апрель 2011
	До начала терапии ИНФ	6 нед. терапии ИНФ	До начала терапии АДА	2 нед. терапии АДА	8 нед терапии АДА	54 нед. терапии АДА
Длительность утренней скованности, мин	300	0	360	0	0	0
Число суставов с активным артритом	11	1	13	9	0	0
Число суставов с ограничением функции	9	1	11	9	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	10	2	10	5	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,2	0,75	3,0	1,6	0,2	0
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,0	4,2	3,8	4,52	4,4	4,66
Гемоглобин, г/л	103	112	98	104	118	128
Лейкоциты, $x10^{9}$/л	11,9	8,5	13,3	10,51	8,9	7,72
Тромбоциты, $x10^{9}$/л	438	300	523	404	347	276
СОЭ, мм/ч	45	15	55	37	10	7
СРБ, мг/л, (N до 5 мг/л)	24	4,5	100	35	3	1

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ювенильный артрит (ЮА) – это системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности.

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр противоревматических препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоспорин) [5, 6, 42, 104, 150, 167, 172]. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии и контроля над заболеванием с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [125, 133, 212, 316]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни.

Значительный прогресс в терапии ревматических болезней связан с внедрением в клиническую практику принципиального нового класса препаратов, объединенных общим термином "генно-инженерные биологические препараты" (ГИБП) [3, 39, 48, 83, 104, 165, 166]. ГИБП – это противовоспалительные лекарственные средства, которые производят с использованием биотехнологий. Мишенями для ГИБП являются цитокины, их рецепторы, а CD молекулы, ко-стимулирующие молекулы и др. [45, 85, 93]. Основным преимуществом «биологической» терапии является

максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем [249, 114].

Центральным звеном в патогенезе ЮИА без системных проявлений является фактор некроза опухоли альфа (ФНОα). Он обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [41, 93, 97, 111].

Учитывая, недостаточную эффективность терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами для внутрисуставного и перорального введения у 50% пациентов с ЮИА без системных проявлений, в ревматологическом отделении ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» было инициировано настоящее исследование.

Целью исследования была разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику технологии применения генно-инженерных препаратов – ингибиторов ФНОα для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

Исследование было проспективным, когортным, проводилось в несколько этапов в течение 12 лет. Пациенты включались в исследование постепенно по мере развития терапевтических технологий лечения и их регистрации на территории РФ.

На первом этапе (2002-2013гг) проводились оценка эффективности и безопасности терапии химерными моноклональными антителами к ФНОα (инфликсимабом) у 232 пациентов, на втором этапе (2008-2014гг) – рекомбинантными моноклональными антителами к ФНОа (адалимумабом) у 215 больных, на третьем этапе (2009-2014гг) – растворимыми рецепторами к ФНОа (этанерцептом) у 198 детей. Группу сравнения составили 200 пациентов, получавших метотрексат в дозе 15 мг/м^2/нед.

На четвертом этапе (2008-2014гг) оценивалась эффективность и безопасность «переключения» на второй ингибитор ФНОα у 119 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Использовались ретроспективные данные по каждой группе.

Проведен анализ эффективности и безопасности монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у 214 больных, оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФНОα у 645 детей с ранним (длительностью менее 2 лет) и поздним (длительностью более 2 лет) ЮИА без системных проявлений.

За 12 лет в исследование было включено 964 пациента с ЮИА без системных проявлений (603 девочки и 361 мальчик) в возрасте от 0,6 до 17,5 лет. Средний возраст составил 8.2 (4.6) лет, средняя длительность болезни – 3.5 (3.2) года; соотношение мальчиков и девочек – 1:1,7.

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR (Международной лигой ревматологических ассоциаций).

В исследование были включены пациенты с олигоартикулярным, полиартикулярным, энтезитным ЮИА в возрасте до 18 лет, получавшие НПВП и ГК в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала исследования.

Критериями исключения из исследования стали системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов, текущее инфекционное заболевание, иммунодефицитные состояния; нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз.

У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая длительность и возраст его дебюта, особенности клинических проявлений (длительность утренней скованности, активность суставного синдрома, функциональная активность по вопроснику CHAQ, глобальная оценка активности болезни лечащим врачом и субъективная оценка самочувствия пациентом или его родителем по ВАШ), предшествующая терапия.

Большинство детей – 616 (64%) заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 191 (20%) – от 5 до 10 лет, 155 (16%) – от 10-ти до 16 лет.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии.

У большинства пациентов был диагностирован олигоартикулярный 216 (34%) и полиартикулярный ЮИА 289 (45%), у 138 (21%) – энтезитный артрит. У 109 (17%) пациентов, лечившихся ГИБП, артрит сочетался с увеитом.

На момент начала терапии у 97% пациентов, получавших ГИБП, и всех больных, лечившихся метотрексатом, выявлялся активный суставной синдром, у 3% больных – увеит без активного артрита.

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 68% и 60,5%, сывороточной концентрации СРБ – у 58% и у 67% пациентов, получавших ГИБП и метотрексат, соответственно.

По данным специального вопросника CHAQ выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ>1,6) наблюдалась у 33% и 23%, умеренная (индекс CHAQ 0,64-1,6) – у 43% и 51% пациентов на фоне терапии ГИБП и метотрексатом, соответственно.

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей было плохим, а активность болезни по оценке врача у больных всех групп до начала терапии – высокой. Необходимо отметить, что во всех группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач.

По индексу JADAS71 высокая активность заболевания отмечалась у большинства пациентов (19,1 (13,2;27); 18,7 (14,6;22,7) на фоне терапии ингибиторами ФНОα и метотрексатом, соответственно).

Таким образом, до начала лечения ГИБП и метотрексатом у всех детей с ЮИА отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности; повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое

самочувствие по мнению пациентов или их родителей, высокая активность болезни по мнению врача и индексу JADAS71.

До начала исследования всем больным проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

По месту жительства в территориальном медицинском учреждении 183/643 (29%) и 32/200 (16%) детям, лечившихся ГИБП и метотрексатом, соответственно, был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,1 до 2 мг/кг массы тела в сут; внутрисуставные инъекции ГК с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 294/643 (46%) и 88/200 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение – 38/643 (6%) и 6/200 (3%) больным, получавшим ГИБП и метотрексат, соответственно.

Все пациенты до начала терапии ГИБП лечились иммунодепрессантами: метотрексатом – 574/643 (89%), циклоспорином – 233/643 (36%), лефлуномидом – 37/643 (6%), гидроксихлорохином – 78/643 (12%), сульфасалазином – 208/643 (32%), циклофосфамидом – 17/643 (3%), азатиоприном – 9/643 (1,4%) больных. Также все дети лечились НПВП.

На первом этапе нашей работы в исследование было включено 432 пациента с ЮИА без системных проявлений. Оценивалась эффективность терапии химерными моноклональными антителами к ФНОα (инфликсимабом) (n=232) и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед (n=200).

Анализ результатов этого этапа исследования показал, что инфликсимаб обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 неделю после первой инфузии инфликсимаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 70% пациентов. Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. На фоне монотерапии метотрексатом достоверная динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни и улучшение

функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 месяцев после начала лечения.

Эффективность инфликсимаба хорошо изучена у взрослых больных РА.

В исследование ATTRACT у взрослых пациентов была отмечена высокая клиническая эффективность ингибитора ФНОα. Снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8% больных РА при применении инфликсимаба и только у 17% пациентов на фоне терапии метотрексатом [205]

В нашем исследовании инфликсимаб также достоверно чаще и в более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (3,5 (2;7,5) и 12 (6;18)мес, $p<0,0001$, соответственно). Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 8%, 34% и 40% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Через 1 год стадия неактивной болезни была достигнута у 56% пациентов, получавших инфликсимаб, что сопоставимо с результатами исследования ATTRACT. Эффективность метотрексата по нашим данным была выше, чем в исследовании ATTRACT: стадия неактивной болезни через 1 год терапии метотрексатом была зарегистрирована у 38% больных с ЮИА, и лишь у 17% пациентов, включенных в исследование ATTRACT. Такая разница может быть связана с более агрессивным течением РА взрослых.

В исследовании PRINTO эффективность инфликсимаба в дозе 3 мг/кг у детей с ЮИА была выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Однако разница была статистически не значимой. К 52 неделе наблюдения на фоне терапии инфликсимабом в дозе 3 мг/кг суставной синдром купировался у 44,1% пациентов, а улучшение по критериям АКРпеди 50/70 было зарегистрировано у 69,6/51,8% больных [254].

В нашем исследовании эффективность инфликсимаба была выше, чем в исследовании PRINTO. Через 1 месяц после начала терапии ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 21%, нормализация лабораторных

показателей (СОЭ и сывороточной концентрации СРБ) – у 42%, полная функциональная активность по вопроснику CHAQ – у 34% пациентов, лечившихся инфликсимабом. Через 1 год суставной синдром купировался у 80% пациентов, уровень ответа по критериям АКРпеди 50/70 составил 92/88%, соответственно. Вероятно, это связано с тем, что в нашем исследовании средняя доза инфликсимаба была выше, чем в исследовании PRINTO, и составила 7,06 (5;8,7) мг/кг (PRINTO – 3 мг/кг).

Долгосрочная эффективность и безопасность терапии инфликсимабом с метотрексатом были проанализированы в открытой продленной фазе (52-204 недели) исследования PRINTO у 78/122 (64%) пациентов начальной когорты [253]. На 204 неделе число пациентов, отвечающих критериям улучшения АКРпеди 30/50/70/90, составило 44/40/33/24%, критериям стадии неактивной болезни – 13%.

В нашем исследовании также проанализирована эффективность длительного применения инфликсимаба. Через 4 года эффективность оценивалась только у 15 больных, что составило 7% от начальной когорты. Критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 87/76/49%, а стадии неактивной болезни – 36% больных, лечившихся инфликсимабом.

Более высокую эффективность инфликсимаба в нашем исследовании мы связываем с тактикой ведения пациентов с ЮИА. При положительном, но недостаточном эффекте терапии пациенты исключались из исследования и «переключались» на другой ингибитор ФНОα или препарат с другим механизмом действия, так как целевой точкой нашего исследования было достижение ремиссии болезни в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» [39].

Особого внимания заслуживают данные о выживаемости терапии инфликсимабом у детей с ЮИА. В нашем исследовании кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом на первом году наблюдения был достоверно выше, чем у метотрексата и составил: 75% и 61% – через 9 месяцев, 59% и 57% – через 1,5 года. В дальнейшем выживаемость терапии

инфликсимабом значительно снизилась и была достоверно ниже, чем терапии метотрексатом: 31% и 54% – через 2,2 года, 15% и 53% – 2,8 года, 10% и 53% – 3,4 года, 6% и 50% – 4,1 года, 5,6% и 41% - 5,3 и 6 лет, соответственно. Основной причиной прекращения лечения инфликсимабом была его вторичная неэффективность.

В исследовании *Ruperto с соавт.*, в которое было включено 122 пациента, досрочно прекратили терапию у 34% пациентов, у большинства по причине отзыва информированного согласия (11 пациентов), недостаточной эффективности (8 пациентов) или по требованию пациента/врача/спонсора (8 пациентов). Лишь 30% от общего числа пациентов продолжали получать инфликсимаб в течение 4 лет после окончания исследования [253]. Представленные данные свидетельствуют о том, что лечение инфликсимабом сопровождается высоким риском его отмены.

В исследовании *Tynjälä P. и соавт.* кумулятивная доля пациентов с ЮИА (n=104), у которых было продолжено лечение инфликсимабом, к концу первого года терапии была сопоставима с нашими результатами и составила 80%, но при дальнейшем наблюдении была выше: к концу второго года она составила 68%, к концу третьего года – 53%, к концу четвертого года – 48%. Основными причинами отмены препарата являлись побочные реакции (22%), вторичная неэффективность (20%) и ремиссия заболевания (16%) [289].

В нашем исследовании частота прекращения терапии в связи с развитием вторичной неэффективности была более, чем в два раза больше (42%), чем в исследовании *Tynjälä P. и соавт.* Частота отмены препарата по причине побочных эффектов (19% и 22%) и ремиссии заболевания (16,5% и 16%) в обоих исследованиях была сопоставима.

Особое внимание при оценке эффективности препаратов уделяется анализу их безопасности.

В нашем исследовании инфликсимаб и метотрексат хорошо переносились 44% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 56% и 27% больных, лечившихся

инфликсимабом и метотрексатом, но явились основанием для отмены препаратов у 19% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения инфликсимабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (51,8 и 27,4; 13,4 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$). Наиболее часто на фоне антиФНО терапии развивались инфузионные реакции (8,3 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (38 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$). Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 67% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 17% и 9% пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфузионные реакции, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, обострение хронического пиелонефрита; генерализованную герпетическую инфекцию, вирусный гепатит С.

В исследовании PRINTO частота развития серьезных нежелательных явлений, была значимо выше при применении инфликсимаба в дозе 3 мг/кг, чем – в дозе 6 мг/кг. Инфузионные реакции существенным образом связывались с формированием нейтрализующих антител к инфликсимабу особенно в дозе 3 мг/кг [254]. В открытой продленной фазе (52-204 недели) у 78/122 пациентов, включенных в исследование, была проанализирована долгосрочная безопасность инфликсимаба [253]. Инфузионные реакции также чаще развивались у пациентов, получавших инфликсимаб в более низкой дозе (3 мг/кг), чем у больных, лечившихся препаратом в более высокой дозе (6 мг/кг) (32% и 17,5%). В большинстве своем инфузионные реакции регистрировались у пациентов с положительными антителами к препарату (58%) [254]. При длительном наблюдении были выявлены антинуклеарные антитела и антитела к двухцепочечной ДНК у 26% и 7% пациентов, соответственно. Вместе с тем ни у одного из наблюдаемых больных клинических признаков или симптомов аутоиммунных заболеваний

(например, волчанки или волчаночноподобного синдрома) не отмечалось [253].

В нашем исследовании инфузионные реакции развивались чаще, чем в исследовании PRINTO, при этом доза препарат составляла 7 мг/кг, антитела к двуспиральной ДНК и антиядерные антитела не выявлялись, волчаночноподобный синдром не зарегистрирован ни у одного ребенка.

Нами было показано, что терапия химерными моноклональными антителами к ФНОα инфликсимабом является фактором риска развития туберкулеза легких. У пациентов, лечившихся инфликсимабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (у 12% и 2,5% пациентов; с частотой 5,3 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p<0,001$). Было зафиксировано 6/232 (2,6%) случаев туберкулеза легких.

В исследовании *Ruperto N. и соавт.* бессимптомный туберкулез легких был зарегистрирован у одного пациента в результате повторного скрининга при помощи туберкулиновой пробы [253].

Hyrich KL, Keane J. и соавт. проанализировали все опубликованные сообщения до мая 2001г. о туберкулезе среди приблизительно 147 тыс. взрослых пациентов, лечившихся инфликсимабом. Было обнаружено 70 случаев туберкулеза, у 40 пациентов были внелегочные формы заболевания (17 – диссеменированный, 11 – лимфоузлов, 4 – перитонеальный, 2 – плевры и по 1 – менингеальный, кишечный, паравертебральный, костей, половых органов и мочевого пузыря). У 48 – заболевание развилось уже после 3–й инфузии инфликсимаба или еще раньше. Диагноз был подтвержден с помощью биопсии у 33 пациентов. Частота развития туберкулеза у пациентов, получавших инфликсимаб, значительно превышала фоновые показатели, тем более что 64/70 пациентов были из стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. Подсчитано что, в частности, относительный риск развития туберкулеза у пациентов с ревматоидным артритом,

лечившихся инфликсимабом, составлял 19,9 (по сравнению с пациентами, не получавшими инфликсимаб) [171, 181]. Отмечено, что на фоне терапии инфликсимабом частота развития туберкулеза была заметно выше, чем заболеваемость другими серьезными инфекциями. После того, как были усилены меры предосторожности при назначении инфликсимаба, заключавшиеся в обязательном обследовании на туберкулез (рентгенография легких и туберкулиновая проба) перед началом лечения, частота развития этого заболевания на фоне терапии инфликсимабом резко сократилась [94].

Среди 297 пациентов с РА, получавших инфликсимаб, в Российском регистре туберкулез к 46–й неделе после начала лечения был диагностирован у 4 больных, что составило 1,3%. У 2 пациентов до лечения инфликсимабом проба Манту не проводилась, у одного из этих пациентов клинические проявления туберкулеза были обнаружены уже после второй инфузии, у второго – после пятой. У остальных двух больных результаты пробы Манту составляли 2 и 5 мм, и туберкулез развился у них после 4–й и 8–й инфузий инфликсимаба, соответственно [26, 28].

В нашем исследовании перед назначением инфликсимаба всем пациентам проводились компьютерная томография органов грудной клетки и реакция Манту. У всех пациентов проба Манту была отрицательной, изменений в легких по данным компьютерной томографии не было. В дальнейшем каждые полгода проводился скрининг на туберкулез. Вместе с тем несмотря на скрининг у 6 пациентов развился туберкулез; но такая тактика контроля позволила поставить диагноз на ранних стадиях, отменить инфликсимаб и начать специфическое лечение, что привело к выздоровлению детей.

Таким образом, анализ данных литературы и нашего исследования позволяет сделать заключение о том, что инфликсимаб эффективен для лечения детей с ЮИА без системных проявлений. В течение первого года он оказывает очень быстрый и выраженный противовоспалительный эффект. Но его химерная молекула, скорее всего, является причиной для развития инфузионных реакций и вторичной неэффективности, что сопряжено с риском

прекращения лечения. Кроме того, при применении инфликсимаба повышается риск развития туберкулеза.

Регистрация в Российской Федерации препарата человеческих моноклональных антител адалимумаба в 2008г, послужила основанием для продолжения нашего исследования.

На этом этапе было включено 415 пациентов, получавших адалимумаб (n=215) и метотрексат (n=200). Как показали результаты нашего длительного пятилетнего наблюдения, адалимумаб также как и инфликсимаб обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц после первой инъекции адалимумаб обеспечил снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия на 30% у 93% пациентов. В условиях лечения ингибитором ФНОα в значимо более кроткие сроки купировался суставной синдром и нормализовались лабораторные показатели активности. Адалимумаб индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию в среднем через 5 (3;8) мес, метотрексат – через 12 (6;18) мес, $p<0,0001$, соответственно. Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 15%, 33% и 43% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и у 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Разница между группами уменьшилась только через 1 год (47 и 38%) и нивелировалась через 2 года наблюдения (52 и 54%). Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо больше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (21 (14;26) и 12 (8;15),$p<0,0001$).

До регистрации адалимумаба по детским показаниям его эффективность и безопасность исследовалась у взрослых.

В исследовании PREMIER [96] к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, у 46% больных – метотрексат. К концу 2 года у 49% пациентов, которым проводилась комбинированная

терапия ГИБП с метотрексатом, была зарегистрирована ремиссия заболевания.

В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Глобальная эффективность по критериям улучшения АКРпеди и критериям ремиссии C.Wallace была достоверно выше на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом, чем метотрексатом в течение 3-х лет наблюдения. Через 1 год уровень ответа по критериям АКРпеди 50 составил 84% и 67% в условиях терапии адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Через 2 года стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 52% и 54% больных, получавших адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами и метотрексат, соответственно.

Анализ голландского регистра по мониторингу больных РА, получающих адалимумаб, DREAM также показал схожую с нашим исследованием эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR отмечен у 78% больных [183].

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования (ReAct) эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами были опубликованы в 2007г. [103]. В исследование вошло 6610 пациентов с РА, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед подкожно в течение 12 недель. К 12 неделе терапии у 69% пациентов зарегистрировано 20% улучшение, у 42% – 50%, у 18,4% больных – 70% улучшение по критериям АКР. По критериям Европейской Лиги против Ревматизма (European League Against Rheumatism) у 33% пациентов был зарегистрирован хороший, а у 83% - удовлетворительный ответ.

В нашем исследовании также проводилась оценка эффективности адалимумаба через 3 месяца. Уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 был очень высоким и составил 91/85/65%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARMADA наблюдалось достоверно более быстрое снижение активности заболевания на

фоне лечения адалимумабом по сравнению с плацебо. Ответ на терапию адалимумабом по критерию АКР50 наблюдался у 55,2%, по АКР70 — у 26,9% больных РА [309].

В Российском открытом многоцентровом исследовании эффективности адалимумаба у пациентов с РА уже ко 2-й неделе лечения (после 1-й инъекции препарата) у 34,3% больных зарегистрировано 20% улучшение по критерию АКР. Начиная с 12-й недели эффект лечения (по АКР20) оставался стабильно высоким и составил 86,3-87,9%. В то же время число больных с более выраженным ответом на терапию адалимумабом (АКР50 и АКР70) прогрессивно увеличивалось и достигло к 24-й неделе 66,7% и 26,3%, соответственно.

В нашем исследовании первой точкой для определения эффективности был 1 месяц. На этом сроке критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом. Через 12 недель уровень ответа АКРпеди 30/50/70 значимо нарос и составил 91/85/65%. Отличием нашего исследования является более высокий процент пациентов, отвечающих критериям АКРпеди 70, а по уровню ответа АКРпеди 30/50 в исследованиях различий не было.

В российском исследовании *Каратеева Д.Е. и соавт.* клиническое улучшение сопровождалось повышением функциональной активности больных с РА. Индекс HAQ снизился с 1,9±0,6 балла на исходном визите до 1,1±0,641 балла к 12-й неделе и затем оставался стабильным с тенденцией к дальнейшему снижению (1,04±0,8 балла на 24-й неделе; $p<0.001$) [18].

Для оценки функциональной активности больных с ЮИА нами применялся вопросник CHAQ для детской популяции. К 12 неделе среднее значение индекса функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, достоверно снизилось с 1,15±0,81 до 0,26±0,45, через 24 недели – до 0,20±0,42 ($p<0,0001$).

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения ЮИА у детей, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании *Lovell D.J., Ruperto N. и соавт.* [110] уже через 2 недели лечения 30% улучшение по критериям АКРпеди было зарегистрировано у 67% больных, через 4 недели – у 77%. Через 16 недель от начала терапии 30% улучшение по критериям АКРпеди было достигнуто у 88% детей, получавших адалимумаб, и у 95% пациентов – адалимумаб в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных [110].

В нашем исследовании большинство пациентов основной группы получали адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами, и вероятно, в связи с этим результаты, полученные нами, сопоставимы с группой пациентов, лечившихся адалимумабом с метотрексатом, в исследовании *Lovell D.J., Ruperto N. и соавт.* Через 3 месяца уровень ответа АКРпеди 30/70 в нашем исследовании составил 91/65%, через 6 месяцев – 93/76%.

В другом исследовании тех же авторов через 48 недель уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 составил 73/61/24% [251].

В нашем исследовании эффективность адалимумаба была выше, чем в исследовании *Lovell D.J., Ruperto N. и соавт.* Через 1 год терапии критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 93/92/84% пациентов. Вероятно это связано с тем, что мы включали в исследование наряду с больными полиартикулярным ЮИА также пациентов с резистентным олигоартикулярным артритом.

В исследовании *Lovell D.J. и соавт.* эффективности длительного применения адалимумаба у детей с полиартикулярным ЮИА было установлено, что через 104 недели критериям АКРпеди 100 соответствовали 40% детей с ЮИА [202].

Нами было показано, что через 2 года (104 недели) критериям стадии неактивной болезни соответствовали 52% пациентов.

Kingsbury D.J. и соавт. оценивали эффективность адалимумаба в лечении олиго- и полиартикулярного ЮИА у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет. Через 12 недель у 91% больных наблюдался положительный клинический ответ (АКРпеди30), который к концу 24-й недели наблюдения сохранялся у 84% пациентов [184].

В нашем исследовании принимали участие 33/214 (15%) пациентов в возрасте до 5 лет. Через 12 недель лечения адалимумабом уровень ответа по критерию АКРпеди 30 составил 91%, через 24 недели – 93%, что было сопоставимо с результатами *Kingsbury D.J. и соавт.*.

Результаты шестилетнего исследования *Lovell D.J. и соавт.* убедительно продемонстрировали высокую эффективность длительной терапии адалимумабом. С увеличением длительности применения препарата, особенно в комбинации с метотрексатом эффект адалимумаба не снижался [195].

В нашем исследовании длительное применение адалимумаба также не сопровождалось ускользанием эффекта. Через 3 года терапии стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 69%, через 4 года – у 59%, через 5 лет – у 44% больных.

В доступной литературе мы не встретили достаточного количества информации по выживаемости терапии адалимумабом.

В многоцентровом рандомизиванном двойном слепом, плацебо-контролируемом 48-недельном исследовании *Lovell D.J., Ruperto N. и соавт.* оценивали выживаемость терапии у больных с ЮИА, перешедших в двойную-слепую стадию исследования. В итоге 32-недельное лечение закончили 96% пациентов, 4% выбыли из исследования по различным причинам (1 больной – из-за нарушения ведения протокола исследования, 1 – отозвал согласие на проведение исследования, 3 – по другим причинам) [251].

При долгосрочном наблюдении (6 лет) *Lovell D.J. и соавт*. установили, что обострение заболевания отмечалось у 43% и 37% больных, лечившихся адалимумабом или в сочетании с метотрексатом, и у 71% и 65% пациентов, получавших плацебо без и с метотрексатом [195, 202].

В нашем исследовании кумулятивная выживаемость терапии адалимумабом составила 95% – через 6 месяцев, 84% – через 1 год, 73% – через 2 года. За весь период наблюдения лечение прекратили у 25% пациентов. В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 8,3%, в течение первого года – 13%, в течение второго года наблюдения – 6% больных. Основные причины отмены адалимумаба включали организационные проблемы (7%), нежелательные явления (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

При анализе безопасности адалимумаба в многоцентровом рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом 48-недельном исследовании, представленном *Lovell D.J., Ruperto N. и соавт.*, было показано, что адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частыми НЯ были инфекции (в основном ОРИ). У 4-х больных, лечившихся адалимумабом, и у 2-х, получавших плацебо, отмечались серьезные побочные эффекты на протяжении “слепой” фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось [251].

По другим данным тех же авторов регистрировались случаи тяжелых форм милиарного и внелегочного туберкулеза [195]. Также зарегистрированы инвазивные оппортунистические инфекции (диссеминированный гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, листериоз) [202].

В исследования (ReAct) у 6610 взрослых пациентов с ревматоидным артритом серьезные инфекционные осложнения были зарегистрированы у 3,1% пациентов (включая активный туберкулез), демиелинизирующие заболевания - у 0,06% , системная красная волчанка – у 0,03% [103].

Анализ переносимости терапии ингибитором ФНОα в нашем исследовании показал, что адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 42% и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов у 6% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (57,6 и 27,4; 8,5 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$). Наиболее часто на фоне антиФНО терапии развивались инъекционные реакции (боль) (16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3; 20,7 на 100 пациенто-лет, $p<0,001$). Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 39,5% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 7,9% и 9% пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибактериальных препаратов); острые кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, гепатит. Туберкулез легких развился у 5/215 (2,3%) больных. Формы туберкулеза легких включали: очаговый туберкулез – у 1, диссеминированный туберкулез – у 1, диссеминированный туберкулез легких, туберкулез внутригрудных лимфоузлов и плеврит – у 1 ребенка, инфильтративный туберкулез – у 2 детей. Случаев летального исхода туберкулеза, а также тяжелых оппуртонистических инфекций и аутоиммунных заболеваний в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Наряду с высокой эффективностью в лечении артрита, адалимумаб хорошо зарекомендовал себя как препарат выбора при лечении хронического рецидивирующего переднего увеита, возникающего у 20% пациентов с ЮИА [209, 261, 274, 287].

По данным пилотного исследования *Tynjala P. и соавт*. [287] активность увеита снизилась у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита наросла.

Liza B.Vazquez-Cobian с соавт., 2006г., применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [192]. Результаты исследования показали, что активность увеита уменьшилась у 80,8% больных. В 17/26 пораженных глаз (65,3%) терапия адалимумабом обеспечила снижение воспалительной активности. У 4 пациентов (15,4%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8/14 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита.

В нашем исследовании также зафиксирована высокая эффективность адалимумаба при ЮИА с увеитом. У 109/214 (51%) пациентов поражение суставов ассоциировалось с увеитом. На момент начала терапии адалимумабом у 93/214 (43,4%) пациентов выявлялся активный, у 16/214 (7,4%) – неактивный увеит. Через 1 месяц ремиссия увеита была констатирована у 72/109 (66%), через 3 месяца – у 81/109 (74%), через 6 месяцев – у 75/82 (92%), через 1 год – у 67/75 (89%) больных. Средний срок индукции ремиссии составил 1 (1;1) мес, средняя длительность ремиссии увеита составила 19 (5;32) мес. Обострение увеита развилось через 6 месяцев у 7/82 (8,5%), через 1 год – у 8/75 (11%) пациентов. Развитие увеита de novo не зафиксировано ни у одного ребенка.

Таким образом, в нашем исследовании эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами была несколько выше, чем эффективность монотерапии адалимумабом в исследованиях других авторов [110]. Эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами (у 88% с метотрексатом) оказалась сопоставима с данными аналогичных исследований [110, 195, 202].

Необходимо отметить, что у всех детей адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели, независимо от возраста и веса ребенка. Это связано с тем, что

исследование было начато до регистрации препарата по детским показаниям, и мы применяли схему лечения, зарегистрированную для взрослых больных РА. *Lovell D.J. и соавт.* показали, что доза препарата не влияет на его эффективность или переносимость. В первом периоде открытой продленной фазы авторы исследовали эффективность адалимумаба в дозе 24 мг/м^2, вводившегося 1 раз в неделю. На следующем этапе у детей с массой тела менее 30 кг ингибитор ФНОα применялся в фиксированной дозе 20 мг 1 раз в 2 недели, у детей с массой тела 30 кг и выше – в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели [202]. Разницы в эффективности и переносимости адалимумаба в разных дозировках получено не было. Данные, представленные *Lovell D.J. и соавт.* позволяют нам сопоставлять наши результаты с другими исследованиями.

Таким образом, результаты этого фрагмента исследования позволяют сделать вывод о том, что адалимумаб высоко эффективен и достаточно безопасен у пациентов с ЮИА без системных проявлений, в том числе при увеите, а долгосрочное применение в отличие от инфликсимаба не сопровождается высоким риском прекращения лечения.

Регистрация в Российской Федерации нового ГИБП – этанерцепта послужила основанием для проведения очередного этапа нашего исследования, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности этанерцепта (n=197) и метотрексата (n=200) у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Результаты исследования показали, что этанерцепт также как и инфликсимаб и адалимумаб обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц после первой инъекции этанерцепт обеспечил снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия на 30% у 78% пациентов.

Анализ доступной литературы показал, что результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными других авторов. За 15 лет

использования этанерцепта накоплен уникальный для педиатрической ревматологии опыт применения этанерцепта. Он обобщен в данных Национальных регистров Германии [162, 164, 168], США [140], Нидерландов [238], а также в многочисленных статьях, посвященных открытым исследованиям этанерцепта при различных вариантах ЮИА [95, 151, 230]. Этанерцепт стал первым генно-инженерным биологическим препаратом в педиатрической ревматологии, эффект которого был изучен в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования [163, 197, 199, 242].

Наибольшее число пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт на сегодняшний день, включены в немецкий регистр BIKER (Биопрепараты в педиатрической ревматологии) [162, 292]. В регистре представлена терапевтическую эффективность этанерцепта с первого месяца его применения [159, 164]. По данным регистра среднее число болезненных и припухших суставов через 1 месяц уменьшилось с 9 до 3, через 3 месяца – до 2,2; утренняя скованность сократилась с 45 минут до 12 и 7 минут через 1 и 3 месяца, соответственно.

В нашем исследовании динамика основных показателей активности была схожей, через 1 месяц терапии этанерцептом число болезненных суставов уменьшилось в 3,5 раза (7.8 (6.5 .. 9.2) до лечения, 2.3 (1.5 .. 3.2) и 0.9 (0.4 .. 1.5) через 1 и 3 месяца), число припухших суставов – в 2 раза (7.4 (6.2 .. 8.5) до лечения, 4.5 (3.5 .. 5.5) и 2.1 (1.4 .. 2.8) через 1 и 3 месяца). Длительность утренней скованности через 1 месяц сократилась в 6,7 раза (57,8 (47,6 .. 68,1); 8,6 (4,5 .. 12,6) и 2.0 (0.7 .. 3.3) – фон, через 1 и 3 месяца).

Быстрота наступления эффекта объясняется тем, что свое действие этанерцепт начинает реализовать вскоре после инъекции. Он связывается с молекулой ФНО, блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности [182, 197].

На фоне терапии этанерцептом эффект по критериям АКРпеди и по критериям ремиссии Wallace C. развивается медленнее, чем при применении

моноклональных антител. Это вероятно связано с тем, что в отличие от антител к ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб), этанерцепт не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и способен нейтрализовать только свободный ФНО, не оказывая влияния на ФНО, представленный в связанной с рецептором форме. Хотя клиническое значение подобных различий полностью не установлено, оно может объяснять отличия в действии моноклональных антител и рецептора [37, 52].

Некоторые авторы отмечают индивидуальные особенности ответа на терапию этанерцептом со значительной отсрочкой в достижении эффекта, что не исключает возможности дальнейшего успешного лечения больных ЮИА [53].

Так, в опубликованном в 2010г. мультицентровом педиатрическом исследовании, выполненном в Нидерландах, у 34/179 пациентов (20%) с ЮИА в первые 3 месяца применения этанерцепта клинически значимого ответа получено не было. Несмотря на неэффективность терапии, лечение этанерцептом было продолжено и обнаружено, что у половины детей, рефрактерных к лечению в первые месяцы, наблюдалось нарастание эффекта в более поздние сроки [229].

В нашем исследовании разница в ответе на терапию этанерцептом и антителами к ФНО наблюдалась на первых месяцах наблюдения. К 9 месяцам эти различия нивелировались. Через 3 месяца терапии этанерцептом уровень ответа по критериям АКРпеди 30 составил 96%, стадия неактивной болезни констатирована у 20% больных, через 6 мес – у 30%, через 9 мес – у 41%. Это подтверждают данные большинства исследователей – продолжение терапии этанерцептом ведет к сохранению клинического улучшения и нарастанию эффекта [194]. В исследовании, проведенном Lovell D.J. с соавторами, показано, что через 3 месяца применения этанерцепта 30% улучшение по критериям АКРпеди было достигнуто у 74% из 69 больных ЮИА [199].

По данным большинства авторов к 6 мес лечения эффективность этанерцепта нарастает.

В немецком регистре детей, получающих этанерцепт, спустя 6 месяцев терапии критерии улучшения АКРпеди 30/50/70% достигнуты у 83/72/52% больных ЮИА [164].

Нами было получены более высокие результаты: через 6 месяцев уровень ответа по критериям АКРпеди 30/50/70 на терапию этанерцептом был зарегистрирован у 97/96/89% больных. Вероятно, это связано со строгими критериями включения и исключения из исследования. Мы исключали пациентов с системным ЮИА. Напротив, в немецкий регистр пациенты с системным ЮИА были включены, что может снижать эффективность препарата, так как известно, что при этом варианте заболевания ингибиторы ФНО не являются препаратами выбора [7, 164, 168, 197, 242]. По результатам исследования *Nielsen S.B. и соавт.*, проводившегося у 40 пациентов с ЮИА, через 1 год от начала терапии этанерцептом 30%, 50% и 70% улучшение по критериям АКРпеди было зафиксировано в 77%, 72% и 50% случаев, соответственно [223].

В клиническом исследовании CLIPPER [163] показано, что у 51/69 (74%) пациентов был достигнут ответ АКРпеди 30 по прошествии 3 месяцев терапии в открытой фазе; 58/69 пациентов получали этанерцепт 4 года, что является хорошим показателей выживаемости. У 94% и 78% пациентов зарегистрировано 30 и 70% улучшение по критериям АКРпеди, у 63% больных – клиническая ремиссия.

В нашем исследовании анализ длительного применения этанерцепта продемонстрировал нарастание эффекта. Через 1 год стадия неактивной болезни/ремиссия была констатирована у 49%, через 2 года – у 59%, через 3 года – у 67%, через 4 года – у 75% пациентов. В отличие от инфликсимаба и адалимумаба эффективность этанерцепта нарастает и через 4 года терапии.

В регистре BIKER одним из показателей эффективности ГИБП является их влияние на фоновую терапию. По данным немецкого регистра глюкокортикоиды были отменены у четверти детей, метотрексат – у 10,6% больных [164].

Исследование, проведённое *Otten и соавт*, [226] также одной из своих задач ставило проанализировать влияние этанерцепта на сопутствующую терапию: системные ГК были отменены у 69%, метотрексат – у 42%, другие иммунодепрессанты – у 88% пациентов. Глюкокортикоиды, метотрексат и другие препараты были назначены de novo только 3,4%, 0,76% и 1,9% пациентам, соответственно.

В исследовании CLIPPER ГК отменены или их доза была снижена до 5 мг/сут и меньше у 82% пациентов [200].

В отличие от выше описанных исследований мы оценивали влияние ингибиторов ФНОα, в частности этанерцепта, не только на терапию ГК, но и на лечение НПВП. Что является принципиально важно для профилактики НПВП-гастропатий. Нами установлено, что этанерцепт обладает выраженным НПВП и гормонсберегающим эффектом. Через 6 месяцев НПВП были отменены у 97% пациентов, лечившихся этанерцептом. Высокая терапевтическая эффективность ингибитора ФНОα позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона, назначения de novo у всех больных; снизить его дозу у 80% пациентов и отменить – 40% больным.

Профиль безопасности этанерцепта у детей, участвовавших в нашем исследовании, в целом не отличался от профиля безопасности, который был описан ранее у пациентов с ЮИА, и являлся ожидаемым для популяции больных, получающих иммуносупрессивные и биологические препараты. Лечение этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед хорошо переносилось у 67% и 73% больных. НЯ были зарегистрированы у 33% и 27% пациентов. Большинство НЯ были нетяжелыми и являлись основанием для прекращения лечения у 5,5% и 10% больных обеих групп, соответственно. Частота развития НЯ на фоне лечения этанерцептом и

метотрексатом была сопоставима и составила 37,0 и 27,7 а 100 пациенто-лет; частота развития серьезных НЯ была достоверно выше у пациентов, лечившихся ингибитором ФНОα, (9,06 и 1,9 на 100 пациенто-лет в обеих группах, соответственно, $p<0,001$).

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции – у 5/198 (2,5%) и 1/200 (0,5%) больных обеих групп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей; генерализованную герпетическую инфекцию, ветряную оспу, мезаденит, острый аппендицит, очаговый туберкулез легких, токсический гепатит, нейтропению.

По данным *Lovell D.J. и соавт.* в ходе первой фазы исследования этанерцепта серьёзные нежелательные явления отмечались у 3-4% пациентов [197]. В течение длительного периода времени (наблюдение пациентов в течение 3 и более лет) серьёзные нежелательные явления регистрировались с частотой 0,02-0,13 на пациенто-лет. В большинстве случаев авторы не связывали развитие нежелательных явлений с биологическими препаратами. Большая часть нежелательных явлений развивалась в течение 2-х лет лечения этанерцептом. На протяжении 8 лет терапии допустимое число нежелательных явлений у больных ЮИА не повышалось, тяжелых побочных реакций не отмечено[199].

Особое внимание уделяется оценке риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНОα.

По нашим данным частота развития туберкулёза на фоне терапии этанерцептом была значительно ниже, чем при применении моноклональных антител (2,6%, 2,3%, 0,5% и 1,6; 1,2; 0,27 на 1000 пациенто-лет на фоне терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, соответственно). Пациент, у которого был диагностирован туберкулез, лечение этанерцептом не прекращал, ему были назначены 2 противотуберкулезных препарата. Низкий риск развития туберкулеза на фоне лечения этанерцептом вероятно

объясняется тем, что препарат не вызывает клеточную цитотоксичность, в первую очередь макрофагов. Тем самым у макрофагов сохраняется способность уничтожать микобактерии, стимулируемая интерфероном γ [61, 284].

Учитывая что, антитела к этанерцепту не являются нейтрализующими, так как блокируют другие участки молекулы, а активные центры связывания ФНО остаются свободными, нами было инициировано исследование монотерапии рецептора к ФНОα, в сравнении с его комбинацией с метотрексатом у 214 больных.

Было показано, что скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у пациентов ЮИА без системных проявлений не зависела от сопутствующего лечения метотрексатом. Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом по критериям АКРпеди была сравнима весь период наблюдения.

Рандомизированных исследований по сравнению ингибиторов ФНОα в качестве монотерапии и комбинированной терапией с метотрексатом не проводилось.

По данным немецкого регистра BIKER на фоне терапии этанерцептом разницы в ответе на препарат по критериям АКРпеди между пациентами, получающими ингибитор ФНОα и комбинацию этанерцепта с метотрексатом выявлено не было. Однако частота достижения ремиссии в группе детей, получавших комбинацию этанерцепта с метотрексатом, была выше, чем на фоне монотерапии ГИБП (29% против 14%) [164].

В нашем исследовании значимой разницы по эффективности этанерцепта в виде монтерапии или его комбинации с метотрексатом получено не было.

Giannini E.H. и соавт. провели трёхлетнее открытое исследование долгосрочной эффективности метотрексата, этанерцепта и комбинации метотрексат-этанерцепт [140]. Во всех трех группах пациентов

продемонстрировано улучшение по показателям глобальной оценки врача и числу суставов с активным артритом в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то, что значительной разницы выявлено не было, равнозначный эффект авторы связали с тем, что у большинства пациентов, получавших этанерцепт и ранее не ответивших на терапию метотрексатом, наблюдалось более тяжелое течение заболевания [149].

Наиболее интересным в этом фрагменте работы является изучение безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом. В нашем исследовании НЯ были зарегистрированы у 33% и 39% пациентов из обеих групп и являлись причиной прекращения лечения у 11% и 3,7% больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно. На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировались инфекционные НЯ: инфекции ЛОР-органов – у 15/55 (27%) и 55/136 (42%) ($p<0,001$), инфекции дыхательных путей – у 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%), ($p<0,0001$); туберкулезная инфекция – у 1/55 (1,8%) и 5/136 (3,7%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом.

Информации по сравнительной безопасности монотерапии ГИБП и комбинированного применения с иммунодепрессантами мы не встретили, вместе с тем наше исследование продемонстрировало, что монотерапия этанерцептом не только эффективна наравне с комбинированной терапией, но и обладает более высоким профилем безопасности.

В нашей работе особый интерес представляет исследование эффективности раннего назначения ГИБП, их влияния на активность болезни и скорость развития ремиссии. Нами проводилась оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФНОα у 645 детей с ранним (длительностью менее 2 лет) и поздним (длительностью более 2 лет) ЮИА без системных проявлений.

Были получены неоднозначные данные: инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем, чем при позднем артрите, в то время

как адалимумаб высоко эффективен как при раннем, так и при позднем ЮИА без системных проявлений.

По данным литературы в большинстве исследований у взрослых больных РА также показана более высокая эффективность ГИБП при ранним артрите.

В российском исследовании РЕМАРКА (Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите) у больных с ранним РА частота ремиссии была выше (35,7%), а потребность в ГИБП — ниже (28%), чем у больных с большей длительностью болезни (46,4 и 56% соответственно). Был сделан вывод, что ранняя агрессивная терапия является перспективным подходом в отношении индукции ремиссии у пациентов с активным РА. [16].

По данным российского регистра АРБИТР была проведена сравнительная оценка эффективности инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним РА. Через 14 нед частота достижения ремиссий при позднем РА составила 14,3%, а при раннем РА она была значительно выше (33,3%). Такое же соотношение сохранялось и к 22-й неделе — 16% и 33,3%, соответственно. К концу периода наблюдения эти различия нивелировались. Таким образом, более выраженный эффект инфликсимаба при раннем РА был отмечен только в течение 22 недель лечения. [28, 29, 31]

В нашем исследовании эффективности терапии инфликсимабом при раннем и позднем ЮИА выраженные различия также отмечались на первом году лечения: через 6 месяцев по критериям АКРпеди 30/50/70 улучшение было зарегистрировано у 100/100/87% и 71/59/33% больных раним и поздним артритом, соответственно, стадия неактивной болезни и ремиссия – у 65/111 (59%) и 30/83 (36%) пациентов обеих групп. Через 1 год оценка эффективности терапии инфликсимабом показала, что 30/50/70% улучшение по критериям АКРпеди было достигнуто у 100/100/93% и 100/90/66% пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия развивались чаще у пациентов с ранним ЮИА, но

разница была не достоверна (57/105 (54%) и 26/62 (42%) больных ранним и поздним артритом).

В исследовании *Wallace C. и соавт.* не ставились задачи оценить эффективность этанерцепта при раннем и позднем ЮИА, но анализировалась эффективность раннего назначения агрессивной терапии метотрексатом этанерцептом и преднизолоном [304]. Полученные результаты демонстрируют целесообразность ранней агрессивной терапии ЮИА. Было показано, что чем раньше после дебюта заболевания начата терапия, тем больше шансов достичь стадию неактивной болезни [304].

В нашем исследовании через 6 месяцев терапии этанерцептом стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace у пациентов с ранним артритом (33/84 (39%)) констатировалась значимо чаще, чем у больных поздним ЮИА (19/89 (21%), (p=0,0113)). Через 1 год достоверная разница между группами сохранялась, стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) больных ранним и поздним артритом (p=0,0092). Сравнивать результаты нашего исследования и исследования *Wallace C. и соавт.* сложно. Дизайн исследования *Wallace C. и соавт.* предусматривает назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут, что не позволяет сделать вывод об истинной эффективности этанерцепта на ранней стадии болезни.

Результаты недавнего исследования ACUTE были схожими с результатами нашего исследования [290]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании ACUTE продолжительностью 54 недели сравнивалась эффективность 3 режимов лечения у детей с ЮИА: метротрексата, метотрексата с инфликсимабом и метотрексата с сульфасалазином и гидрохлорохином [290]. Средняя продолжительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, составила 1,9 месяцев. Через 6 месяцев стадия неактивной болезни была достигнута у 60% пациентов, получавших метотрексат в сочетании с ГИБП, у 30% –

комбинацию иммунодепрессантов и у 5% – метотрексат. В исследовании ACUTE и в нашем исследовании дизайн протокола и выборка пациентов отличались, но результаты свидетельствовали в пользу начала интенсивной терапии на ранней стадии болезни.

Недавно опубликованные указания Американской коллегии ревматологии (АКР) содержат некоторую информацию о том, как и когда надо начинать терапию ЮИА [83]. Тем не менее, до настоящего времени остается до конца неясным, на каком этапе заболевания следует начать терапию и в какой комбинации для обеспечения оптимальных результатов. На сегодняшний день рандомизированные двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования биологических препаратов у детей с ранним дебютом ЮИА, в которых группой сравнения были бы пациенты с поздним артритом не проводились. В нашем открытом исследовании показано, что ФНОα блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем артрите, адалимумаб равнозначно эффективен при раннем и позднем ЮИА. Через год ремиссия болезни регистрируются у 54% и 42% пациентов с ранним и поздним артритом, получающих инфликсимаб, у 60% и 32% – этанерцепт, у 56% и 48% больных – адалимумаб. Из этого можно сделать вывод о том, что на раннем этапе заболевания имеется «окно возможности», в котором применение интенсивной терапии может иметь глубокий долгосрочный терапевтический эффект [88, 225, 243]. Мы считаем, что лечение должно быть начато сразу после верификации диагноза, а коррекция терапии и назначение ГИБП – через 3 месяца при неэффективности иммунодепрессантов.

Несмотря на высокую эффективность терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, продемонстрированную в нашем исследовании, у части пациентов была зарегистрирована первичная,

вторичная неэффективность, непереносимость или ускользание эффекта после отмены терапии. Это послужило основанием для «переключения» 119 пациентов на второй ингибитор ФНОα.

Анализ результатов исследования показал, что «переключение» на второй ингибитор ФНОα обеспечило преодоление первичной, вторичной и парциальной неэффективности первого препарата, а также восстановление эффекта в случае его ускользания после прекращения лечения первым ГИБП в связи с длительной, стойкой ремиссией почти у 70% больных. «Переключение» на второй ингибитор ФНОα не сопровождалось повышением частоты развития НЯ. Лечение вторым ФНО блокатором хорошо переносилось 58% пациентами, НЯ были зарегистрированы у 42% больных.

К сожалению, данные литературы об эффективности и безопасности «переключения» с одних биологических препаратов на другие, являются скудными. Они указывают на то, что пациенты с неэффективностью или непереносимостью одного биологического препарата могут отвечать на другой, особенно при наличии хорошего ответа на первый препарат. Пациенты с предыдущей непереносимостью или неэффективностью лечения другими биологическими препаратами более предрасположены к развитию непереносимости или неэффективности лечения при «переключении» на второй препарат [170]. Большинство исследований эффективности «переключения» на второй препарат проводились для этанерцепта и инфликсимаба, поскольку они первыми появились на рынке. Исследования включали ограниченное число пациентов [76, 221, 292].

Представляет интерес исследование *Bombardieri S. и соавт.* эффективности и безопасности адалимумаба у 899 пациентов с РА, ранее получавших инфликсимаб и/или этанерцепт; 20% улучшение по критериям АКР зарегистрировано у 56,7%, 50% улучшение – у 32,2%, 70% улучшение – у 12,5% больных. По критериям Европейской лиги против ревматизма хороший ответ получен у 20,3%, а удовлетворительный – у 73,8% пациентов

[89]. Достоверной разницы в эффективности первого и второго препаратов получено не было [81, 89, 100, 222, 296, 310].

В нашем исследовании через 1 месяц критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 81/49/20%, через 1 год – у 92/89/81% больных, лечившихся вторым ингибитором ФНОα.

В крупнейшем многоцентровом (448 исследовательских центров в 12 странах) открытом исследовании адалимумаба ReAct [103] к 12-й неделе лечения у 83% больных был зарегистрирован удовлетворительный, а у 33% — хороший ответ на лечение по критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). Продолжительное наблюдение за пациентами в открытой фазе исследования показало, что первоначально достигнутый клинический эффект сохранялся на фоне поддерживающей терапии адалимумабом на протяжении 7 лет [103].

Наше исследование эффективности «второго» ингибитора ФНОα продолжалось в течение 5 лет. Также как и в исследовании ReAct были получены хорошие результаты, кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα (адалимумабом, этанерцептом) у пациентов с первичной и вторичной неэффективностью первого ГИБП через 2,5 года составила 53% и 69%.

В настоящее время и другими авторами признается, что основным методом преодоления неэффективности первого ингибитора ФНОα является «переключение» на второй антагонист ФНОα, хотя существуют исследования, доказывающие преимущества перехода на препарат с другим механизмом действия [129].

Для ревматологов Западной Европы «переключение» пациентов на другой ингибитор ФНО а — обычная практика. Так, у 42—67% больных РА, вошедших в регистр DREAM, первый ингибитор ФНОα был заменен на другой препарат этой же группы [183]. В Испанском регистре BIOBADASER зафиксировано «переключение» на второй ингибитор ФНОα у 488 взрослых

пациентов с разными ревматическими заболеваниями (из них 385 с РА). Как правило, больных переводили с инфликсимаба на другой препарат, в большинстве случаев успешно, хотя ответ на лечение вторым ингибитором ФНОα часто был неполным [144].

По данным Британского ревматологического биологического регистра BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) из 6739 взрослых больных РА 856 (12,7%) были «переключены» на второй ФНО блокатор в среднем через 15 мес терапии первым препаратом: 59% в связи с неэффективностью, 41% - с связи с непереносимостью первого ингибитора ФНОα. Было показано, что у 73% больных лечение вторым ФНОα блокатором было успешно продолжено на протяжении всего периода наблюдения [170].

В нашем исследовании в течение 5 лет второй ингибитор ФНОα был отменен 34/119 (29%) пациентам, 85/119 (71%) больных продолжили лечиться вторым ФНОα блокатором.

В педиатрической ревматологии есть лишь единичные исследования, оценивающие эффективность и безопасность «переключения» на второй и третий ГИБП.

Tynjälä P. и соавт. изучали продолжительность лечения первым и вторым ФНО блокатором при ЮИА [289]. Большинство больных были «переключены» с этанерцепта на инфликсимаб и наоборот (77%), ещё 15 (20,5%) детей – на адалимумаб. Выживаемость терапии этанерцептом, инфликисимабом и адалимумабом в качестве второго ГИБП, составила 84%, 58% и 73% через 6 месяцев лечения, 60%, 58% и 66% – через 12 месяцев. Среди всех пациентов с ЮИА, которым первый препарат был отменен по причине побочных эффектов или неэффективности, около половины детей смогли продолжить лечиться вторым ингибитором ФНО до конца наблюдения (12 месяцев) [289].

В нашем исследовании кумулятивный процент выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα через 14 мес составил 73% у пациентов с

первичной неэффективностью первого ГИБП; 82% – с вторичной неэффективностью у, 82% – с ремиссией болезни на фоне первого блокатора ФНОα и обострением после его отмены.

В 2012 году по данным Нидерландского Национального регистра ABC был опубликован отчёт об эффективности и безопасности второго и третьего биологических агентов после неэффективности терапии этанерцептом у 307 пациентов с ЮИА [228]. В данном исследовании 26% пациентов были «переключены» на терапию вторым и 7% - третьим биологическим агентом. Только у 17% детей была зарегистрирована стадия неактивной болезни в течение 15 месяцев. При применении первого препарата уровень ответа составил 32%. Через 12 месяцев после «переключения» на второй препарат 47% пациентов продолжали лечиться, а 51% были «переключены» на третий ГИПБ [228, 257].

Также интересной является оценка целесообразности «переключения» на второй ФНО блокатор при развитии непереносимости первого препарата из той же группы. Этой проблеме было посвящено исследование, проведенное *Otten и соавт.,* где было показано, что «переключение» на второй ингибитор ФНО из-за побочных эффектов первого агента никак не влияло на уровень выживаемости терапии вторым ФНО блокатором [228].

В нашем исследовании для решения этой проблемы отдельно была выделена группа – 16 пациентов, у которых первый препарат был отменен по причине развития НЯ. При «переключении» у этих детей отмечалась хорошая выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα: препарат отменен у 3/16 (19%) пациентов. Причины отмены: первичная неэффективность (1), длительная ремиссия болезни (1) и НЯ (1).

Otten и соавт. также высказали мнение о нецелесообразности «переключения» на второй (и третий) ингибитор ФНОα при первичной неэффективности препаратов этой группы, однако допускают такой вариант в случае невозможности проведения других видов терапии [228].

Нами продемонстрирована удовлетворительная эффективность второго ингибитора ФНО при первичной неэффективности первого препарата. Однако, мы также констатируем наиболее низкую кумулятивную выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП. Через 1,2; 1,8 и 2,4 года кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП составила 73%, 73% , 53%; с вторичной неэффективностью – 82%, 82% и 69%, с ремиссией болезни на фоне первого блокатора ФНОα и обострением после отмены – у 82%, 82%, 72% пациентов.

Еще одним до конца нерешенным вопросом остается оценка безопасности «переключения» на второй ингибитор ФНО. Нами было показано, что «переключение» на второй ФНО блокатор сопровождалось достоверным снижением частоты развития НЯ (инъекционные реакции, инфекции дыхательных путей, герпетическая инфекция и нейтропения, $p<0,05$). Но необходимо отметить, что большинство больных (88%) «переключились» с инфликсимаба на адалимумаб и этанерцепт.

Это же подтверждает и исследование *Bombardieri S. и соавт.* При анализе безопасности терапии вторым ингибитором ФНО у 899 пациентов с РА, было показано, что нет существенной разницы в частоте возникновения побочных эффектов между пациентами, ранее лечившимися и не лечившимися анти-ФНО препаратами [81, 89, 100, 222, 296, 310].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что «переключение» на второй ингибитор ФНОα обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользающего эффекта после отмены первого препарата почти у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений. Частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНО блокаторов равнозначны, частота инъекционных реакций достоверно ниже при лечении вторым препаратом, риск прекращения терапии меньше у пациентов с ускользанием эффекта

после отмены, вторичной неэффективностью и непереносимостью первого ГИБП.

На основании полученных нами данных был разработан алгоритм назначения противоревматических препаратов, в том числе ГИБП, у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Разработанный алгоритм предусматривает применение этанерцепта в качестве препарата первого выбора при раннем артрите, адалимумаба – при раннем и позднем артрите и увеите в случае неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед в течение 3-х месяцев и более. При вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата целесообразно «переключение» на второй ингибитор ФНОα; при первичной неэффективности первого ФНО блокатора – «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.

Согласно протоколу Американского колледжа ревматологов при оилгоартикулярном ЮИА в случае отсутствии высокой активности рекомендуется начинать с монотерапии НПВС, в случае неэффективности и прогрессирования рекомендовано переходить к внутрисуставному введению ГК, в дальнейшем предусматривалось назначение метотрексата, при энтезитном артрите – сульфасалазина. В случае высокой активности или быстрого прогрессирования рекомендовано начинать с внутрисуставных введений ГК или назначения метотрексата. При неэффективности этих схем или прогрессирования заболевания назначаются блокаторы ФНОα. При полиартикулярном ЮИА рекомендовано назначение метотрексата (или лефлуномида), а также НПВС и ГК (локально). Через 3–6 месяцев при отсутствии положительной динамики или сохранении активности рекомендуется назначать ингибиторы ФНО-альфа. В случае отсутствия положительной динамики в течение 4 месяцев рекомендуется назначение ФНО блокатора или абатацепта [83].

По Немецким рекомендациям по лечению ЮИА при олигоартрикулярном варианте рекомендовано начинать терапию с НПВС, затем применяются внутрисуставные введения ГК, при неэффективности такой терапии

назначается метотрексат. Пациентам с полиартикулярным ЮИА уже в дебюте кроме НПВС рекомендовано назначать ГК как локально, так и системно. На втором этапе назначается метотрексат. При сохранении активности назначаются ингибиторы ФНОα, а при невысокой активности и недостаточном эффекте метотрексата – монотерапия ингибиторами ФНО. [121].

В отличие от Американских и Немецких рекомендаций в нашем алгоритме не предусмотрено назначение ГК для перорального и внутрисуставного введения (только в крайнем случае). С нашем точки зрения у пациентов назначение ингибиторов ФНОα целесообразно уже после 3-х месяцев неэффективности метотрексата, что увеличивает шансы достичь ремиссии болезни и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Мы убеждены, что целью лечения ЮИА является полный контроль над течением болезни. По нашему мнению НПВП могут применяться на этапе постановки диагноза с противовоспалительной целью, а также при олигоартикулярном ЮИА легкой степени, внутрисуставное введение ГК – в случае выраженного болевого синдрома и тяжелой функциональной недостаточности, пероральные ГК – в случае неэффективности всех терапевтических опций, но не в качестве монотерапии, а в комбинации с ГИБП и метотрексатом. Монотерапия НПВС может продолжаться не более 2 мес.

Метотрексат является препаратом выбора в дебюте заболевания при олигоартикулярным и полиартикулярном ЮИА, сульфасалазин – при энтезитном артрите. Иммунодепрессанты целесообразно назначать в случае неэффективности НПВП при олигоартикулярном ЮИА с низкой степенью активности, сразу после верификации диагноза при олигоартикулярном варианте с высокой и средней активностью болезни и при полиартикулярном ЮИА вне зависимости от активности болезни. В случае полиартикулярного ЮИА эффективное лечение необходимо начать как можно раньше в связи с неблагоприятным прогнозом.

Целесообразно применение этанерцепта в качестве препарата первого выбора при раннем артрите в случае неэффективности терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/нед в течение 3 месяцев (отсутствие 30% улучшения).

Показано использование адалимумаба при раннем и позднем артрите в случае неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед в течение 3-х месяцев и более. При увеите также предпочтительно применение адалимумаба. При первичной неэффективности в течение 3-6, вторичной неэффективности первого ингибитора ФНО α мес (недостижение стадии неактивной болезни), его непереносимости или ускользании эффекта после отмены первого препарата показано «переключение» на второй ингибитор ФНОα.

При первичной неэффективности первого ФНО блокатора в течение 3-х месяцев целесообразно «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия. При парциальной неэффективности этанерцепта (развитие увеита при ремиссии суставного синдрома) необходимо назначение адалимумаба.

При неэффективности второго ингибитора ФНОα или непереносимости следует «переключить» на ГИБП с другим механизмом действия.

Таким образом, результаты нашего исследования и данные мировой литературы позволяют сделать заключение о том, что применение ГИБП – ингибиторов ФНОα для лечения ЮИА без системных проявлений изменило прогноз этого тяжелого, потенциально инвалидизирующего заболевания. Индивидуализированное назначение гуманизированных моноклональных антител – адалимумаба и рецепторов к ФНОα – этанерцепта обеспечивает контроль над течением болезни и предотвращает инвалидизацию более чем у 60% пациентов с ЮИА, торпидным к НПВП, ГК и иммунодепрессантам.

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТМЕНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Лечение олигоартикулярного ЮИА

При низкой активности болезни, отсутствии контрактур в суставах и факторов неблагоприятного прогноза применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Монотерапия НПВС может продолжаться не более 2 мес.

При наличии активного артрита проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

В случае неэффективности НПВС назначают метотрексат в дозе 15 мг/м^2 в нед подкожно или внутримышечно.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза лечение метотрексатом назначают сразу после верификации диагноза.

В случае неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по критериям АКРпеди, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНО α — человеческие моноклональные антитела к ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед или в качестве монотерапии, или растворимый рецептор к ФНО α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед или также в качестве монотерапии. Адалимумаб применяется у детей с возраста 4 лет, этанерцепт — с 2 лет. При увеите предпочтительно применение адалимумаба.

При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — «переключение» на второй ингибитор ФНО α или препарат с другим механизмом действия — блокатор костимуляции Т лимфоцитов абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0−2−4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед. Абатацепт зарегистрирован по показанию ЮИА у детей с возраста 6 лет.

Лечение полиартикулярного (РФ-, РФ+) ЮИА

До верификации диагноза применяют НПВС.

При наличии выраженного артрита в качестве мост-(bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

При тяжелом течении болезни назначают глюкокортикоиды *per os* в дозе не более 0,25 мг/кг массы тела в сут в сочетании с иммунодепрессантами.

При высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при средней и низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза сразу после верификации диагноза назначают метотрексат в дозе 15 мг/м^2 в нед подкожно или внутримышечно, или лефлуномид в дозе 0,6 мг/кг в сут (не >20 мг/сут).

При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес или при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют ГИБП — ингибиторы ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед, или абатацепт в дозе 10

мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0−2−4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15мг/м^2 в нед, или антитела к рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела >30 кг, в дозе 12 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15мг/м^2 в нед. Тоцилизумаб зарегистрирован у детей с возраста 2 лет.

При неэффективности первого ингибитора ФНО α в течение 4 мес (недостижение стадии неактивной болезни, при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяют второй ингибитор ФНО α или препарат с другим механизмом действия. При неэффективности препаратов с другим механизмом действия в качестве препаратов первого ряда назначают ингибиторы ФНО α.

Лечение псориатического ЮИА

До верификации диагноза применяют НПВС. Монотерапию НПВС проводят не более 2 мес.

При наличии активного артрита показаны внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВС и низкой активности болезни без факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25–50 мг/кг массы тела в сут в 2 приема.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м^2 в нед подкожно или внутримышечно. В случае непереносимости и/или неэффективности метотрексата или сульфасалазина через 3 мес лечения, а также при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают

ингибиторы ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 на введение подкожно 1 раз в 2 нед в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед, или абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0−2−4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед.

Лечение энтезитного ЮИА

При низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза применяются НПВС: диклофенак в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сут, или нимесулид в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сут, или мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут.

При наличии выраженного артрита в качестве мост-(bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВС в течении 2 мес, а также при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25−50 мг/кг массы тела в 2 приема.

При неэффективности сульфасалазина при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м^2 в нед подкожно или внутримышечно.

В случае непереносимости и/или неэффективности сульфасалазина или метотрексата в течение 3 мес, а также высокой и средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают ингибиторы ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 на введение подкожно 1 раз в 2 нед или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в нед. При развитии увеита предпочтительнее применять адалимумаб.

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНОα в стационарных условиях

• Перед назначением полное обследование на наличие латентного туберкулеза:

— реакция Манту;

— диаскин-тест;

— квантифероновый тест;

— компьютерная томография органов грудной клетки.

• При выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) и/или очага в легких, и/или положительного квантиферонового теста:

— консультация фтизиатра;

— туберкулиновые пробы с разведением для определения активности туберкулезного процесса.

• При выявлении активного туберкулезного процесса:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

— назначение ингибиторов ФНОα противопоказано;

— метотрексат отменить;

— решение вопроса о назначении метотрексата и генно-инженерной биологической терапии после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;

— от назначения ингибиторов ФНОα целесообразно в дальнейшем воздержаться;

• В случае туберкулезной инфекции без очага:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;

— лечение метотрексатом в стандартных дозах продолжить;

— решение вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;

— назначение растворимых рецепторов к ФНОα (этанерцепта) в соответствии с показаниями под контролем фтизиатра.

• При острой или обострении хронической инфекции:

— инфузии и инъекции ингибиторов ФНОα не проводить;

— начало терапии ингибиторами ФНОα (или возобновление) не ранее чем через неделю после выздоровления;

— максимальная длительность перерыва между инфузиями инфликсимаба 12 нед;

— в случае перерыва более 12 недель инфликсимаб отменить в связи с высоким риском развития анафилактической реакции, «переключить» на адалимумаб или этанерцепт (по показаниям);

— при исключении острой или хронической инфекции.

• При развитии аллергических реакций на инфузии (инъекции) ингибиторов ФНОα:

— при развитии инфузионных реакций на введение инфликсимаба препарат отменить, «переключить» на другой ингибитор ФНОα в соответствии с показаниями;

— при развитии системных аллергических реакций на инъекции адалимумаба или этанерцепта препараты отменить, «переключить» на второй ингибитор ФНОα в соответствии с показаниями;

— при развитии местных инъекционных реакций терапию продолжить под контролем врача-ревматолога.

• При появлении в сыворотке крови антинуклеарного фактора и/или антител к ДНК:

— ингибитор ФНОα отменить, назначить препарат с другим механизмом действия.

• При развитии туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНОα:

— препараты отменить;

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

— от дальнейшего лечения ингибиторами ФНОα воздержаться;

— возобновление генно-инженерной биологической терапии в специализированном ревматологическом стационаре, имеющем опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами;

Ведение пациента, получающего ингибиторы ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) в амбулаторно-поликлинических условиях

• Осмотр врача-ревматолога 1 раз в месяц;

• клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 нед;

— при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы

— пропустить плановое введение препарата;

— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;

— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей;

• анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед;

— при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы пропустить введение препарата;

— консультация в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом;

— возобновление введения препарата после восстановления гематологических показателей;

• анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК) — 1 раз в 3 мес;

• клинический анализ мочи — 1 раз в 2 нед;

• ЭКГ всем детям 1 раз в 3 мес;

• УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 мес;

• плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости — коррекции терапии;

• внеплановая госпитализация в случае обострения заболевания;

• проведение туберкулиновых проб (реакция Манту) и компьютерного исследования органов грудной клетки с целью исключения туберкулеза 1 раз в 6 мес (в случае если пациент пропустил плановую госпитализацию в стационар, инициировавший терапию генно-инженерным биологическим препаратом);

— пациентам с ювенильным артритом и увеитом реакция Манту не проводится, обследование на туберкулез осуществляется под контролем фтизиатра и окулиста;

— при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу-фтизиатру для решения вопроса о проведении диаскин-теста, туберкулиновых проб с разведением, квантиферонового теста и назначения специфической химиотерапии при наличии показаний;

• при выявлении активного туберкулезного процесса:

— метотрексат отменить;

— генно-инженерные биологические препараты отменить;

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии;

— консультация по вопросу коррекции противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, инициировавшем лечение генно-инженерными биологическими препаратами;

• в случае туберкулезной инфекции без очага:

— наблюдение у фтизиатра;

— проведение специфической противотуберкулезной химиотерапии в течение 3-х месяцев;

— контроль через три месяца;

— лечение метотрексатом в стандартной дозе продолжить;

— генно-инженерные биологические препараты отменить;

— решение вопроса о возобновлении лечения ингибиторами ФНОα принимается в специализированном ревматологическом стационаре, инициировавшем терапию генно-инженерным биологическим препаратом, после завершения курса специфической химиотерапии и разрешения фтизиатра.

ВЫВОДЫ.

1. Внедрение в детскую ревматологическую практику эффективной и безопасной технологии лечения ГИБП – гуманизированными моноклональными антителами к ФНОα – адалимумабом, а также рецепторами к ФНОα – этанерцептом обеспечивает стойкий и длительный контроль (в течение 4-5 лет) над течением болезни и предотвращает инвадилизацию у 60% пациентов с ЮИА без системных проявлений, резистентного к НПВП, ГК и иммунодепрессантам. Применение химерных моноклональных антител к ФНОα – инфликсимаба сопровождается высоким риском прекращения лечения у 86% пациентов.

2. Ингибиторы ФНОα оказывают достоверно более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессант метотрексат у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Об этом свидетельствует значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни (числа суставов с активным артритом, СОЭ, СРБ) уже через 1 месяц лечения. Терапевтический эффект метотрексата нарастает медленно и становится достоверным лишь через 6 месяцев наблюдения.

3. АнтиФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ЮИА без системных проявлений. Через 6 месяцев функциональная способность восстанавливается у 65% и 47%, а самочувствие нормализуется у 45% и 9% пациентов, у которых применяются ингибиторы ФНОα и метотрексат, соответственно. Функциональная активность детей, лечащихся метотрексатом, весь период наблюдения (4-6 лет) достоверно ниже, чем при применении ГИБП.

4. Глобальная эффективность ингибиторов ФНОα достоверно выше, чем метотрексата по всем критериям в течение первого года лечения.

Индекс активности JADAS71 значимо снижается через 1 месяц терапии ГИБП и только через 6 месяцев – метотрексатом; улучшение по критериям АКРпеди 50/70 через месяц регистрируется уже у 86/65% пациентов, получающих ФНО блокаторы и лишь у 27/7% – иммунодепрессант. Средний срок индукции ремиссии составляет 5 и 12 месяцев при применении ингибиторов ФНОα и метотрексата; ремиссия болезни через 6 месяцев регистрируется у 40% больных, лечившихся ФНОα блокаторами и 9% – метотрексатом. Длительность ремиссии в условиях лечения ГИБП достоверно больше, чем – метотрексатом.

5. Ингибиторы ФНОα обладают более выраженным НПВП и гормоносберегающим эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц антиФНО-терапии прием НПВП прекращают 80%, через 1 год – 100% больных. Высокая терапевтическая эффективность ГИБП позволяет значительно снизить суточную дозу преднизолона, воздержаться от ее повышения и назначения преднизолона per os de novo, прекратить внутривенное и внутрисуставное введение ГК у всех детей. На фоне лечения метотрексатом НПВП удается отменить лишь у 30% и 50% пациентов через 6 и 12 месяцев, суточную дозу преднизолона снизить незначительно, внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК прекратить у 88% и 100% больных.

6. Ингибиторы ФНОα и метотрексат хорошо переносятся у 40% и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ достоверно чаще развиваются при применении ФНО блокаторов, чем метотрексата. Инфузионные/инъекционные реакции и инфекционные НЯ (включая туберкулез легких) значимо чаще регистрируются на фоне лечения моноклональными антителами к ФНОα – инфликсимабом и адалимумабом, значительно реже – растворимыми рецепторами к цитокину – этанерцептом. Большинство НЯ нетяжелые, контролируются препаратами для этиотропной и патогенетической

терапии и являются основанием для отмены ГИБП и метотрексата лишь у 10,4% и 10% больных.

7. ФНОα блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем артрите, адалимумаб одинаково эффективен при раннем и позднем ЮИА. Через год ремиссия болезни регистрируется у 54% и 42% пациентов с ранним и поздним артритом, получающих инфликсимаб, у 60% и 32% – этанерцепт, у 56% и 48% больных – адалимумаб. Монотерапия этанерцептом равнозначно эффективна его комбинации с метотрексатом, но обладает более высоким профилем безопасности при ЮИА без системных проявлений.

8. Кумулятивная выживаемость терапии ингибиторами ФНОα – адалимумабом и этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно выше, чем терапии метотрексатом и через 3 года составляет более 60% и 54%, соответственно. Наибольший риск прекращения лечения регистрируется при применении инфликсимаба (кумулятивная выживаемость терапии через 3года – 10%). Основные причины отмены инфликсимаба – вторичная неэффективность (42%) и НЯ (19%), адалимумаба и этанерцепта – первичная неэффективность (5,6% и 2,5%) и НЯ (5,6% и 5,5%), метотрексата – первичная неэффективность (21%).

9. «Переключение» на второй ингибитор ФНОα обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата почти у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений. Частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНОα блокаторов равнозначны, частота инъекционных реакций достоверно ниже при лечении вторым

препаратом, риск прекращения терапии меньше у пациентов с ускользанием эффекта после отмены, вторичной неэффективностью и непереносимостью первого ГИБП.

10. Алгоритм назначения ингибиторов ФНОα при ЮИА без системных проявлений предусматривает применение этанерцепта в качестве препарата первого выбора при раннем артрите, адалимумаба – при раннем и позднем артрите и увеите в случае неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м^2/нед в течение 3-х месяцев и более. При вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата целесообразно «переключение» на второй ингибитор ФНОα; при первичной неэффективности первого ФНО блокатора предпочтительно «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм дифференцированного назначения ГИБП без применения ГК per os и внутрисуставно в качестве препаратов первого выбора у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

– В случае неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов, АКРпеди) и/или его непереносимости применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНОα — человеческие моноклональные антитела к ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м^2 на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед или в качестве монотерапии, или растворимый рецептор к ФНО α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед или также в качестве монотерапии.

Адалимумаб применяется у детей с возраста 4 лет, этанерцепт — с 2 лет. При назначении препаратов детям более раннего возраста необходимо получения информированного согласия родителей и пациентов старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня.

- При увеите предпочтительно применение адалимумаба.
- При позднем ЮИА (длительность болезни более 2-х лет) целесообразно использование адалимумаба.
- При первичной неэффективности в течение 3-6 мес, вторичной неэффективности первого ингибитора ФНО α мес (недостижение стадии неактивной болезни), его непереносимости или ускользании эффекта после отмены первого препарата — «переключение» на второй ингибитор ФНО α.
- При первичной неэффективности первого ФНО блокатора в течение 3-х месяцев – «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.
- При парциальной неэффективности этанерцепта (развитие увеита при ремиссии суставного синдрома) – назначение адалимумаба.
- При неэффективности второго ингибитора ФНОα или непереносимости – «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия
- Перед назначением ингибиторв ФНОα и далее каждые 6 месяцев показано полное обследование на наличие латентного туберкулеза:
    - реакция Манту, диаскин-тест, квантифероновый тест;
    - компьютерная томография органов грудной клетки.
- При выявлении положительных туберкулиновых проб и/или изменений в легких, и/или положительного квантиферонового теста:
    - консультация фтизиатра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. Эффективность адалимумаба при раннем ревматоидном артрите в зависимости от уровня препарата в сыворотке крови и наличия антилекарственных антител. Научно-практическая ревматология, 2014;52(6):624-630

2. Алексеева А.М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО-альфа – инфликсимаба у больных ювенильным ревматоидным артритом // Автореф. Дисс. …канд.мед.наук – М. – 2008. – С.23.

3. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Руководство по биологической терапии. – М. – 2011.

4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: / Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников // Под общей редакцией А.А. Баранова. – М. - ВЕДИ, 2007. – С. 368.

5. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. // Серия Аутоиммунные заболевания №5. – М. - 2002. – 127 с.

6. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. // «Геотар-Медиа» 2009г. Стр. 387-420.

7. Валиева С. И. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита : автореферат дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Валиева ; конс.: А. А. Баранов, Е. И. Алексеева ; НЦЗДР РАМН. - М., 2014. - 48 с.

8. Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей.// Педиатрия. – 2008. – 87.№2. – С. 98-100.

9. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – N 6.- С.142-146.

10. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии, Москва, “ ГЭОТАР-Медиа”, - 2011. – С. 162-176.

11. Годзенко А.А., А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом // Научно-практическая ревматология, 2014;52(1):27-30

12. Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Суховьева О.Г. Эффективность инфликсимаба у больного с системной формой ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – N 2. – С. 201-204.

13. Каратеев Д.Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита // Современная ревматология. 2010. № 2. С. 37–42.

14. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Лучихина Е.Л. Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования Современная ревматология, 2013, №3, с.40-45

15. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранний ревматоидный артрит / В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-Пресс, 2013. С. 65–77.

16. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Науч-практ ревматол 2013; 2: 117—125.

17. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // РМЖ. 2008. Т. 16. № 24. С. 1610–1615.

18. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012; 8: 22—28

19. Козлов РС, Якушин СБ, Насонов ЕЛ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия, 2006, 8:314–324.

20. Козлова А.Л. Эффективность и безопасность химерных моноклональных антител к ФНО-а при ювенильном анкилозирующем

спондилитите: дис. …канд.мед.наук: 14.01.08/ Козлова Анна Леонидовна. – М., 2001. – 24 с.

21. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Никишина И.П. Ювенильный артрит – XXI век. Как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные критерии? Научно–практическая ревматология. 2006, №4; с. 86–96.

22. Лоскутова О.Ю. автореферат кмн Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, этанерцепт, абатацепт) у детей с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита.: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Лоскутова Ольга Юрьевна; - Москва, 2014.- 190 с.

23. Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита. // Автореферат дисс. . докт.мед.наук. Москва. — 2004. - 48 с.

24. Лукина Г.В. Ремикейд в терапии ревматоидного артрита // Тезисы докладов научно-практической конференции школы для терапевтов по ревматологии. Москва. - 2004. - С. 5.

25. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Новые подходы у биологической иммуномодулирующей терапии ревматоидного артрита: нейтрализация основных цитокинов. // Тер. Архив. 1998. - Т. 70. - №5. - С. 32-37.

26. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли–а // Ревматология РМЖ. Том 17, №21, 2009, с.1438-1442.,

27. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Цертолизумаб пегол в терапии ревматоидного артрита Современная ревматология, 2012, №1, с.44-49

28. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). Тер.архив, 2009, 8, 1–5.

29. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. Инфликсимаб в российской клинической практике Современная ревматология, 2012, №3, с.37-44

30. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В., Скуркович Б.С. Двойное слепое исследование эффективности антител к интерферону-у и факторунекроза опухоли-а при ревматоидном артрите (промежуточные результаты). // Тер. Архив. 2001. - Т. 73. - №5. - С. 12-15.

31. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. // Терапевт архив. — 2003.-Т. 5.-С. 9-12.

32. Лыткина К.А., Арутюнов Г.П. Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия) Современная ревматология, 2013, №3, с.50-53

33. Малиевский В.А., Гареева Г.Р., Алексеева Е.И. Клинико-экономический анализ эффективности применения этанерцепта у больной ювенильным ревматоидным артритом.// Вопросы современной педиатрии. – 2012. – 1. – С.177-181.

34. Малиевский В.А., Гареева Г.Р., Пролыгина Д.Д., Первушина Е.П., Нуриахметова А.Ж., Ялаева Л.Ф. Опыт применения инфликсимаба при ювенильных артритах в республике Башкортостан.// Вопросы современной педиартии. – 2012. – 11(6). – С.125–130.

35. Марканова А.М. Сравнительная эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата в лечении больных олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Автореферат дисс. … канд.мед.наук. – Москва. – 2001. – 22с.

36. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита.// Научно-практическая ревматология. – 2011. - №1. – С. 78-91.

37. Насонов Е.JL, Чичасова Н.В., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П., Никифорова Е.Л., Степанец О.В., Насонова М.Б., Фукс. Д. // Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите. Клин. Медицина. - 2001. -Т. 8.-С. 33-36.

38. Насонов Е.Л. Инфликсимаб при спондилоартропатиях и псориатическом артрите: новые показания. // Русский мед. Журнал. 2005. - Т. 13. - №13. — С. 528-531.

39. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010.

40. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта. Научно–практическая ревматология, 2008, 5 (приложение), 1–20.

41. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-а - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Клин. фармакол. терапия. - 2001. - № -1. - С. 64-70.

42. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клин. медицина 2005; 6: 8–12

43. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. // РМЖ. 2002. - Т. 10. - № 6.-С. 294-301.

44. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли–а при ревматоидном артрите . // РМЖ. 2008. Т. 16. № 24. С.1602-1610

45. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) Научно-практическая ревматология, 2013;51(2): 163-169

46. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. 2013. № 51. С. 609–623.

47. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. Клин. Микробиол. и Антимикроб. Химиотерап., 2006, 4, 1–11.

48. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 720.

49. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ 2006; 14 (8); 573–577

50. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно–инженерных биологических препаратов. Терапевтический Архив , 2007, 5, 5–8

51. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Любимова Н.В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими

заболеваниями у детей.// Научно-практическая ревматология. – 2012. – 4(53). – С.91 – 95.

52. Никишина И. П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита // Русский медицинский журнал. 2009; 17 (3): 2–7.

53. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической практики. // РМЖ. 2010. Т. 18. № 27. С. 1686–1691

54. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита. Педиатрия приложение к Consilism Medicum. — 2006. - 08. - № 2

55. Никишина И.П., Федоров Е.С., Алексеев Д.Л., Родионовская С.Р., Шаповаленко А.Н. Инфликсимаб в терапии рефрактерных вариантов ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. - 2010. – 1. – С. 142 – 149.

56. Орлова Е.В., Д.Е. Каратеев, Н.А. Булгакова Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. Научно-практическая ревматология, 2013;51(3): 246-254.

57. Пчелинцева А.О., Панасюк Е.Ю., Рябицева О.Ф. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН) Научно-практическая ревматология, 2013;51(6):639-645

58. Раскина Т.А., О.А. Пирогова, Ж.А. Пивоварова Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36 Современная ревматология, 2013, №3, с.47-50

59. Родионовская С. Р., Никишина И. П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (3): 31–39.

60. Сигидин А.Я., Лукина Г.В. К обобщенному анализу результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей Научно-практическая ревматология, 2013;51(5): 476-480

61. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Препарат этанерцепт в современной ревматологии. //Научно-практическая ревматология. // № 3 / 2010 с.78-82

62. Слепцова Т.В. автореферат к.м.н. Эффективность и безопасность ингибитора ФНО-альфа- инфликсимаба при раннем ювенильном ревматоидном артрите. : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Слепцова Татьяна Владимировна; - Москва, 2011.- 160 с.

63. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М «Медицина». – 2000. – 430 с.

64. Чичасова Н.В. Возможные причины неэффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите и пути ее предотвращения Современная ревматология, 2012, №1, с.31-42

65. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Насонов Е.Л. и др. Исходы ревматоидного артрита при разных сроках начала терапии // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3.

66. Эрдес Ш.Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) Научно-практическая ревматология, 2013;51(6): 686-695

67. Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, van Suijlekom-Smit LW, van Rossum MA, Hoppenreijs EP, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:204–12.

68. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. BMC Musculoskelet Disord. 2008; 9:52. [PubMed: 18419803]

69. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum 2000;43:22–9.

70. Andersson GB. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol 1999;17:367–74.

71. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, Schanberg LE, Jaffe GJ. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. Am J Ophthalmol 2007;144:844–9.

72. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 1995. – 38. – P. 151-60.

73. Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with Infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2004;43:527-9.

74. Ash Z, Emery P (2011) Golimumab—a new tool in the armoury against inflammatory arthritis. Ann Med 43(2):133–141

75. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Iaccarino L, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. Autoimmun Rev 2005;4:144–52.

76. Avalli EG, Arreghini M, Arnoldi C, Panni B, Marchesoni A, Nosi S, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51:301-2

77. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M., Peake N.J. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degration in arthritis. // Arthritis Rheum. - 2006.- 54 – P. 3244-3253.

78. Barrera P., Th. Boerbooms A.M., Janssen E.M., et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor α, and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. - 1993.- 36 – P. 1070-1079.

79. Beckman J.C., Caldwell D.S., Peterson B.L., et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationship of plasma tumor necrosis factor-α, soluble interleukin-2 receptor, soluble XD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. // J. Clin. Immunol. – 1992. – v. 12. – P. 353-361.

80. Benezra D., Cohen E., Maftizir G. Uveitis in children and adolescents.BrJ.Ophthalmol 2005;89:44–8.

81. Bennett AN 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. - P. 1026-31

82. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, et al. Rates of Malignancy Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Treatment. Arthritis Rheum. 2012; 64:1263–1271. [PubMed: 22328538]

83. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hobooken) 2011, 63(4)465-482.

84. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, Kimura Y: Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. J Rheumatol 2012, 39(9):1867–1874.

85. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. // J. Rheumatol. – 1999. - 26 (Suppl. 57). – P. 16-21

86. Biester S, Deute C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol 2007;91: 319–24.

87. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J., et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor-α from cells. // Nature. – 1997. - 385.- P. 729-33.

88. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis [editorial]. Arthritis Rheum 2003;48: 1771–4.

89. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P., Geusens P.. McKenna F., Unnebrink K., Oezer U., Kary S., Kupper H., Burmester G.R. on behalf of ReAct Stusy Group. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. // Rheumatology Advance Access published May 15, 2007 doi:10.1093/rheumatology/kem091

90. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis .Autoimmun Rev 2006; 5:279-98.

91. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. J Rheumatol 2003;30:394–400.

92. Bracaglia C, Buonuomo PS, Tozzi AE, et al. Safety and Efficacy of Etanercept in a Cohort of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Under 4 Years of Age. J Rheumatol. 2012; 39:1287–1290. [PubMed: 22589254]

93. Brahn E., Peacock D., Banquero M., Lui D. // Lymphokine Cytokine Res. - 1992. - V. 11. - P. 253-256.

94. Braun J, Pham T, Sieper J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondilitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 817–24.

95. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. Eur J Pediatr. DOI 10.1007/s00431—010—1238—z

96. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, for the PREMIER investigators, 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. - P: 26-37

97. Brenann F.M., Maini R.N., Feldman M. // Brit. J. Rheumatol. - 1992. - V. 31. - P. 293-298.

98. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. Arthritis Rheum 1977;20(suppl):195–9.

99. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L: Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. N Eng J Med 1986, 314(20):1269-1276.

100. Brocq O, Albert C, Roux C, Gerard D, Breuil V, Ziegler LE Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. // Joint Bone Spine. - 2004. – 71. P. 601-3

101. Brunner H, et al. A148: a multi-center, double-blind, randomized-withdrawal trial of subcutaneous golimumab in pediatric patients with active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis despite methotrexate therapy: week 48 results. Arthritis Rheumatol. 2014 Mar;66 Suppl 11:S191-2

102. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Cuttica RJ, Keltsev V, Xavier R, Penades IC, Nikishina I, Rubio-Perez N, Alekseeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman ED, Spindler A, Lovell DJ, Martini A, De Benedetti F: Efficacy of safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial [abstract]. Arthritis Rheum 2012, 64(10):S682.

103. Burmester GR, Manette X Montecucco CM et al. Adahmumab 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. Published Online First 20 March 2007 doi: 10 1136/ard. - 2006 066761

104. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: SaundersElsevier. 2010. 794 p.

105. CassidyJ., Petty R., eds. Texbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. Elsevier Saunders.2005.

106. Chu C.Q., Field M., Feldman M., Maini R.N. Localisation of tumor necrosis factor α in synovial tissues and at cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 1991. – v. 34. – P. 1125-1132.

107. Cope A., Aderka D., Doherty M., et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic disease. // Arthritis Rheum. – 1992. – v. 35. – P. 1160-1169.

108. Cron RQ, Sharma S, Sherry DD: Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists. J Rheumatol 1999, 26(9):2036–2038.

109. Cuttica R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2007; 56:3096–3106. [PubMed: 17763439]

110. Daniel J. L., Nicola R., Steven G., Andreas R., Alberto M., Edward H. G., Allen R. R., Valluri S. R., George S. Preliminary Data from the Study of Adalimumab in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Abstract presented at Pediatric American College of Rheumatology 2004 ; Presentation Number: 1096

111. Danks L., Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N.A. Synovial mAmerican College of Rheumatologyophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis. // Ann Rheum Dis – 2002. – 61. – P. 916-921.

112. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A: Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Eng J Med 2012, 367(25):2385-2395.

113. De Vos AF, Hoekzema R, Kijlstra A. Cytokines and uveitis, a review. Curr Eye Res 1992;11:581–97.

114. de Vries HS, van Oijen MG, Driessen RJ, de Jong EM, Creemers MC, Kievit W, de Jong DJ. Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. Br J Clin Pharmacol. 2011 Jan;71(1):7-19. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03760.x.

115. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthrit Care Res. 2012; 64:1001–1010. This article summarizes consensus treatment plans from the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis.

116. Dhillon S, Lyseng–Williamson KA, Scott LJ. Etanercept. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2007; 67:1211–1241.

117. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. Eye 2009;23:1868–70 (Lond).

118. Di Diovini F., Nuki G., Duff G. Tumor necrosis factor in synovial exudates. // Ann. Rheum. Dis. – 1988. - v. 47. – P. 768-772.

119. Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2007;18:481–6.

120. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2-nd ed. Amgen Inc.- 2000. – P. 282.

121. Dueckers G., Guellac N., Arbogast M. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis // Clinical Immunology. 2012. 142. P. 176–193.

122. Duffy CM. Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: clinical science for the pediatrician. Pediatr Clin North Am 2005;52: 359–72.

123. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 1994;96:260-6.

124. Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. Autoimmun Rev 2010;9:A325–9.

125. El-Gabalawy HS, Lipsky PE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // Arthritis Res. – 2004. - 4 (Suppl 2). – P.297-301.

126. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M., et al. Randomized double-blind comparision of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // Lancet. - 1994. – V. 344. – P. 1105-1110.

127. Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-a (cA2). Br J Rheumatol 1997;36:589–93.

128. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Annu. Rev. Immunol. – 1996. - V.14. – P. 397-440.

129. 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(5): 1417—23.

130. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. Drug Saf 2002; 25(3): 173-97.

131. Fossati G., Nesbitt A. Certolizumab pegol has a different profile from the other anti-TNFs, including golimumab, in a variety of in vitro assays. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):324.

132. Foster CS (2003) Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Curr Opin Ophthalmol 14(6):395–398

133. Foster H.E., Marshall N., Myers A., Dunklet P., Griffiths I.D. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. // Arthritis Rheum. – 2003. – V.48. – P. 767-775.

134. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res 1992;11(suppl):187–91.

135. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl II):i2–i45.

136. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS ,Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for thetreatment of rheumatic diseases, 2007. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 3): 2-22.

137. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-Del Rey E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther 201237:301-7.

138. Georgopoulos S., Plows D., Kollias G., 1996; Williams R.O., 1999; Williams R.O., Methods Mol Biol 2006; 361:265-84 // Collagen-induce arthritis in mice: A major role for tumor necrosis factor-alpha 2006.

139. Gerloni V, Cimaz R, Gatiinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F: Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001, 40(8):907-913.

140. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 (9):2794–2804.

141. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N: Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993, 23(1):34-46.

142. Goekoop–Ruiterman Y.P.M., de Vries–Bouwstra J.K., Allaart C.F.et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study)Arhtitis Rheum, 2005; 11: 3381–3390

143. Goekoop–Ruiterman Y.P.M., de Vries–Bouwstra J.K., Allaart C.F.et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis. A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2007;146:406–415

144. Gomez-Reino J., Carmona L. and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Research Therapy 2006; 8: 29.

145. Grainger R, Harrison A. TNF inhibitors for inflammatory arthritis in New Zealand. N Z Med J 2005; 118(1224): U1706.

146. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor a, tumor necrosis factor b, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1996;39:1703-10.

147. Guthrie B,Rouster-Stevens KA, Reynolds SL. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Emergency Care 2007; 23(1): 38-46.

148. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. Clin Exp Rheumatol 2006;24:499–507.

149. Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 August; 13(4): 337–346.

150. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA.2005. - 294. –P. 1671-1684.

151. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis. Res. Ther. 2009; 11: 216 (doi: 10.1186/ar2619).

152. Heilig B., Wermann M., Gallati H., et al. Elevated TNF receptor plasma concentrations in patients with rheumatoid arthritis. // Clin. Invest. – 1992. - 70. - P. 22-27.

153. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, German Uveitis in Childhood Study Group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1015-19

154. Helmick C, Felson D, Lawrence R, et al. National Arthritis Data Workgroup: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States Part I. Arthritis Rheum. 2008; 58:15–25. [PubMed: 18163481]

155. Hertzberger-ten Cate R, Cats A: Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1991, 9(1):85-88.

156. Hoffman FM, Hinton DR, Johnson K, Merril JE. Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. J Exp Med 1989;170:607–12.

157. Holzinger D, Frosch M. New treatment approaches in juvenile idiopathic arthritis. Int J Adv Rheumatol 2009;7:1–7.

158. Hooper M, Wenkert D, Bitman B, Dias VC, Bartley Y: Malignancies in children and young adults on etanercept: summary of cases from clinical trials and post marketing reports. Pediatr Rheumatol Online J 2013, 11(1):35.

159. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. Ann Rheum Dis 2009;68(4):519-25

160. Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2009;48(8):916-19

161. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, Thon A, Borte M, Ganser G, Trauzeddel R, Huppertz HI: Double blind, Placebo-controlled randomized trial with Adalimumab for Treatment of Juvenile onset Ankylosing Spondylitis (JoAS): significant short term improvement. Arthritis Res Ther 2012, 14(5):R230.

162. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry – lessons from changing patient populations. Arthritis Rheum (Munich) 2011;31:334-42.

163. Horneff G, Ruperto N, Burgos-Vargas R, et al. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. Ann Rheum Dis 2012;71(Supple):424

164. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Ann Rheum Dis 2004;63:1638-44

165. Horneff G. Biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis - update 2007. Akt Rheumatol 2007; 32: 128-35.

166. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin. Biol. Ther. (2013) 13(3):361-376

167. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. Med. Monatsschr. Pharm. 2008. 31. 326-336.

168. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68 (4):519–525.

169. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63 (12):1638–1644.

170. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, SilmanAJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alfa agent to a second anti-tumor necrosis factor alfa agent in patients with rheumatoid arthritis. Results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum 2007; 56(1): 13-20

171. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, DPM Symmons. Anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann Rheumatic Disease 2004; 63 (12): 1538–43,

172. Ilona S.Szer, Yukiko Kimura, Peter N.Malleson, Taunton R.Southwood. Arthritis in children and Adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. Oxford University Press – 2006 – 456p.

173. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B: Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol 2009, 28(2):129-137.

174. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy, JT.; Petty, RE.; Laxer, RM.; Lindsley, CB., editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th Edition.. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 71-126.

175. Jackson G. TNF-a inhibitors. Dermatol Ther 2007; 20: 251-64.

176. Jobanputra, P.; Burls, A., et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 2:CD007649. [PubMed:21328299]

177. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006;113:860–4.

178. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006;5:864.el-2

179. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis & Rheumatism 2008;4:964-75

180. Kay J, Rahman MU (2010) Golimumab: a novel human anti-TNFalpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid 4:159–170

181. Keane J., Gershon S., Wise R. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a–neutralizing agent. New Engl.J.Med., 2001, 345, 1098–1104.

182. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001;28: 360–362.

183. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three antitumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67(9), 1229-1234

184. Kingsbury D.J., Bader-Meunier B., Patel G. et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years // Clin. Rheumatol. 2014. DOI 10.1007/s10067-014-2498-1

185. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. The function of tumor necrosis factor and receptors in model of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis 1999;59(suppl 1):132–9.

186. Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2007; 28(2): 153-6.

187. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B: Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. J Rheumatol 1986, 13(1):118-123.

188. 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;62:245–7

189. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, et al. The ‘head-to-head’ comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2011;29:131–9.

190. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor-alpha antagonists infliximab and etanercept. Arthritis Rheum 2002; 46(10): 2565-70.

191. Lipsky P.E, Desiree M.D., van der Heijde et.all Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // The New England Journal of Medicine. - 2000. - V.343. – P. 1594-1601.

192. Liza B. Vazquez-cobian, MD, Thomas Flynn, MD, and Thomas J. A. Lehman, MD Adalimumab therapy for childhood uveitis. // J Pediatr. - 2006. -149.- P.572-575.

193. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J. Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. // J. Rheumatol. – 2000. – 27. – P. 491-496.

194. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Jones O.Y., Schneider R., Olson J.C., et al. Long—term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular—course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open—label, extended—treatment trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 218–226.

195. Lovell Daniel J. et al. OLE DE038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. ACR11 // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. Abstr. 265.

196. Lovell DJ, et all Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20.

197. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Eng J Med 2000, 342(11):763-769.

198. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, Wallace CA, Onel KB, Foell D, Wu R, Biedermann S, Hamilton JD, Radin AR: Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2013, 65(9):2486-2496.

199. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(5):1496-1504.

200. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1987-94.

201. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2008; 359:810–820. [PubMed: 18716298]

202. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIIraith MJ, Giannini EH, Martini A: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2008, 359(8):810-820.

203. Lugering A, Schmidt M, Lugering N, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspasedependent pathway. Gastroenterology 2001;121:1145–1157.

204. Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, Temporini F, Viola S, Beluffi G, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage, and disability in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:3509–17.

205. Maini R., Ciair E. W., Breedveld F. el al. For the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial // Lancet. — 1999. — V. 354. — P. 1932–1939.

206. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R., et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1998. – V. 41. – P.1552-1563.

207. Malattia C, Damasio MB, Pistorio A, Ioseliani M, Vilca I, Valle M, et al. Development and preliminary validation of a paediatrictargeted MRI scoring system for the assessment of disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:440–6.

208. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. Arthritis Rheum 1995;38:211-20.

209. Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol 2007;91:271–6.

210. Mason T, Reed AM, Nelson AM, Thomas KB. Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a pilot study. Ann Rheum Dis 2005;64:491–3.

211. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol 2000;27:2256–63.

212. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 2002. – V.46. – P. 2392-2401.

213. Mohler KM, Sleath PR, Fitzner JN, et al. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. Nature 1994;370:218-20.

214. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. J Immunol 1993;151:1548-61.

215. Moreland LW, Bridges SL Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? Am J Med 2001;111:498–500.

216. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:478-86.

217. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. J Rheumatol 2006;33(5):854-61

218. Moser R.B., Schleiffenbaum B., Groscurth P., Fehr J. Interleikin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. J. Clinic. Invest. – 1989. – 83. – P. 444-55.

219. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination–disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:894–8.

220. Nawroth P.P., Bank I., Handley D., Cassimerris J., et. al., 1986; Haworth C., Brennan F. M., Chantry D., Turner M., Maini R.N., Feldmann M., 1999; Mazzetti I., Grigolo B., Pulsattelli L., 2001.

221. Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, Takey S. Switching the therapy from etanercept to infliximab in a child with rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol (2007) 17:526-528

222. Nicas SN, Voulgan PV, Alamanos Y et al. Efficacy and safety of switching from Hhfliximab to adahmumab a comparative controlled study. // Ann Rheum Dis. - 2006. - 65. - P: 257-60

223. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, Simonini G et al.. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008 Jul-Aug;26(4):688-92

224. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biological treatments in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007;26:1237-54.

225. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? [editorial]. Arthritis Rheum 2002;46:283–5.

226. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. Ann Rheum Dis. 2013 Nov;72(11):1806-12

227. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. JAMA (Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't) 2011;306:2340–7.

228. Otten MH, Prince FHM, Anink J, Cate R 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. Ann Rheum Dis 2013;72:721–727.

229. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delaed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. J.Rheumatol. 2010; 37: 665–667.

230. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. Biologics: Targets & Therapy. 2009; 3: 127–139.

231. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50:214–21.

232. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M: Biologics-induced autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2013, 25(1):56–64.

233. Petty R, Southwood T, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31:390–392. [PubMed: 14760812]

234. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. J Rheumatol 1998;25:1991–4.

235. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. Rheumatology (Oxford) 1999;38:739–42.

236. Prince F.H.M., Twilt M., ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. Ann. Rheum. Dis. published online 15 Apr 2008 doi: 10.1136/ard.2007.087411

237. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. Ann Rheum Dis 2007;66(5):704-5

238. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):635-641.

239. Punzi L, Furlan A, Podswiadek M, Gava A, Valente M, De Marchi M, et al. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: a 25-year follow-up of one family and a literature review. Autoimmun Rev 2009;8:228–32.

240. Quarta L, Corrado A, Melillo N, Cantatore FP. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches. Ann Intern Med 2005; 20(4): 211-7.

241. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis 2011, 70(5):747-754.

242. Quartier P, Taupin P, Bourdeault F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the other onset type. Arthritis Rheum 2003;48:1093-101.

243. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol 2003;21:S154–7.

244. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. Ophthalmology 2006;113: 308–14.

245. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmun Rev 2010;9:188-93.

246. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? Brit J Opthalmol 2002;87:925.

247. Reimold AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF-a blockade. Am J Med Sci 2003;325:75–92.

248. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K. Manners P infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Exp Ophthalmol 2005;33:461–8.

249. Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. Am J Clin Dermatol. 2007;8(3):143-55.

250. Roux-Lombard P., Punzi L., Hasler F., et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in human inflammatory synovial fluids. Arthritis Rheum. – 1993. – 36. - P.485-489.

251. Ruperto N ; Lovell DJ ; Goodman S ; Reiff A ; Nemcova D ; Prieur AM ; Joos R ; Gerloni V ; Bohnsack J ; Wagner-Weiner L ; Huppertz HI ; Olson N ; McIlraith M ; Medich J ; Martini A ; Giannini EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13-16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0195.

252. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, et al: Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Eng J Med 2012, 367(25):2396-2406.

253. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. Ann Rheum Dis. 2010; 69:718–722. [PubMed: 20237125]

254. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baildam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, et al: A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthitis Rheum 2007, 56(9):3096-3106.

255. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhaes C, Sztajnbok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008, 372(9636):383-391.

256. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F,et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(7): 2191-201.

257. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malatta C, Kanakoudi-Tsakalidou F, Nielsen S, Bohnsack J, Gibbas D, Rennebohm R, Voygioyka O, Balogh Z, Lepore L, Macejkova E, Wulffraat N, Oliveira S, Russo R, Buoncompagni A, Hilario MO, Alpigiani MG, Passo M, Lovell DJ, Merino R, Martini A, Giannini EH: Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol 2006, 24(5):599-605.

258. Rychly DJ, DiPiro JT: Infections associated with tumor necrosis factoralpha antagonists. Pharmacotherapy 2005, 25(9):1181–1192.

259. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2011;70:266-71.

260. Santos Lacomba M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. Ophthalmic Res 2001;33:251–5.

261. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology 2006;45:982–9 (Oxford).

262. Saxne T., Palladino M., Heinegard D., et al. Detection of tumor necrosis factor α but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. // Arthritis Rheum. – 1988. – 31. - P. 1041-1045.

263. Scallon B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and fuctional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exp Ther 2002;301:418–426.

264. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(7):889-94

265. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005;44:1008–11 (Oxford).

266. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. Ann Rheum Dis 2012;71:225-30.

267. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. Ann Rheum Dis 2012;71:1303-8.

268. Sharif MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. N Engl J Med 1991;325:467–72.

269. Shenoi S, Wallace CA. Remission in juvenile idiopathic arthritis: current facts. Curr Rheumatol Rep 2010;12:80–6.

270. Shenoi S, Wallace CE. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. Paediatr Drugs. 2010; 12:367–377. [PubMed: 21028916]

271. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2005, 352(16):1655-1666.

272. Simonini G, Bresci C, Lo Russo M, Pagnini I, De Libero C, Caputo R, et al. Comparison between infliximab and adalimumab for the treatment of refractory chronic uveitis in childhood. Arthritis Rheum 2009;60:S10–95.

273. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, et al. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. Autoimmun Rev 2010;9:674–83.

274. Simonini G, Katie D, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Does switching anti-TNFα biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: The evidence from a systematic review and meta-analysis approach. Semin Arthritis Rheum. 2014 Aug;44

275. Simonini G, Zannin ME, Caputo R, Falcini F, de Martino M, Zulian F, et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. Rheumatology 2008;47:1510–4 (Oxford).

276. Singh G. Golimumab for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. J Rheumatol. 2010; 37:1096–1104. [PubMed: 20436075]

277. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthrit Care Res. 2012; 64:625–639.

278. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS: A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005, 53(1):18-23.

279. Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2011;50:189–95.

280. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum concentration to clinical improvement in rheumatoid arthritis: result from ATTRACT: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 46:1451-9.

281. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. Stoll and Cron Pediatric Rheumatology 2014, 12:13 doi:10.1186/1546-0096-12-13 http://www.ped-rheum.com/content/12/1/13

282. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C., et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. – 1996. – 39. – P. 1077-1081.

283. Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Pardalos G, et al. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol. 2011;40:101–7.

284. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):52.

285. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. J AAPOS 2008;12:611–3.

286. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 2011;27:1885-97.

287. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology 2008;47:339–44.

288. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:548–50.

289. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:552–557.

290. Tynjala P, Vahasolo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, Putto-Laurila A, Honkanen V, Lahdenne P: Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicenter randomized open-label clinical trial. Ann Rheum Dis 2011, 70(9):1605-1612.

291. Tzaribachev N, Tzaribachev C, Mehrwald M, Koos B. A62: GO-KIDS Imaging Substudy: MRI Treatment Response to 30 mg/m(2) Q4W Subcutaneous (SC) Injections of Golimumab (GLM) and Placebo in Children With Polyarticular JIA (pJIA)-Preliminary Results of the Placebo Controlled Portion (Week 48). Arthritis Rheumatol. 2014 Mar;66 Suppl 11:S91-2. doi: 10.1002/art.38478.

292. Ungar, W.J., Costa, V., Burnett, H.F. et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2013; 42: 597–618

293. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment. Autoimmun Rev 2007;7:35–41.

294. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody

adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis 2003;Dec62(12):1168-7

295. van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2003; 124:1774-85.

296. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE 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

297. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez–Valverde V. et al. Comparison of Etanercept and Methotrexate, Alone and Combined, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Two–Year Clinical and Radiographic Results from the TEMPO Study, a Double–Blind, Randomized Trial. ArthritisRheum, 2006, 54: 1063–1074

298. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, Rudwaleit M, Braun J: 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011, 70(6):905–908.

299. Van der Kooij S.M., Goekoop–Ruiterman Y.P.M., de Vries–Bouwstra J.K et al. Clinical and radiological efficacy in fourth different treatment strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: 3–year follow–up of the BeSt Study. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):91

300. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, Can Ede CF, Dijksmans BA: Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1998, 41(5):808-816.

301. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulffraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijksmans BA: Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis 2007, 66(11):1518-1524.

302. Vazquez Cobain LB, Flynn T, Lehman TJA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. J Pediatr 2006;149:572.575.

303. Vougiouka O, Rizou S, Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience [abstract]. // Ann Rheum Dis. - 2001 - 60:ii17-ii52. Abstract P176.

304. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012, 64(6):2012-2021.

305. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:3554–62.

306. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:2290–4.

307. Wallace CA, Sherry DD. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992;19:1604-7.

308. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1998;41:381-91.

309. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. 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. Arthr. Rheum. 2003, 48, 35-45

310. Wick MC, Ernestam S, Lmdblad S, Bratt J, Klareskog L, van Vollenhoven RF Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel) results from the STURE registry at Karohnska University Hospital Scand. // J Rheumatol. - 2005 - 34. – P. 353-8

311. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthal Inflamm Infect (2012) 2:231–233.

312. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ: Anti-TNF-induced lupus. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(7):716–720.

313. Williams R.O. Collagen-induced arthritis in mice: a major role for tumor necrosis factor-alpha. // Methods Mol. Biol. – 2006. – 361. – 265-284.

314. Williams R.O., Feldmann M., Maini R.N. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint diseasae in murine collagen-induced arthritis. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. -89. –P. 9784-9788.

315. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. Lancet 1998;351:969–73.

316. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M., Southwood T.R., et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blocade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // Arthritis Res Ther. – 2005. – V.7. – P. 1281-1288.

317. Wright T, Cron RQ. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis. J Clin Rheumatol 2007;13:205–10.

318. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008, 371(9617):998-1006.

319. Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. Arthritis Rheum 1999;42:790–8.