ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Крехова Елизавета Антоновна

Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН
Е.И. Алексеева

Москва – 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19

1.1. Общая характеристика 19

1.2. Клиническая картина системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) 20

1.3. Предикторы неблагоприятных исходов сЮИА 22

1.4. Принципы и цели терапии пациентов с сЮИА 22

1.4.1. Рекомендации Американской коллегии ревматологов 23

1.4.2. Рекомендации CARRA 24

1.4.3. Рекомендации Ассоциации детских ревматологов России 25

1.4.4. Цели терапии пациентов с сЮИА 25

1.4.5. Достижение безлекарственной ремиссии 25

1.4.6. Биологическая терапия при сЮИА 27

1.4.6.1. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа 27

1.4.6.2. Ингибиторы интерлейкина-6 28

1.4.6.3. Ингибиторы активности цитокинов надсемейства интерлейкина -1 30

1.4.6.4. Альтернативы ингибиторам ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а 34

1.5. Предикторы эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) 35

1.5.1. Предикторы ответа на тоцилизумаб 37

1.5.2. Предикторы ответа на анакинру 39

1.5.3. Предикторы ответа на канакинумаб 41

1.5.4. Генетические предикторы ответа на терапию ГИБП 43

1.6. Заключение 44

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 45
2.1. Условия проведения 45
2.2. Критерии соответствия 45
2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование 45
2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование 46
2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования: 46
2.2.4. Критерии завершения отслеживания исходов терапии: 46
2.3. Участники исследования 47
2.4. Схемы применения исследуемого ГИБП (описание медицинского вмешательства) 47
2.5. Анализируемые показатели 48
2.6. Критерии эффективности терапии и исходы исследования 50
2.7. Исходы терапии ГИБП, для которых определены предикторы ответа 52
2.8. Потенциальные предикторы 52
2.9. Показатели безопасности 52
2.10. Источники данных 59
2.11. Этическая экспертиза 60
2.12. Методы статистической обработки данных 60
2.12. Дизайн исследования 63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ 64
3.1. Характеристика участников исследования 64
3.2. Эффективность терапии 66
3.3. Результаты долгосрочного наблюдения 69
3.4. Безопасность терапии 74

3.5. Резюме основного результата исследования 75

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ КАНАКИНУМАБОМ 77

4.1. Характеристика участников исследования 77

4.2. Эффективность терапии 81

4.3. Результаты долгосрочного наблюдения 83

4.4. Безопасность терапии 87

4.5. Резюме основного результата исследования 89

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ И КАНАКИНУМАБОМ 90

5.1. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом 90

5.2. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом 94

5.3. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом 95

5.4. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом 98

5.5. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб 99

5.6. Пороговые значения количественных предикторов достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб 103

5.7. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии канакинумабом 104

5.8. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших терапию канакинумабом 108

5.9. Резюме основного результата исследования 112

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГИБП ПАЦИЕНТОВ С СЮИА С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ 114

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 122

Клинический пример 1. 122

Клинический пример 2. 129

Клинический пример 3. 139

ОБСУЖДЕНИЕ 146

ВЫВОДЫ 158

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 165

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ювенильный идиопатический артрит (далее, ЮИА) – это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов (по определению, данному Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR)) [95].

Согласно классификации ILAR выделяют 6 вариантов ЮИА в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита [16].

Системный ювенильный идиопатический артрит (син. Юношеский артрит с системным началом, системный ЮИА, далее, сЮИА) – тяжелое орфанное заболевание. По классификации ILAR (2004) системный вариант ЮИА характеризуется артритом одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией и (или) спленомегалией, серозитом [2, 95].

Было показано, что в патогенезе сЮИА ключевую роль играет гиперпродукция цитокинов врожденной иммунной системы: интерлейкина (далее, ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-18, а также фактора некроза опухоли альфа (далее, ФНО-α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (далее, ГКСФ) и др. [2, 4, 20, 51, 68, 133].

Естественное течение сЮИА достаточно тяжелое, до появления генно-инженерных биологических препаратов (далее, ГИБП) более чем у 50% пациентов болезнь персистировала в постоянно активной фазе, у 75% прогрессировало поражение суставов, отставание в росте, а в исходе заболевания развивался вторичный амилоидоз. Небиологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (далее, БМАП) оказались неэффективны у

пациентов с сЮИА, поэтому они были вынуждены постоянно получать глюкокортикостероидные гормоны (далее, ГКС).

Были разработаны блокатор рецептора ИЛ-6 – тоцилизумаб, блокатор ИЛ-1β – канакинумаб, блокаторы рецептора рИЛ-1R – рилонацепт (не зарегистрирован по показаниям для применения при сЮИА) и анакинра.

Эффективность тоцилизумаба при сЮИА была доказана в контролируемых клинических испытаниях [147]. Уже через две недели после введения тоцилизумаба 30 и 50% улучшение по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологии (далее, АКР) было достигнуто у 91%, а 70% улучшение – у 64% пациентов [147]. В 2009 году тоцилизумаб был одобрен к использованию у детей в возрасте старше 2 лет с сЮИА на территории Российской Федерации [6].

С 2009 года начались клинические исследования эффективности канакинумаба у пациентов с сЮИА. Во второй и третьей фазах международных клинических испытаний показано, что уже через 15 суток после введения первой дозы препарата у 60% пациентов достигается 50% улучшение по педиатрическим критериям АКР, у 33% – стадия неактивной болезни [110]. Канакинумаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2013 году для применения у детей в возрасте старше 2 лет с сЮИА [5].

Применение тоцилизумаба и канакинумаба позволило кардинальным образом изменить естественное течение сЮИА, уменьшить потребность в системных ГКС, снизить уровень инвалидизации пациентов и риск развития гемофагоцитарного синдрома [50, 103].

Результаты ряда исследований показали, что назначение ГИБП в первые месяцы заболевания (в периоде «окна возможностей») позволяет в более короткие сроки и у большего числа пациентов достичь стадии неактивной болезни/ремиссии [20, 92]. В связи с этим, в настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности раннего назначения тоцилизумаба и канакинумаба; изучается влияние демографических, клинических, лабораторных и генетических факторов (предикторов) на исход терапии ГИБП. Эти

исследования немногочисленны, их результаты разные в связи с гетерогенностью изучаемых популяций, различными режимами сопутствующей противоревматической терапии [56, 64, 67, 104, 113]. В связи с вышеизложенным, актуально дальнейшее исследование эффективности назначения тоцилизумаба и канакинумаба на ранних стадиях болезни в условиях реальной клинической практики для создания достоверной модели ответа на терапию ГИБП.

Выявление предикторов ответа, в том числе «раннего» ответа, на лечение ГИБП позволит определить оптимальные условия для инициации терапии тем или иным препаратом у пациентов с системным ЮИА и повысить эффективность лечения.

Степень разработанности темы

Опубликованы результаты нескольких исследований с размером выборки от 22 до 144 больных, в которых проводился поиск предикторов ответа на лечение ингибиторами ИЛ-1 и ИЛ-6 у детей с системным вариантом ЮИА [7, 17, 21, 56, 67, 107, 110]. В ходе этих исследований наиболее вероятными факторами, ассоциированными с ответом на лечение тоцилизумабом, были: «биологический» анамнез пациента (у биологически наивных пациентов стадия неактивной болезни достигается чаще, чем у пациентов, ранее получавших ГИБП); длительность болезни до инициации терапии ГИБП, «легкий» вариант течения сЮИА [67]. Лабораторные предикторы ответа на терапию тоцилизумабом изучены в одном российском исследовании с участием 48 больных. У пациентов, ответивших на терапию, исходно отмечалась более высокая концентрация гемоглобина, более низкое число лейкоцитов и гранулоцитов, более низкие значения СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка и ферритина, активности ЛДГ в сыворотке крови [67].

В немецком исследовании показано, что назначение тоцилизумаба в качестве препарата первой линии пациентам с активным артритом обеспечивает большую вероятность достижения контроля над системными проявлениями заболевания через 6 и 12 месяцев терапии, чем назначение ингибитора ИЛ-1 [56].

Ранее определенные предикторы, связанные с ответом на терапию канакинумабом: «биологический» анамнез пациента, меньшее число суставов с активным артритом и более высокое абсолютное число лейкоцитов до инициации терапии, большее снижение значения индекса JADAS71 в течение первых 6 месяцев терапии, достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР к 15 суткам терапии, прекращение приема ГКС к 15 суткам терапии [21, 110].

Исследования по оценке долгосрочной эффективности моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 и ИЛ-1β, выявлению предикторов достижения стадии неактивной болезни/ремиссии, в том числе безлекарственной, на примере большой когорты пациентов с системным ЮИА на примере данных, полученных в реальной клинической практике, ранее не проводились. Таким образом, выявление предикторов развития ремиссии болезни в условиях терапии ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с сЮИА для разработки алгоритма персонализированной биологической терапии с целью повышения возможности достижения ремиссии заболевания весьма актуально.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Провести комплексную оценку эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) в соответствии с педиатрическими критериями Американского колледжа ревматологии, критериями C.Wallace и индексом JADAS71 в течение 12 месяцев терапии у пациентов с системным ЮИА.

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

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

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

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

Научная новизна

Впервые:

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

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

79,45% больных, через 12 месяцев терапии ингибитором рецептора ИЛ-6 и ИЛ-1β, соответственно;

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

Установлены предикторы:

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

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

- «ранние» предикторы достижения стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, которые включают: улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц лечения, уменьшение длительности утренней скованности и числа суставов с болью и

ограничением функции через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 1 и 3 месяца;

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

Доказано, что терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 – тоцилизумабом и ИЛ-1β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮИА, о чем свидетельствует частота развития серьезных нежелательных явлений 11 и 28,2 на 100 пациенто-лет, ставших причиной прекращения терапии лишь у 9,7% и 9,6% пациентов, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, соответственно.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

и моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

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

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

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

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы проведено длительное ретроспективное когортное исследование групп пациентов с сЮИА, которым была назначена терапия тоцилизумабом/канакинумабом. Описание количественных показателей

выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили). Для определения значимости различий между переменными был использован непараметрический критерий знаков. Приверженность лечению была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Оценка длительности экспозиции ГИБП проведена с определением показателя пациенто-лет. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью ГИБП. Выбор вероятных прогностических факторов основывался на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов ответа на терапию ГИБП препаратами у пациентов с сЮИА. Эффективность терапии оценивалась в соответствии с международными критериями оценки активности заболевания (педиатрические критерии АКР, критерии C. Wallace, индекс JADAS71). Для прогнозирования развития исходов терапии ГИБП (достижение стадии неактивной болезни к году терапии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71; достижение безлекарственной ремиссии длительностью более 6 месяцев) у пациентов с сЮИА был использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Многофакторные модели разрабатывали в два этапа отдельно для групп пациентов, получавших тоцилизумаб и канакинумаб. На первом этапе разрабатывали частные регрессионные модели, учитывавшие переменные, зарегистрированные в различные временные точки периода исследования (исходно до инициации терапии ГИБП, через 1 и 3 месяца терапии). На втором этапе осуществляли построение обобщенной регрессионной модели для каждого исхода, в которую включали все переменные, зарегистрированные в исследовании. Проверку статистической значимости обобщенных регрессионных моделей осуществляли при помощи критерия χ^2 Вальда. Согласованность модели описывали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. Интерпретацию связи потенциальных предикторов с исходами терапии ГИБП производили на основе величины отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность и специфичность моделей оценивали при помощи ROC-анализа. Различие AUC частных регрессионных

моделей, прогнозирующих одно и то же событие, оценивали при помощи критерия Бленда-Альтмана.

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

данные лекарственного анамнеза, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца лечения, улучшение по педиатрическим критериям АКР, динамику показателя индекса JADAS71 через 1 месяц, лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врачи и пациента/родителя) через 1-3 месяца.

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

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Лечение ЮИА, в том числе системного варианта, в современной ревматологической практике основывается на персонифицированном подходе к

назначению препаратов, так как он позволяет достичь наилучшего исхода проводимой противоревматической терапии. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных ЮИА.

Апробация работы

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

Публикации по теме работы

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

Степень личного участия в работе

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (далее ЮИА) – по определению, данному Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR), это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов [95]. Согласно классификации ILAR, в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита, различают 6 вариантов ЮИА [16]. В их числе системный ЮИА (далее сЮИА) – артрит одного и более суставов, который сопровождается или которому предшествует подтвержденная (документированная) перемежающаяся лихорадка продолжительностью не менее 3 суток в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией и (или) спленомегалией, серозитом [2, 95].

Системный ЮИА является орфанным заболеванием, на его долю приходится 10−20% всех случаев ЮИА. Распространенность оценивается в 1-10 случаев на 30 000 детей с ежегодной заболеваемостью от 1,6 до 23 на 100000 детей. Развивается сЮИА в любом возрасте, одинаково часто у детей обоих полов [4, 33]. Уровень смертности от сЮИА и его осложнений составляет 3,9 на 1000 человеко-лет (по данным когортного исследования, проведенного в Великобритании, число пациентов с сЮИА - 196) [26]. Синдром активации макрофагов (син.: гемофагоцитарный синдром, ГФС) является потенциально фатальным осложнением сЮИА.

Системный ЮИА рассматривается как аутовоспалительное заболевание, в патогенезе которого ведущую роль играют активация клеток врожденного иммунитета [126, 132], гиперпродукция интерлейкинов (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17,

ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [20, 65, 68, 133]. Характерная для сЮИА так называемая «цитокиновая буря» обуславливает развитие клинических (лихорадка, сыпь, серозит, органомегалия, лимфаденопатия, деструктивный артрит, гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и лабораторных проявлений болезни (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена) [24, 51, 127]. При сЮИА не обнаруживаются аутоантитела, и отсутствует связь развития болезни с главным комплексом гистосовместимости класса II [3].

1.2. Клиническая картина системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА)

Выделяют монофазный, полициклический и непрерывно-рецидивирующий варианты течения сЮИА. В первом случае регистрируют единственный фебрильный эпизод в жизни ребенка, во втором – периоды обострения заболевания сменяются ремиссией, в третьем болезнь неуклонно прогрессирует [20, 74, 120]. В числе системных проявлений заболевания выделяют лихорадку, а также сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, серозиты, поражение внутренних органов (вследствие васкулита), и, собственно, артрит. Лихорадка при полициклическом и непрерывно-рецидивирующем вариантах сЮИА характеризуется ежедневными подъемами температуры тела до фебрильных значений, наличием озноба, плохим самочувствием ребенка. Часто фебрильные эпизоды сопровождаются нестойкой сыпью, пятнистой и (или) пятнисто-папулезной, линейной, редко уртикарной (по типу крапивницы) или геморрагической (при развитии гемофагоцитарного синдрома) [4, 72]. Клиническая картина ранней (фебрильной) и поздней (при развитии полиартрита) фаз сЮИА неодинакова [49, 65, 84]. Так в дебюте сЮИА чаще преобладают системные проявления, болезнь имеет признаки аутовоспалительного заболевания [54], обусловленные взаимодействием PAMPs (pathogen associated molecular patterns), DAMPs (damage associated molecular patterns) и белков S100 с мембранными рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) клеток миелоидного ряда. В

результате происходит активация фактора транскрипции NF-kB и процессинг молекул-предшественников ИЛ-1 и ИЛ-18 до активных форм [119]. В свою очередь, ИЛ-1 и ИЛ-18 потенцируют экспрессию NF-kB, что ведет к повышенной продукции цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α [143]. В поздней фазе сЮИА приобретает признаки теперь уже аутоиммунного заболевания: продолжается гиперпродукция ИЛ-1, который стимулирует экспрессию ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-17 – медиаторов приобретенного иммунного ответа; в клинической картине сЮИА преобладает деструктивный артрит [65, 92]. Тем не менее, на любой стадии заболевания в клинической картине могут присутствовать и те, и другие проявления [49, 65].

Специфических сывороточных маркеров при сЮИА нет, результаты тестов на ревматоидный фактор и аутоиммунные антитела отрицательны. Вместе с тем имеет место значительное увеличение концентрации белков острой фазы воспаления, что коррелирует с выраженностью системных проявлений заболевания [126]. Отмечается также прогрессирующая анемия, лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитозом, развивается гипер-γ-глобулинемия, повышение концентрации в крови продуктов распада фибрина – Е и (или) D-димера, С-реактивного белка, белков семейства S100 (S100A12 и S100A8/S100A9), сывороточного ферритина, в моче – β2-микроглобулина [11, 120, 138].

Жизнеугрожающим осложнением сЮИА является развитие синдрома активации макрофагов (далее САМ). В основе этого состояния лежит активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, ведущая к избыточной продукции цитокинов и мультиорганному поражению [116]. Лихорадка в таких случаях приобретает гектический характер, развивается генерализованная васкулопатия, появляется геморрагическая сыпь, возникают кровотечения из слизистых оболочек [72]. У ~35% пациентов с САМ развивается поражение центральной нервной системы, сопровождающееся головной болью, судорогами, нарушением сознания и наступлением комы [79]. При тяжелом неконтролируемом течении САМ развивается полиорганная недостаточность, возможен летальный исход. Изменения лабораторных показателей при САМ схожи с таковыми при

диссеминированном внутрисосудистом свертывании и отражают панцитопению и коагулопатию. Кроме того, для тяжелого САМ характерны гипофибриногенемия, снижение СОЭ, повышение концентрации D-димера крови, ферритина, триглицеридов, С-реактивного белка, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и трансаминаз в сыворотке крови. В пунктате красного костного мозга при САМ обнаруживают большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки [4, 73].

Постоянство системных проявлений при с ЮИА является причиной нарушений роста и развития больного ребенка. В таких случаях рост ребенка обычно фиксируется и сохраняется неизменным в течение длительного времени [147].

1.3. Предикторы неблагоприятных исходов сЮИА

В числе предикторов (факторов, ассоциированных с высокой вероятностью развития) персистирующего и агрессивного течения сЮИА отмечены такие характеристики болезни как сохранение стадии активной болезни более 6 месяцев в сочетании артритом, использование глюкокортикостероидов (ГКС), повышенная СОЭ [120], дебют сЮИА в возрасте до 18 месяцев жизни [112]. Предикторами развития деструктивного артрита являются: персистенция системных проявлений, наличие полиартикулярного суставного синдрома, артрит тазобедренных суставов, тромбоцитоз, использование ГКС [80, 125]. Персистирование артрита является причиной нарастания степени инвалидизации, нарушения функции суставов [147]. Показано также, что более тяжелый полиартрит ассоциирован с высокими концентрациями в сыворотке крови ИЛ-6, матриксной металлопротеиназы сыворотки крови и СРБ, а высокий риск развития САМ – с высокой концентрацией ИЛ-18 [118].

1.4. Принципы и цели терапии пациентов с сЮИА

Нестероидные противовоспалительные препараты (далее НПВП), небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (сульфасалазин, метотрексат, циклоспорин А, лефлуномид, азатиоприн), и ГКС для внутрисуставного введения, применяемые для лечения

больных с ЮИА без системных проявлений, показали низкую эффективность при сЮИА [90, 124, 140]. Более того, было показано, что небиологические противоревматические болезнь-модифицирующие препараты неэффективны в качестве монотерапии [124, 140], а широкое использование ГКС ограничено частыми побочными эффектами. Длительное применение пероральных форм ГКС рекомендовано только при рефрактерном течении артрита, когда исчерпаны другие терапевтические возможности [103].

В настоящее время препаратами выбора при сЮИА являются системные ГКС и биологические (созданные методом генной инженерии) противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания [103]. Разработка последних (рекомбинантные белки, моноклональные антитела, рецепторные структуры) стала революционным событием в ревматологии. В частности, применение ГИБП, ингибирующих активность ИЛ-1 и ИЛ-6, позволило кардинальным образом изменить естественное течение заболевания, уменьшить потребность в ГКС, снизить степень инвалидизации пациентов и риск развития САМ [50, 131].

1.4.1. Рекомендации Американской коллегии ревматологов

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению больных с сЮИА, обновленные в 2021 г., предлагают для трех фенотипов сЮИА различные варианты терапии, включающие ГИБП, ингибирующие активность ИЛ-1 или ИЛ-6 [87].

Пациентам сЮИА без признаков САМ рекомендовано назначение ингибиторов ИЛ-1 или ИЛ-6, при этом отмечается, что предпочтений нет, назначен может быть любой ГИБП, ингибирующий активность ИЛ-1 или ИЛ-6. При недостаточной эффективности назначенного ГИБП возможно «переключение» пациента на другой биологический агент. Монотерапия НПВП, пероральные ГКС (в минимальной эффективной дозе и максимально коротким курсом) условно рекомендованы как начальный вариант терапии. Небиологические БМАП настоятельно не рекомендуется в качестве начальной монотерапии. При длительном приеме системных ГКС, сохранении активности

суставного синдрома, недостаточной эффективности монотерапии ГИБП возможно назначение небиологического БМАП или смена ГИБП.

Пациентам сЮИА с признаками САМ в первую очередь необходимо оценить наличие активных инфекций, поскольку они могут быть триггерами САМ. Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6 (предпочтительного агента нет) условно рекомендованы для достижения неактивного заболевание и лечения эпизода САМ, их назначение предпочтительнее ингибиторов кальциневрина. Системные ГКС условно рекомендуется как часть начального этапа лечения сЮИА с САМ. Возможно совместное назначение ГИБП в сочетании с системными ГКС и ингибиторами кальциневрина. Назначение ГИБП и/или небиологических БМАП предпочтительнее длительного курса системных ГКС при сохранении активного суставного синдрома и неполном ответе на ингибиторы ИЛ-1 и/или ИЛ-6. Последующая терапия сЮИА после купирования САМ включает предпочтительное применение ГИБП и небиологических БМАБ вместо длительного использования системных ГКС при сохранении артрита и неполном ответе на ингибиторы ИЛ-1 и/или ИЛ-6 [87].

При достижении стадии неактивного заболевания настоятельно рекомендовано снижение дозы и отмена системных ГКС, а также условно рекомендовано снижение дозы (предпочтительнее) или увеличение интервалов между введениями ГИБП с целью профилактики образования антилекарственных антител и минимизации токсичного действия препарата [87].

1.4.2. Рекомендации CARRA

В 2010 году в США и Канаде Альянсом по исследованиям артрита у детей и в ревматологии (CARRA) проведен опрос о применяемых методах лечения сЮИА [34]. Опрос показал широкую вариабельность подходов к лечению впервые возникшего сЮИА, что явилось основанием для разработки согласованных планов лечения и стандартизированных графиков оценки эффективности лечения сЮИА. Были разработаны 4 стандартизированных плана лечения с применением: (1) только ГКС; (2) метотрексата с ГКС или без них; (3) ингибиторов ИЛ-1 с ГКС или без них; (4) ингибиторов ИЛ-6 с ГКС или без них [34]. С ноября 2016 года по

настоящее время в США и Канаде на основе регистра CARRA проводится длительное когортное исследование FROST (Варианты терапии первой линии при сЮИА, FiRst-line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment, NCT02418442) с участием 60 детских ревматологических центров по оценке эффективности различных режимов терапии, назначаемых в дебюте сЮИА [85].

1.4.3. Рекомендации Ассоциации детских ревматологов России

В Российской Федерации для терапии больных с сЮИА, согласно клиническим рекомендациям, опубликованным в 2021 году, рекомендуется применять в качестве ГИБП первого выбора: ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб) и/или ингибитор ИЛ-1 (канакинумаб). При их неэффективности или непереносимости в качестве ГИБП второй линии терапии возможно назначение ингибиторов ФНО-α (этанерцепта, адалимумаба, голимумаба), ингибитора активности В-лимфоцитов (ритуксимаба) [8].

1.4.4. Цели терапии пациентов с сЮИА

В современной детской ревматологической практике целью терапии любого варианта ЮИА является быстрое достижение стадии неактивной болезни и ремиссии заболевания по критериям C.Wallace или JADAS [137, 23], см. таблицу 1. В странах Западной Европы и США данный подход называется «treat-to-target approach», что означает «лечение до цели» [102]. Для оценки эффективности терапии ЮИА применяются педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди 30/50/70/90) [48], см. табл. 1.

1.4.5. Достижение безлекарственной ремиссии

Поддержание ремиссии заболевания возможно при сохранении противоревматической терапии, но также и при ее отмене (безлекарственная ремиссия). Оптимальный подход к режимам снижения доз или отмены противоревматических препаратов до настоящего времени не выработан. Результаты недавно завершившихся исследований противоречивы [78, 98]. Так, в открытом рандомизированном клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности двух схем постепенного снижения дозы при

Таблица 1. Оценка активности ЮИА

Критерии оценки активности ЮИА	Критерии C.Wallace [137]	Индекс активности болезни в 71 суставе (JADAS71) [23]	Педиатрические критерии АКР [48]
Показатели	1. Наличие / отсутствие активного суставного синдрома 2. Наличие / отсутствие активного увеита 3. Наличие / отсутствие системных проявлений сЮИА 4. Показатель СОЭ 5. Показатель СРБ 6. Показатель активности болезни по мнению врача по 100 мм ВАШ 7. Длительность утренней скованности	- число суставов с активным артритом - показатель активности болезни по мнению врача по 100 мм ВАШ (0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см = баллам), - оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя по 100 мм ВАШ (0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние); - показатель СОЭ	- показатель активности болезни по мнению врача по 100 мм ВАШ; - состояние здоровья по мнению пациента/родителя по 100 мм ВАШ; - индекс функциональной недостаточности по CHAQ; - число суставов с нарушением функции; - число суставов с активным артритом; - показатель СОЭ и/или СРБ
Оценка	Неактивное заболевание определяется при отсутствии признаков № 1-3, нормальных значениях СОЭ и концентрации СРБ, отсутствии активности болезни по мнению врача (по ВАШ ≤ 10 мм по 100 мм шкале), продолжительности утренней скованности менее 15 мин. Медикаментозная ремиссия фиксируется при сохранении признаков неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии.	Итоговый индекс JADAS71 рассчитывается как сумма всех показателей (0-101): стадии неактивной болезни соответствует индекс JADAS71 <1 балла.	АКРпеди 30/50/70/90 определяют при 30/50/70/90% улучшении в сравнении с исходным значением как минимум по 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя

Примечание. JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score, АКР – Американская коллегия ревматологов, АКРпеди – педиатрические критерии АКР, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, CHAQ – Children Health Assessment Questionnaire.

монотерапии канакинумабом для поддержания полной клинической ремиссии при сЮИА показано, что отмена канакинумаба возможна у пациентов, достигших стадии неактивного заболевания (критерии: отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, гепатомегалии или генерализованной лимфаденопатии; нормальный уровень СРБ, показатель ВАШ по мнению врача ≤10 мм), но для поддержания этого ответа, по-видимому, необходимо последовательное ингибирование ИЛ-1 (то есть использование схем с постепенной редукцией дозы канакинумаба или с постепенным увеличением интервалов между введениями) [98]. Также были сообщены результаты ретроспективного когортного исследования с участием 12 пациентов с сЮИА, получавших канакинумаб, и наблюдавшихся в течение 4 лет после его отмены [78]. Прекращение лечения было постепенным: последовательно увеличены интервалы между введениями до 6-8 недель. У 8/12 пациентов (75%) развилось обострение заболевания при проведении исследования. Средняя продолжительность ремиссии после отмены канакинумаба составляла 4,5 месяца [78].

1.4.6. Биологическая терапия при сЮИА

1.4.6.1. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Применение ГИБП при воспалительных заболеваниях суставах началось с разработки ингибиторов ФНО-α. Этот цитокин, обуславливает общие (лихорадка, стимуляция синтеза белков острой фазы воспаления, лейкоцитоз, вазодилатация) и местные (пролиферация хондроцитов, фибробластов и остеокластов – продукция металлопротеиназ и миграция моноцитов и нейтрофилов в синовиальную оболочку сустава – разрушение суставного хряща и кости) воспалительные реакции при ЮИА, участвует в дифференцировке клеток макрофагального ряда, Т- и В-лимфоцитов, показана его роль в развитии «цитокинового шторма» при сЮИА [32, 126]. Первым препаратом с подтвержденной эффективностью при ЮИА без системных проявлений был инфликсимаб [43]. В 1998 году в США было одобрено применение этанерцепта для лечения больных с ревматоидным артритом [81], а с 1999 года этанерцепт

используется в детской ревматологической практике [75]. В 2002 году начались клинические испытания по применению адалимумаба у детей с ЮИА [77].

В различных исследованиях эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА, выполненных в период с ноября 1999 г. по июнь 2001 г., было показано, что вероятность достижения 30, 50 или 70% улучшения по критериям АКРпеди, а также стадии неактивной болезни/ремиссии, при сЮИА была значительно ниже по сравнению с результатами терапии больных с олиго- и полиартикулярными вариантами заболевания [55, 100, 111]. Согласно данным систематического обзора до ноября 2014 г. были опубликованы результаты 8 клинических исследований, в которых изучалась эффективность этанерцепта при сЮИА со сроком наблюдения от 1 месяца до 7 лет [25]. Показано, что через 7 месяцев после начала терапии этанерцептом активность заболевания сохранялась у 44 и 21% пациентов с сЮИА и ЮИА без системных проявлений, соответственно. По данным польского, немецкого и голландского регистров пациентов с ЮИА частота достижения ремиссии на фоне терапии этанерцептом при сЮИА значительного ниже, чем при других вариантах заболевания [88, 91, 148], и именно этанерцепт наиболее часто отменяется у пациентов с сЮИА по причине не эффективности [88, 91, 148]. Более того, по данным регистра BIKER (Германия) было установлено значительное преимущество ингибиторов активности ИЛ-6 и ИЛ-1 по сравнению с этанерцептом. Через 6 месяцев наблюдения ремиссия в соответствии с индексом JADAS (JADAS10 $\leq$1) на фоне терапии тоцилизумабом, канакинумабом и этанерцептом была зарегистрирована у 36% ($p = 0,05$), 52% ($p = 0,001$) и 20% пациентов, соответственно [56].

1.4.6.2. Ингибиторы интерлейкина-6

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, который регулирует иммунный ответ, гемопоэз, реакции острой фазы воспаления [128] и определяет развитие различных воспалительных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний [60]. ИЛ-6 в сочетании с рецептором ИЛ-6р стимулирует синтез в печени различных белков острой фазы, включая С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и фибриноген [53]. Комплексы ИЛ-6/ИЛ-6р обладают пирогенными свойствами,

поэтому концентрация ИЛ-6 существенно влияет на подъемы температуры тела [97]. В костном мозге комплексы ИЛ-6/ИЛ-6р опосредуют активацию гемопоэтических клеток-предшественников [61]. У пациентов с сЮИА экспрессия ИЛ-6 коррелирует с тяжестью суставного синдрома, выраженностью лихорадки, числом тромбоцитов в периферической крови [29].

Ключевая роль ИЛ-6 в патогенезе сЮИА явилась основанием для создания блокатора ИЛ-6р тоцилизумаба. В 2002 году были опубликованы результаты первого рандомизированного контролируемого испытания по оценке эффективности тоцилизумаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [22]. В 2005 году S. Yokota и соавт. показали, что тоцилизумаб эффективен и у пациентов с сЮИА. Через две недели после того как 11 детей с сЮИА получили тоцилизумаб в дозе не менее 8 мг/кг 30 и 50% улучшение по критериям АКРпеди было зафиксировано у 91%, а 70% улучшение – у 64% пациентов [147]. Эффективность тоцилизумаба при сЮИА также была показана в клиническом исследовании II фазы с участием 18 пациентов. Улучшение клинического состояния детей и снижение лабораторных показателей активности наблюдалось уже через 48 часов после инфузии препарата. Ответ сохранялся и после того, как тоцилизумаб не обнаруживался в сыворотке пациентов. У 11/18 пациентов было зарегистрировано 30% улучшение, у 8/18 – 50% улучшение по критериям АКР, сохранявшиеся в течение 8 недель после однократного введения тоцилизумаба [141]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (в Японии с участием 56 больных и международном исследовании TENDER с участием 112 больных) также показана высокая эффективность тоцилизумаба при сЮИА [28, 145]. В 2008 году тоцилизумаб был одобрен к использованию у детей в возрасте старше 2 лет с сЮИА в Японии, а в 2011 году – в США. В 2009 году тоцилизумаб был зарегистрирован на территории Российской Федерации [6].

В России в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в период с июня 2009 по январь 2011 гг. на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН (Москва, ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) с участием 39 пациентов с сЮИА было показано, что

на фоне лечения, включавшего тоцилизумаб, купировались системные проявления болезни, уменьшилось число суставов с активным артритом, значимо снизились лабораторные показатели активности. Через 1 месяц терапии 30/50/70% улучшение было достигнуто у 82/70/27% пациентов, через год 50/70% улучшение – у 85/78% детей. Через 6 месяцев стадия неактивной болезни зарегистрирована у 50%, через 12 месяцев – у 57% пациентов [1].

В дальнейшем проводились длительные когортные исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба, изучалась возможность его длительного применения [70, 144, 146]. Так, в постмаркетинговом исследовании, проведенном в период с 2008 по 2012 гг., Sh.Yokota и соавт. оценили эффективность и безопасность терапии тоцилизумабом у 417 пациентов с сЮИА в течение 1 года после инициации терапии. Это первое большое исследование с данными из реальной клинической практики, которое показало, что больные хорошо переносили тоцилизумаб, препарат характеризовался приемлемым профилем безопасности. Тоцилизумаб применялся совместно с ГКС, небиологическими противоревматическими препаратами, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями [146].

Позднее был разработан новый ингибитор активности ИЛ-6, – человеческое моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6 – сарилумаб. Препарат был одобрен для терапии ревматоидного артрита у взрослых в 2017 году в Японии, США и странах ЕС. В клинических испытаниях показана его эффективность, сопоставимая с эффективностью тоцилизумаба [101]. Продолжаются клинические испытания сарилумаба у детей при различных формах ЮИА (см. clinicaltrials.gov; NCT02776735, NCT02991469).

1.4.6.3. Ингибиторы активности цитокинов надсемейства интерлейкина-1

Надсемейство ИЛ-1 включает в себя цитокины с провоспалительными и противовоспалительной активностью (антагонисты): в настоящее время описано 11 цитокинов надсемейства ИЛ-1 и 10 их рецепторов [36, 37, 119]. Провоспалительной активностью обладают ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-36α, ИЛ-36β, ИЛ-36γ и ИЛ-33, ИЛ-38; противовоспалительной – ИЛ-1Ра (блокирует ИЛ-1α

и β), ИЛ-36Ра (блокирует ИЛ-36α, β и γ), ИЛ-37. За исключением ИЛ-1Ра, все члены надсемейства ИЛ-1 синтезируются как молекулы-предшественники. Неактивные формы ИЛ-18 и ИЛ-1β подвергаются процессингу либо внутриклеточной каспазой 1, либо внеклеточными нейтрофильными протеазами [131].

В 2005 году V. Pascual исследовали индуцированный паттерн транскрипции генов мононуклеарных клеток периферической крови здоровых, культивированных с сывороткой пациентов с активным сЮИА. В результате были выделены 46 генов, экспрессия которых в здоровых мононуклеарах увеличилась более чем в два раза [94]. Среди индуцированных генов были некоторые члены надсемейства ИЛ-1 (ИЛ-1β, ИЛ-1α и их рецепторы, IL-1R1 и IL-1R2).

Связывание ИЛ-1α или ИЛ-1β с ИЛ-1Р1 запускает каскад киназ, что ведет к активации фактора транскрипции NFκB, который усиливает синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α) [54, 119]. Внеклеточная форма ИЛ-1α является классическим DAMP и функционирует как «тревожный сигнал» [36]. При гибели клеток в результате некроза ИЛ-1α высвобождается во внеклеточное пространство, где он стимулирует выработку хемокинов эндотелиальными клетками [36], что приводит к инфильтрации места повреждения нейтрофилами и моноцитами. Человеческий ИЛ-1β был впервые описан в 1977 году в качестве пирогена [38]. В 1984 году впервые проведено клонирование комплементарной ДНК человеческого ИЛ-1β [13]. Затем были описаны многочисленные биологические эффекты ИЛ-1β. Показано, что цитокин активирует молекулы адгезии эндотелия сосудов, увеличивает транскрипцию генов ИЛ-6, ИЛ-8, фактора хемотаксиса моноцитов 1, циклооксигеназы 2, фактора, активирующего тромбоциты, нескольких факторов, влияющих на синтез простагландина Е2 и оксида азота [35]. Клинически при высоких концентрациях ИЛ-1β отмечается лихорадка, снижение болевого порога, расширение сосудов и гипотония [126]. ИЛ-1β стимулирует миграцию воспалительных и иммунокомпетентных клеток из сосудистого русла в ткани, где происходит

ремоделирование тканей, стимулирует пролиферацию фибробластов, что ведет к формированию паннуса, разрушению хряща и кости [35, 135]. Кроме того, ИЛ-1β стимулирует дифференцировку стволовых клеток-предшественниц миелоидного ряда [35].

ИЛ-18 – провоспалительный цитокин, участвующий в активации фактора транскрипции NFκB так же как и ИЛ-1β. Было показано, что при активном сЮИА концентрация ИЛ-18 повышается как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости [20, 30]. При этом цитокин ингибирует функции NK-клеток, а также активирует Th1-лимфоциты и макрофаги. Неконтролируемая активация последних в условиях снижения активности NK-клеток и при высокой концентрации ИЛ-18 увеличивает риск развития САМ [59, 133]. В настоящее время проводятся клинические испытания по применению рекомбинантного человеческого белка, связывающего ИЛ-18 (Tadekinig alfa), и гуманизированного моноклонального антитела к ИЛ-18 при различных аутоиммунных заболеваниях [96].

ИЛ-1Ра был впервые описан как ингибитор ИЛ-1-опосредованной пролиферации тимоцитов [39]. В дальнейшем было показано, что он является ингибитором активности ИЛ-1. Ингибитор ИЛ-1 был получен в 1990 году, в том же году синтезирована комплементарная ДНК [42, 52]. В 1998 году впервые опубликованы результаты об успешном применении ИЛ-1Ра (анакинра) при ревматоидном артрите у взрослых [19]. Эффективность анакинры при сЮИА была подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном в 2010 году [99]. Показано, что при назначении анакинры в дебюте сЮИА к 3-м суткам лихорадка купировалась у 90% пациентов, к 30 суткам терапии 70% улучшение по критериям АКР было достигнуто у 90% пациентов, 90% улучшение – у 80% детей, нормализовались показатели СОЭ (у 64% пациентов) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (у 71%). Достигнутый эффект сохранялся в течение последующих 12 месяцев наблюдения [134].

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело против ИЛ-1β, использовать которое начали в 2008 году у пациентов, страдающих аутовоспалительными заболеваниями из категории криопирин-ассоциированных периодических синдромов – CAPS [69]. С 2009 года проводились клинические испытания по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с сЮИА [108]. В 2012 году опубликованы результаты II фазы многоцентрового клинического исследования, в котором проводилась эскалация дозы канакинумаба [107]. Через 15 суток после введения первой дозы канакинумаба у 60% (15/25) пациентов с активным сЮИА было зарегистрировано 50% улучшение, 4 из них достигли стадии неактивной болезни. Терапевтический эффект канакинумаба был стойким, у 11/13 пациентов первоначальный уровень ответа на терапию сохранялся на протяжении всего исследования, у 8/11 за 5 месяцев удалось снизить дозу ГКС по крайней мере на 50%, а у 4/11 их отменить вовсе [107]. Эффективность канакинумаба была подтверждена и в первом клиническом исследовании III фазы. После первой инъекции канакинумаба или плацебо 30% улучшение к 15 суткам наблюдения было достигнуто соответственно у 84 и 10% пациентов, стадия неактивной болезни – у 33% пациентов, получивших канакинумаб [105]. В открытую часть III фазы клинического исследования длительности и «выживаемости» (продолжительности эффекта) терапии канакинумабом было включено 144 пациента, 75/144 (52%) успешно завершили испытание. Эффект канакинумаба позволил снизить дозу или отменить ГКС для перорального приема: в начале первой части исследования ГКС получали 72% (128/177) пациентов, из них в конце исследования продолжали принимать ГКС 56% (72/128) [105].

Канакинумаб был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в США к использованию у детей в возрасте старше 2 лет с сЮИА в 2009 году, в Российской Федерации – в 2013 году. Канакинумаб включен в парадигму лечения сЮИА Американским колледжем ревматологии в 2013 году [107]. С 2016 года препаратами выбора для терапии сЮИА в Российской Федерации являются

тоцилизумаб и канакинумаб (согласно Клиническим Рекомендациям по ведению пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом) [8, 9].

Еще одним ГИБП, ингибирующим активность ИЛ-1, является рилонацепт, который блокирует передачу сигналов пути активации ИЛ-1, связываясь с обоими цитокинами (ИЛ-1α и ИЛ-1β) [41]. В настоящее время рилонацепт не применяется для лечения сЮИА, поскольку уступает по эффективности другим ингибиторам активности ИЛ-1 [58, 76, 129].

1.4.6.4. Альтернативы ингибиторам ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α

Ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α эффективны не у всех пациентов с сЮИА. В исключительных случаях – при рефрактерном течении сЮИА, стероидзависимости или развитии САМ – возможно применение ГИБП с другими механизмами действия: абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов) и ритуксимаба (моноклональное антитело к CD20+ лимфоцитам) [103]. В исследовании эффективности абатацепта у 37 детей с сЮИА через четыре месяца 30% улучшения было зарегистрировано у 65% пациентов, что было достоверно выше, чем в группе плацебо (24/37) [106]. В литературе описаны случаи и серии случаев успешного применения ритуксимаба при рефрактерном течении сЮИА [45, 63, 83]. Кроме того, по данным открытого клинического исследования эффективности ритуксимаба у 55 пациентов с ЮИА (46/55 с сЮИА) и недостаточным ответом на стандартное лечение на 24 неделе 30/50% улучшение было зарегистрировано у 98/75% пациентов. К 48 неделе 70% улучшение наблюдалось у 70%, ремиссия – у 52% пациентов [10]. Учитывая эффективность ритуксимаба при САМ различного генеза, возможно его применение и при САМ у пациентов с сЮИА [14, 114, 121].

В литературе имеются данные об эффективности JAK-ингибиторов при сЮИА, применение этих низкомолекулярных химически синтезированных препаратов представляется перспективным, так как они ингибируют внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы (JAK), которые, в свою очередь, моделируют эффекты цитокинов ИЛ-1, ИЛ-17, ФНО-α и др. [57, 117].

Талидомид относится к цитотоксическим препаратам, он снижает выработку цитокинов ФНО-α и ИЛ-6, подавляет ангиогенез и экспрессию молекул клеточной адгезии [40]. В сериях случаев показана эффективность талидомида при сЮИА [46, 115].

Эмапалумаб – моноклональное антитело против ИФН-γ, было разработано для лечения первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH). В ноябре 2018 г. эмапалумаб получил одобрение в США для лечения детей и взрослых с первичным HLH [12]. В 2020 г. доложены предварительные результаты пилотного открытого исследования (Италия) по применению эмапалумаба у 9 пациентов с сЮИА, осложненным САМ, рефрактерным к стандартной терапии. Полный ответ был достигнут у всех пациентов в среднем через 23 (12–56) дня, отмечена нормализация лабораторных показателей активности заболевания, у всех пациентов снижены дозы ГКС в среднем на 92% к 8 неделе наблюдения [27]. Данные результаты свидетельствуют о важной роли ИФН-γ при САМ, осложняющем течение сЮИА, и открывают новые перспективы в терапии данного состояния.

1.5. Предикторы эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)

Предполагается, что применение ГИБП в качестве препаратов первой линии терапии на ранней стадии сЮИА может способствовать быстрому наступлению стадии неактивного заболевания и ремиссии, снижению стероидной нагрузки на пациента [20, 92]. Происходить это может в результате ранней блокады «цитокиновой бури» в результате ингибирования активности Т-лимфоцитов, что предотвращает развитие деструктивного артрита [20, 65, 131]. Однако, убедительных данных о преимуществе биологической терапии в дебюте сЮИА по сравнению с небиологическими болезнь-модифицирующими препаратами до сих пор нет [66, 85]. Некоторые исследования показали, что применение такого ГИБП как анакинра в дебюте заболевания позволяет быстрее и у большего числа пациентов достичь стадии неактивной болезни или ремиссии [123, 130].

Во многих странах ревматологи создали регистры пациентов с редкими заболеваниями для того, чтобы, иметь возможность оценить «выживаемость» терапии ГИБП, т.е. их эффективность и безопасность в течение длительного периода времени [15, 56]. В настоящее время все чаще данные этих регистров используются для выявления предикторов раннего ответа на терапию, поскольку исследователи имеют возможность проанализировать клинические и лабораторные данные большого числа пациентов и получить, в том числе, статистически значимые результаты [21, 113, 122]. При этом, как правило, анализируются влияние на исходы лечения исходных характеристик пациентов, а также динамика ответа на ГИБП. Поскольку пациенты, включаемые в регистры, это пациенты из реальной клинической практики, при выявлении потенциальных предикторов раннего ответа на терапию такие результаты можно экстраполировать на пациентов, которым только планируется назначение ГИБП.

Ожидается, что выявление предикторов ранней эффективности ГИБП при сЮИА позволит разработать оптимальный алгоритм терапии ГИБП с различными механизмами действия, чтобы клиницист мог уже в дебюте заболевания назначить препарат с вероятно максимальным (по размеру и (или) скорости наступления) терапевтическим эффектом. Кроме того, раннее назначение ГИБП при сЮИА дает возможность воздержаться от длительного применения ГКС или их назначения вовсе [66]. Ожидается, что правильный выбор потенциально эффективного ГИБП в дебюте сЮИА позволит снизить риск смены биологического препарата при неэффективности первого назначения. Как известно, у пациентов, ранее получавших ГИБП, выше риск отсутствия эффекта на каждый вновь назначенный ГИБП [139]. При быстром достижении стадии неактивной болезни и клинической ремиссии, возможен более быстрый переход к режимам редукции доз ГИБП или их отмене, что снижает риск развития нежелательных реакций, которые неизбежно аккумулируются у пациентов, получающих медикаментозное лечение (риск развития токсичных реакций), в том числе иммуносупрессивную терапию (риск развития инфекционных осложнений). Редукция терапии позволит снизить и финансовое бремя на систему

здравоохранения, поскольку ГИБП являются дорогостоящими препаратами. Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что разработка алгоритма терапии ГИБП в дебюте сЮИА, позволит осуществить персонализированный подход к лечению пациентов, повысит вероятность достижения ремиссии и улучшит качество жизни пациентов, как одного из важнейших составляющих здоровья. Это представляется важным, учитывая глобальную тенденцию к более раннему назначению ГИБП при сЮИА [89, 123, 130].

1.5.1. Предикторы ответа на тоцилизумаб

В Германии в период с июля 2009 по апрель 2014 гг. в регистр пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [17] были внесены данные о 200 пациентах с сЮИА, из них 46 получали тоцилизумаб. Клинический ответ (без клинических проявлений и повышенных маркеров воспаления) в течение 12 недель после инициации терапии был достигнут в 35% случаев. В исследовании проведено сравнение активности болезни при последнем визите у больных с начальным ответом, который был достигнут до 5 недели терапии, на 6-12, 13-24 неделях и при наличии ответа к 24 неделе. Было показано, что быстрый ответ на терапию тоцилизумабом ассоциируется с длительным сохранением стадии неактивного заболевания. Отмечено, что у «биологически наивных» пациентов и пациентов, ранее получавших ГИБП, через 12 месяцев наблюдения стадия неактивной болезни была достигнута в 67 и 56% случаях, соответственно [17].

В исследовании, проведенном на основе данных регистра BIKER, проводилось сравнение эффективности тоцилизумаба и ингибиторов ИЛ-1 в течение 12 месяцев после установления диагноза сЮИА и в более поздние сроки [56]. При последнем наблюдении JADAS-ремиссия (JADAS-10 ≤1) зарегистрирована у 75% (18/26) и 80% (16/22) пациентов с ранним назначением тоцилизумаба и канакинумаба, соответственно, и у 44% (20/46) и 38% (14/37) пациентов с поздним назначением ГИБП, соответственно. Связи между продолжительностью сЮИА и частотой достижения стадии неактивной болезни по педиатрическим критериям АКР не выявлено. При «переключении» с тоцилизумаба на анакинру ни у одного из 4 пациентов не была зарегистрирована

ремиссия. Назначение тоцилизумаба в качестве препарата первой линии пациентам с активным артритом обеспечивает большую вероятность достижения контроля над системными проявлениями заболевания через 6 и 12 месяцев терапии, чем назначение ингибитора ИЛ-1; при отсутствии артрита контроль над системными проявлениями сопоставим при назначении тоцилизумаба или канакинумаба [56].

По данным ряда исследований [64, 67, 89] эффективность тоцилизумаба существенно отличается у пациентов с разной длительностью заболевания: чем дольше болеет пациент, тем реже у него развивается клиническая ремиссия. В когортном исследовании, проведенном в Таиланде, ремиссия сЮИА была зарегистрирована у 54% пациентов со средней продолжительностью болезни 1,8 лет и ни у одного ребенка с длительностью болезни более 6 лет [89]. У большинства пациентов с длительным активным заболеванием была стероидная зависимость, у них не удалось отменить ГКС после назначения тоцилизумаба.

В Российской Федерации в ретроспективном когортном исследовании с участием 48 детей с активным сЮИА, резистентных к небиологическим противоревматическим препаратам, которым была инициирована терапия тоцилизумабом, проведена оценка течения и исходов заболевания и выявлены предикторы персистирования стадии активного и развития неактивного заболевания [67]. Пациенты, ответившие на терапию (достигшие стадии неактивного заболевания по критериям C.Wallace), имели более легкое течение заболевания, у них реже наблюдались системные проявления (гепатоспленомегалия, поражение легких, сердца) и САМ. У ответивших на терапию исходно отмечались более высокая концентрация гемоглобина, более низкое число лейкоцитов и гранулоцитов, более низкие значения СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка и ферритина, активности ЛДГ в сыворотке крови [67].

В 2 проспективных исследованиях, проведенных в НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой (Москва) с участием 49 и 83 пациентов с сЮИА показано, что степень нейтропении после введения тоцилизумаба ассоциирована с хорошим

ответом на терапию. Около половины пациентов с сЮИА после введения тоцилизумаба развивали нейтропению, при этом ее регистрировали только у пациентов, которые достигли минимум 50%-го улучшения по АКРпеди [7, 62].

В 2021 году опубликованы данные одноцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Китае, с участием 77 пациентов, получавших тоцилизумаб [142]. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени активности сЮИА и его длительности, а также на 3 группы в зависимости от фенотипа сЮИА (моноциклический, полициклический или персистирующий). В данной работе показано, что эффективность тоцилизумаба была значимо выше в группе пациентов с менее активным артритом и более короткой продолжительностью заболевания. Долгосрочная эффективность тоцилизумаба была связана с фенотипом сЮИА, при моноциклическом варианте течения достигается лучший результат (частота клинического ответа – 91,7%, отношение шансов = 0,95% ДИ: 24–24, p=0,00), при полициклическом варианте частота клинического ответа – 28,6% (ОШ = 2,1, 95% ДИ: 10,5–18,8, p = 0,00), при персистирующем варианте наблюдался самый низкий уровень ответа (частота 9,8%; ОШ = 1,2, 95% ДИ: 9,5–13,8, p = 0,00), [142].

В египетском проспективном обсервационном исследовании с участием 65 пациентов предикторами достижения минимальной активности заболевания и стадии неактивной болезни через 12 месяцев терапии сЮИА тоцилизумабом являлись возраст пациентов (младше 5 лет), длительность заболевания (менее 3 лет), степень активности заболевания (JADAS10 ≤10) , концентрацию ферритина (более высокую ассоциировали с хорошим ответом), наличие системных проявлений (балл системных проявлений >3 (SMS, балл от 0 до 10)) [82].

1.5.2. Предикторы ответа на анакинру

Исследования предикторов ответа проводились и на примере пациентов, получавших анакинру. Так, в ретроспективном исследовании с участием 25 пациентов с сЮИА, получавших анакинру, через 6 месяцев наблюдения неактивное заболевание было зарегистрировано у 14 (56%) [93]. Проведена сравнительная оценка исходных демографических, клинических и лабораторных

характеристик у пациентов, ответивших и не ответивших на терапию. Различий в отношении числа суставов с активным артритом, а также в сопутствующей терапии ГКС до начала терапии анакинрой у ответивших и не ответивших на терапию выявлено не было. Единственной переменной, которая была связана с ответом на терапию, была длительность периода от дебюта заболевания до инициации терапии анакинрой. Более раннее назначение препарата было связано с лучшим ответом [93].

В 2008 году опубликованы результаты исследования эффективности анакинры и концентрации ИЛ-1β и ИЛ-18 у 22 пациентов с сЮИА [47]. По результатам исследования были выделены группы пациентов с полным (n=10) и недостаточным ответом или не ответившие на терапию (n=11). Было установлено, что ответившие на терапию (отсутствие лихорадки; оценка врача общей активности заболевания по визуальной аналоговой шкале ≤ 1; суставов с активным артритом ≤ 1; отрицательный С-реактивный белок и) ≥ 75% снижение дозы ГКС от исходного) исходно имели значительно меньшее число суставов с активным артритом и большее абсолютное число нейтрофилов [47].

В проспективном когортном исследовании (Нидерланды) применения анакинры в дебюте сЮИА без применения ГКС было показано, что пациенты, у которых было возможно снижение дозы или отмена терапии, за 3 месяца до предполагаемого снижения дозы анакинры или отмены имели более низкие концентрации ИЛ-18, белков S100A12 и S100A8/9 по сравнению с пациентами, у которых не удалось снизить дозу анакинры [134]. В другом проспективном исследовании (Нидерланды) эффективности анакинры в дебюте сЮИА с участием 42 пациентов было показано, что предикторами ответа на терапию в течении 1 года были: более молодой возраст, короткая длительность заболевания, меньшее число суставов с активным артритом или вовсе отсутствие суставного синдрома, более высокое абсолютное число нейтрофилов и лейкоцитов, достижение полного клинического ответа в течение 1 месяца после инициации анакинры, отсутствие применения системных ГКС в терапии. В тоже время, пациенты с нормальным числом нейтрофилов на момент инициации терапии

и/или с неполным ответом через 1 месяц характеризовались высоким риском сохранения стойкой активности заболевания [130].

В Италии (г. Генуя) проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных всех пациентов с сЮИА (n=62), которые впервые получили анакинру в период с 2004 по 2017 гг. [113]. Сравнение исходных характеристик пациентов, достигших и не достигших клинического ответа через 1 год, показал, что у пациентов с благоприятным исходом лечения была меньшая длительность заболевания, меньшее число суставов с активным артритом, большая частота серозитов, более высокий счет системных проявлений, более высокая исходная концентрация ферритина в сыворотке крови. Кроме того, в группе пациентов с благоприятным исходом лечения доля тех, кто получал ингибиторы ФНО-α в качестве предыдущего биопрепарата, была ниже, чем в группе сравнения [113].

В 2019 году опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании в период с 2010 по 2016 гг., по оценке результатов лечения через 1 год терапии тоцилизумабом (n=54) или анакинрой (n=22) у пациентов с сЮИА [64]. Терапевтический ответ на два препарата не отличался, и ответ на терапию не был связан с исходными характеристиками пациентов [64].

1.5.3. Предикторы ответа на канакинумаб

Впервые предикторы ответа на терапию канакинумабом были выявлены в ходе II фазы многоцентрового клинического исследования эскалации дозы препарата [107]. У больных, ответивших на терапию (15/25 достигли 50% улучшения по АКРпеди через 15 суток после введения первой дозы канакинумаба), было меньше суставов с активным артритом и выше абсолютное число лейкоцитов до инициации терапии канакинумабом. При проведении III фазы испытаний канакинумаба при сЮИА впервые было показано, что ранний ответ (возможность полностью отменить ГКС за 32 недели при достижении по крайней мере 50% улучшения по критериям АКРпеди, отсутствии лихорадки и концентрации СРБ менее 10 мг/л) связан с «выживаемостью» терапии канакинумаба, т.е. является предиктором долгосрочного поддержания ремиссии и

низкой активности заболевания [110]. В открытой второй части III фазы исследования длительности и «выживаемости» терапии канакинумабом с участием 144 пациентов был проведен анализ факторов, ассоциированных с быстрым ответом на терапию [105]. В группе поздно ответивших (пациенты, кому не удалось отменить ГКС по протоколу исследования за 32 недели) на лечение (n=48/144) были выше частота больных, ранее получавших ГИБП и степень стероидзависимости. У пациентов, которые быстро ответили на терапию канакинумабом (n=96), наблюдалось большее снижение оценки по шкале JADAS во время исследования по сравнению с поздними респондентам. У подавляющего числа ранних респондентов улучшение по шкале JADAS в среднем произошло в течение первых 6 месяцев после старта терапии канакинумабом и сохранялось в течение минимум 2 лет. Более выраженное снижение активности заболевания по шкале JADAS и по критериям АКР наблюдалось у пациентов, ранее не получавших ГИБП [105].

В проспективном когортном исследовании (n=123) эффективности применения канакинумаба у детей с сЮИА с лихорадкой и без нее на момент инициации терапии было установлено, что самыми сильными предикторами достижения клинической ремиссии по критериям JADAS являлись 50% улучшение по критериям АКРпеди к 15 суткам терапии или прекращение приема ГКС [21]. В обеих подгруппах наблюдалась сопоставимая эффективность канакинумаба. К 6 месяцу клиническая ремиссия (по критериям JADAS и АКРпеди) была достигнута у 17 и 26 (24,3% и 37,1%) пациентов с лихорадкой и у 9 и 12 (17,3% и 23,1%) пациентов без лихорадки; 57,7% пациентов получали ГКС при включении в исследование, 27/71 (38,0%) прекратили прием ГКС, у 21/71 (29,6%) доза ГКС была снижена до <0,2 мг/кг/день [21].

В исследовании когорты пациентов, включенных в регистр BIKER, анализ влияния предыдущего назначения ГИБП на эффективность второго и последующего ГИБП показал, что у пациентов ранее получавших анакинру, при «переключении» на канакинумаб значительно реже развивались JADAS-ремиссия

и неактивное заболевание (1/6 пациент при «переключении» достиг данных исходов) [56].

1.5.4. Генетические предикторы ответа на терапию ГИБП

В 2017 году опубликованы результаты исследования динамики изменений в экспрессии генов и продукции провоспалительных цитокинов в ответ на терапию канакинумабом у пациентов с сЮИА (участники трех рандомизированных клинических испытаний) [18]. Было установлено, что терапия канакинумабом приводит к быстрому снижению экспрессии генов, связанных с воспалением, и уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов. У пациентов, у которых на 15 сутки после введения канакинумаба был достигнут 100% ответ по критериям АКРпеди, исходно отмечалась более высокая экспрессия сЮИА-индуцированных генов и больший транскрипционный ответ (подавление экспрессии гена, минимум 1,5-кратное) на 3 сутки наблюдения. Ген, кодирующий ИЛ-1β, – терапевтическую мишень канакинумаба, также имел устойчивый транскрипционный ответ (минимум 1,5-кратное уменьшение экспрессии гена), который был более выражен у пациентов с наилучшим клиническим ответом [18]. Наряду с этим, у пациентов, получавших канакинумаб, отмечено заметное снижение сывороточной концентрации ИЛ-6 и умеренное снижение концентрации ИЛ-18 [18]. Результаты этого исследования и нескольких более ранних позволяют предположить, что сЮИА является заболеванием связанным с изменением транскриптома (активацией «генов болезни»), с участием ключевых медиаторов врожденного иммунитета [18, 44, 86]. В исследовании E.M.Ogilvie и коллег показано, что при активном сЮИА, имеет место повышенная регуляция 286 генов, 86% из них специфичны именно для этого заболевания [86]. В 2007 году выявлено 225 генов с повышенной экспрессией у пациентов в дебюте сЮИА (до начала лечения) по сравнению с группой здорового контроля, кроме того в результате кластерного анализа была выделена когорта пациентов с высокой концентрацией ферритина (т.е. пациенты с САМ) [44].

1.6. Заключение

Учитывая агрессивный характер сЮИА, высокую степень инвалидизации при сохранении активности болезни, необходимость быстрой и полной отмены ГКС, представляется обоснованным поиск предикторов эффективности раннего назначения ГИБП. Необходимость выявления предикторов ответа на терапию также диктуется высокой стоимостью лечения, а быстрое достижение ремиссии позволит пациентам переходить к режимам терапии по увеличению интервалов между введениями препаратов, снижению дозы или их отмене. Показано, что смена («переключение») ГИБП является предиктором плохого ответа на следующий биопрепарат, поэтому выбор ГИБП у «биологически наивного» пациента – ответственный шаг для клинициста, определяющий во многом дальнейший курс течения заболевания у конкретного больного.

Обобщая данные проведенных ранее исследований по выявлению предикторов эффективности ГИБП, в настоящее время нельзя определить оптимальные подходы к терапии сЮИА. Не разработан алгоритм назначения ГИБП в дебюте сЮИА с учетом различных исходных характеристик пациента: демографических, клинических и лабораторных. Во всем мире исследователи продолжают аккумулировать данные о гетерогенных группах пациентов с сЮИА с целью оценки не только эффективности/безопасности/выживаемости терапии ГИБП, но и выявления предикторов ее ранней эффективности. Это позволит создать оптимальный алгоритм терапии ГИБП с различными механизмами действия, что обеспечит персонализированный подход к лечению пациентов с сЮИА, достоверно повысит вероятность достижения ремиссии и, следовательно, улучшит качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.П. Фисенко), в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено длительное когортное ретроспективное исследование. В ходе I этапа проведен анализ клинических данных о пациентах до инициации терапии ГИБП и определены вероятные предикторы ответа на терапию. В рамках II этапа на основании данных, изложенных в медицинской документации, проведено отслеживание исходов терапии ГИБП, у пациентов продолжавших терапию на регулярной основе (тоцилизумаб вводился каждые 2 недели, канакинумаб - каждые 4 недели) через 1, 3, 6, 12 месяцев после инициации и далее каждые 6 месяцев до момента окончания терапии или наступления совершеннолетия пациента. Максимальная длительность наблюдения составила 120 месяцев в когорте пациентов, получавших тоцилизумаб, 96 месяцев – канакинумаб. Оценка исходов терапии в данных временных точках предусмотрена стандартами оказания медицинской помощи в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

2.2. Критерии соответствия

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование

– пациенты в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом «системный ЮИА» (согласно критериям ILAR) [13];

– терапия тоцилизумабом или канакинумабом (согласно клиническим рекомендациями) [8].

2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование

– подтвержденный результатом генетического исследования аутовоспалительный синдром;

– псориаз у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы);

– артрит, ассоциированный с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;

– анкилозирующий спондилит; артрит, ассоциированный с энтезитом; сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острый передний увеит или одно из вышеуказанных заболеваний у родственников первой линии родства;

– положительный тест на ревматоидный фактор (IgM) минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3-х месяцев;

2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования:

– прекращение отслеживания исходов ранее запланированных сроков;

– прекращение терапии тоцилизумабом или канакинумабом после выписки из стационара.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

2.2.4. Критерии завершения отслеживания исходов терапии:

– достижение пациентом возраста 18 лет;

– регистрация любого из критериев невключения после начала терапии тоцилизумабом или канакинумабом;

– развитие серьезного нежелательного явления (состояния, угрожающего жизни или требующего медицинского вмешательства и/или коррекции терапии);

– установление первичной неэффективности ГИБП (отсутствие по крайней мере 30%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР [48] через 1 месяц терапии ГИБП);

– вторичная неэффективность препарата (недостижение стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace или индексу JADAS71 в течение любого периода времени после достижения стадии неактивной болезни по этим же критериям).

2.3. Участники исследования

В ретроспективное исследование включены данные 323 историй болезни пациентов в возрасте от 10 месяцев до 18 лет с сЮИА, которым ранее была инициирована ГИБП: тоцилизумабом 250 историй болезни пациентов (инициация терапии в период с июля 2009 года по февраль 2021 года), канакинумабом 73 историй болезни пациентов (инициация терапии в период с октября 2012 года по январь 2020 года), наблюдавшихся в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ ЗД, Москва; до 30 ноября 2016 года – Национальный центр здоровья детей, затем – до 12 июля 2017 года – Национальный научно-практический центр здоровья детей; клиническая база кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета). Всего проведено 258 назначений тоцилизумаба и 73 назначения канакинумаба, таким образом, единицей наблюдения в данном исследовании является факт назначения исследуемого препарата (далее под понятием пациент подразумевается случай назначения ГИБП).

2.4. Схемы применения исследуемого ГИБП (описание медицинского вмешательства)

Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно, пациентам с массой тела <30 кг в дозе 12 мг/кг/введение, ≥30 кг – 8 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели; максимальная разовая доза – не более 800 мг. Канакинумаб вводили подкожно в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели; максимальная разовая доза – 300 мг. Терапия ГИБП была инициирована в соответствии с национальными Клиническими

Рекомендациями по ведению пациентов с сЮИА в рамках оказания им высокотехнологичной медицинской помощи [8].

Пациентам в возрасте старше 2 лет препараты назначались в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (тоцилизумаб и канакинумаб зарегистрированы по показанию «системный ювенильный идиопатический артрит» у детей старше 2 лет), пациентам до 2 лет назначение проводилось по решению врачебной комиссии после получения информированного согласия законного представителя пациента [5, 6].

В ходе лечения при наличии клинических показаний могла быть выполнена редукция дозы препарата и/или увеличение интервалов между введениями ГИБП. Любые изменения в терапии выполнены в соответствии с решением лечащего врача и не были заранее запланированы.

2.5. Анализируемые показатели

Для оценки эффективности и безопасности терапии:

1. Проведена оценка демографических характеристик пациентов: пола, возраста дебюта заболевания, длительности болезни до инициации терапии ГИБП, анализ анамнеза жизни.

2. Проведен анализ лекарственного анамнеза пациентов: «биологический» анамнез, длительность предшествующей противоревматической терапии ГКС и традиционными болезнь-модифицирующими препаратами, сопутствующая противоревматическая терапия.

3. Проведена оценка показателей активности болезни в дебюте заболевания и на момент инициации терапии ГИБП:

- Клинические: наличие/отсутствие системных проявлений заболевания (наличие/отсутствие лихорадки, сыпи, гепатомегалии и/или спленомегалии, серозитов), характеристики суставного синдрома (длительность утренней скованности, число суставов с болевым синдромом; число суставов с ограничением движений; число припухших суставов; число суставов с активным артритом: наличие выпота и/или ограничение движений и боль), указание на наличие синдрома активации макрофагов.

- Лабораторные: показатели клинического анализа крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов); скорость оседания эритроцитов (далее, СОЭ, нормальные значения менее 20 мм/ч); концентрация С-реактивного белка сыворотки крови (нормальные значения менее 5 мг/л).

4. Показатели активности болезни при оценке исходов заболевания и эффективности терапии:

- клинические: наличие/отсутствие системных проявлений заболевания; характеристики суставного синдрома.
- лабораторные: показатели СОЭ и концентрация СРБ сыворотки крови.

5. Проведена оценка специализированных показателей активности заболевания, согласно шкалам и опросникам, применяемым в ревматологии в каждый контрольный момент времени:

- определение врачом активности сЮИА по индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71), подробное описание ниже [23];
- показатель активности болезни по мнению врача по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (далее, ВАШ врача), где 0 – минимальная активность болезни, 10 см – максимальная активность. Лечащий врач отмечает на 100 мм шкале точку, соответствующую состоянию пациента, и измеряет расстояние от 0 до отметки в мм [48];
- оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (далее, ВАШ пациента), где 0 – очень хорошее состояние, 100 мм – очень плохое состояние. Родитель/пациент отмечает на 100 мм шкале точку, соответствующую состоянию пациента, и измеряет расстояние от 0 до точки в мм;
- индекс функциональной недостаточности по родительской версии вопросника Childhood Health Assessment Questionnaire (далее, CHAQ). Родителю пациента предлагается ответить на 30 вопросов, состоящих из 2 разделов: оценка

функционального статуса и уровня боли/дискомфорта у пациента. Производится оценка по 8 категориям: одевание, подъем, еда, ходьба, гигиена, дотягивание, сила сжатия, активность. Оцениваются трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить» [109].

При определении индекса функциональной недостаточности в каждой категории выбирается тот вариант ответа, который соответствует большему баллу. Если для выполнения перечисленных действий требуются приспособления или помощь посторонних лиц, то к максимальному баллу по шкале категории добавляется 1 балл, но сумма не должна превышать 3 балла. Таким образом, по каждой категории получается значение от 0 до 3 баллов. Вычисляется среднее арифметическое значение по 8 шкалам.

Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – 0, максимальное – 3. Значение индекса функциональной недостаточности:

1) 0 – отсутствие функциональных нарушений

2) 0-0,13 – минимальные функциональные нарушения

3) 0,14-0,63 – минимальные и умеренные функциональные нарушения

4) 0,64-1,6 – умеренные функциональные нарушения

5) ≥1,6 – выраженная функциональная недостаточность.

2.6. Критерии эффективности терапии и исходы исследования

Оценка эффективности терапии проводилась по временным точкам 1, 3, 6 и 12 месяцев после инициации терапии, далее каждые 6 месяцев до момента завершения отслеживания исходов терапии. Завершение отслеживания исходов не было заранее запланированным.

1. Для каждого визита пациента определялся максимальный процент улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (далее, АКРпеди) в соответствии с 6 показателями [48]:

– ВАШ врача (0-100, мм);

– ВАШ пациента (0-100, мм);

– индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ (0-3);

– число суставов с нарушением функции;

– число суставов с активным артритом;

– значение СОЭ и/или сывороточного С-реактивного белка.

АКРпеди 30/50/70/90 определялись при 30/50/70/90% улучшении в сравнении с исходным значением как минимум по 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

2. Оценивалось наличие/отсутствие стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace [136]. Стадию неактивной болезни устанавливали при:

– отсутствии активного суставного синдрома;

– отсутствии системных проявлений сЮИА;

– отсутствии активного увеита;

– при нормальных значениях СОЭ (<20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л);

– отсутствии активности болезни по мнению врача по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале);

– продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

Медикаментозная ремиссия фиксировалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии.

3. Рассчитывался индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) как сумма [23]:

– числа суставов с активным артритом;

– ВАШ врача (см, где 0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивали баллам);

– ВАШ пациента (см, где 0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали баллам);

– показателя скорости оседания эритроцитов по шкале от 0 до 10: нормализованное значение СОЭ; значение менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – 10.

Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 <1 балла. Максимальное значение индекса JADAS71 составляет 101 балл.

2.7. Исходы терапии ГИБП, для которых определены предикторы ответа

1. Достижение стадии неактивной болезни согласно критериям C.Wallace [136] к 12 месяцу непрерывной терапии.

2. Достижение стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 [23] (значение индекса JADAS71 равное 0) к 12 месяцу непрерывной терапии.

3. Достижение безлекарственной ремиссии (длительность стадии неактивной болезни более 6 месяцев после отмены исследуемого ГИБП).

2.8. Потенциальные предикторы

На основании анализа данных мировой литературы были выбраны вероятные предикторы ответа на терапию ГИБП при сЮИА. В числе переменных, предположительно ассоциированных с ответом на терапию ГИБП, изучали демографические характеристики пациентов, клинико-лабораторные показатели активности сЮИА при дебюте заболевания и на момент назначения терапии ГИБП, данные лекарственного анамнеза, показатели активности сЮИА через 1 и 3 месяца после инициации терапии ГИБП. Перечень анализируемых показателей (всего 115), а также указание исходов, к которым они применены, представлен в табл. 2.

2.9. Показатели безопасности

Безопасность терапии тоцилизумабом и канакинумабом, оценивали по частоте нежелательных явлений (НЯ) – любых неблагоприятных медицинских событий (неблагоприятных изменений в состоянии здоровья пациента или показателей, отражающих состояние здоровье пациента), возникших сразу после введения препарата, либо на фоне его применения. Данные были получены путем анализа медицинской документации, в том числе электронных амбулаторных карт.

Таблица 2. Перечень потенциальных предикторов исходов исследования.

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Пол	Мужской/женский	бинарный	Ко всем
Возраст при дебюте	год	количественный	Ко всем
Возраст при инициации терапии ГИБП	год	количественный	Ко всем
Длительность болезни до инициации терапии ГИБП	год	количественный	Ко всем
Раннее назначение ГИБП	менее 2-х лет от дебюта сЮИА	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Системные проявления в дебюте	Факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Лихорадка в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Сердечные проявления в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Сыпь в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Гепато- и/или спленомегалия в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Лимфаденопатия в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Серозиты в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Синдром активации макрофагов в дебюте	-	бинарный	Ко всем
Уровень гемоглобина в дебюте	г/л	количественный	Ко всем
Абс.число эритроцитов в дебюте	млн/мкл	количественный	Ко всем
Абс.число лейкоцитов в дебюте	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Абс.число тромбоцитов в дебюте	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Абс.число нейтрофилов в дебюте	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Абс.число лимфоцитов в дебюте	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Показатель СОЭ в дебюте	мм/час, нормальные значения <20 мм/ч	количественный	Ко всем
Концентрация сывороточного СРБ в дебюте	мг/л, нормальные значения <5 мг/л	количественный	Ко всем
Наличие суставного синдрома в дебюте	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Число болезненных суставов в дебюте	субъективная оценка пациента или его родителя	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число опухших суставов в дебюте	по оценке врача	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП

Продолжение табл.2

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Число суставов с ограничением функции в дебюте	по оценке врача	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число суставов с активным артритом в дебюте	по оценке врача	количественный	Ко всем
Длительность утренней скованности в дебюте	в минутах	количественный	Ко всем
Значение индекса CHAQ в дебюте	от 0 (нет ограничений) до 3 (макс. нарушение функции)	количественный	Ко всем
Показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) в дебюте	0 – минимальная, 100 – максимальная активность болезни	количественный	Ко всем
Состояние здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) в дебюте*	0 – минимальная, 100 – максимальная активность болезни	количественный	Ко всем
Терапия системными ГКС в дебюте	факт наличия признака	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Терапия метотрексатом в дебюте	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Терапия циклоспорином в дебюте	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Длительность терапии системными ГКС до старта терапии ГИБП	мес	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Длительность терапии метотрексатом до старта терапии ГИБП	мес	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Длительность терапии циклоспорином до старта терапии ГИБП	мес	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Назначение ГИБП «биологически наивному» пациенту	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Применение инфликсимаба в анамнезе	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Применение этанерцепта в анамнезе	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Применение ритуксимаба в анамнезе	-	бинарный	Ко всем
Применение абатацепта в анамнезе	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Применение адалимумаба в анамнезе	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП

Продолжение табл.2

Применение канакинумаба в анамнезе	-	бинарный	в группе ТОЦ для исхода - ремиссия без ГИБП
Применение тоцилизумаба в анамнезе	-	бинарный	Ко всем
Применение ингибиторов ФНО-α в анамнезе	-	бинарный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число ингибиторов ФНО-α в анамнезе	ГИБП, ранее применяемые до назначения исследуемого препарата	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Применение до начала терапии исследуемого препарата других ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Количество ранее применяемых ГИБП в анамнезе	-	количественный	Ко всем
Терапия системными ГКС при инициации терапии ГИБП	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Терапия метотрексатом при инициации терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Терапия циклоспорином при инициации терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Системные проявления при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Лихорадка при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Сердечные проявления при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Сыпь при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Гепато- и/или спленомегалия при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Лимфаденопатия при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Серозиты при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
САМ при старте терапии ГИБП	-	бинарный	Ко всем
Уровень гемоглобина при старте терапии ГИБП	г/л	количественный	Ко всем
Абс.число эритроцитов при старте терапии ГИБП	млн/мкл	количественный	Ко всем
Абс.число лейкоцитов при старте терапии ГИБП	тыс./мкл	количественный	Ко всем

Продолжение табл.2

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Абс.число тромбоцитов при старте терапии ГИБП	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Абс.число нейтрофилов при старте терапии ГИБП	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Абс.число лимфоцитов при старте терапии ГИБП	тыс./мкл	количественный	Ко всем
Показатель СОЭ при старте терапии ГИБП	мм/час, нормальные значения <20 мм/ч	количественный	Ко всем
Концентрация сывороточного СРБ при старте терапии ГИБП	мг/л, нормальные значения <5 мг/л	количественный	Ко всем
Наличие суставного синдрома при старте терапии ГИБП	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Число болезненных суставов при старте терапии ГИБП	субъективная оценка пациента или его родителя	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число опухших суставов при старте терапии ГИБП	по оценке врача	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число суставов с ограничением функции при старте терапии ГИБП	по оценке врача	количественный	Достижение ремиссии без ГИБП
Число суставов с активным артритом при старте терапии ГИБП	по оценке врача	количественный	Ко всем
Длительность утренней скованности при старте терапии ГИБП	в минутах	количественный	Ко всем
Значение индекса CHAQ при старте терапии ГИБП	от 0 (нет ограничений) до 3 (макс. нарушение функции)	количественный	Ко всем
Показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) при старте терапии ГИБП	0 – минимальная, 100 – максимальная активность болезни	количественный	Ко всем
Состояние здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ)* при старте терапии ГИБП	0 – минимальная, 100 – максимальная активность болезни	количественный	Ко всем
Значение индекса JADAS71 при старте терапии ГИБП	от 0 до 101	количественный	Ко всем
Стадия неактивной болезни по критерию C.Wallace через 1 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем

Продолжение табл.2

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Изменение индекса JADAS71 к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений** индекса JADAS71старт - JADAS71мес1	количественный	Ко всем
Отмена системных ГКС к 1 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Показатель СОЭ через 1 мес терапии	мм/час, нормальные значения <20 мм/ч	количественный	Ко всем
Уровень СРБ через 1 мес терапии	мг/л, нормальные значения <5 мг/л	количественный	Ко всем
Изменение показателя СОЭ к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений СОЭстарт - СОЭмес1	количественный	Ко всем
Изменение уровня СРБ к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений СРБстарт - СРБмес1	количественный	Ко всем
Изменение числа суставов с активным артритом к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений АктСустстарт - АктСустмес1	количественный	Ко всем
Изменение длительности утренней скованности к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений УтрСкстарт - УтрСкмес1	количественный	Ко всем
Изменение показателя индекса CHAQ к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений CHAQстарт - CHAQмес1	количественный	Ко всем
Изменение показателя активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений ВАШврачастарт - ВАШврачамес1	количественный	Ко всем
Изменение показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ)* к 1 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений ВАШпацстарт - ВАШпацмес1	количественный	Ко всем
Наличие системных проявлений через 1 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Наличие лихорадки через 1 мес	-	бинарный	Ко всем

Продолжение табл.2

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Достижение 30% улучшения по АКРпеди к 1 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 50% улучшения по АКРпеди к 1 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 70% улучшения по АКРпеди к 1 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 90% улучшения по АКРпеди к 1 мес	-	бинарный	Ко всем
Стадия неактивной болезни по критерию C.Wallace через 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 через 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Изменение индекса JADAS71 к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений индекса JADAS71старт - JADAS71мес3	количественный	Ко всем
Отмена системных ГКС к 3 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Показатель СОЭ через 3 мес терапии	мм/час, нормальные значения <20 мм/ч	количественный	Ко всем
Уровень СРБ через 3 мес терапии	мг/л, нормальные значения <5 мг/л	количественный	Ко всем
Изменение показателя СОЭ к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений СОЭстарт - СОЭмес13	количественный	Ко всем
Изменение уровня СРБ к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений СРБстарт - СРБмес3	количественный	Ко всем
Изменение числа суставов с активным артритом к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений АктСустстарт - АктСустмес3	количественный	Ко всем
Изменение длительности утренней скованности к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений УтрСкстарт - УтрСкмес3	количественный	Ко всем

Продолжение табл.2

Наименование предиктора	**Значения**	**Тип переменной**	**Исходы, к которым применен**
Изменение показателя индекса CHAQ к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений CHAQстарт - CHAQмес3	количественный	Ко всем
Изменение показателя активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений ВАШврачастарт - ВАШврачамес3	количественный	Ко всем
Изменение показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ)* к 3 мес по сравнению со стартовым значением	вычитание абс.значений ВАШпацстарт - ВАШпацмес3	количественный	Ко всем
Наличие системных проявлений через 3 мес	факт наличия признака	бинарный	Ко всем
Наличие лихорадки через 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 30% улучшения по АКРпеди к 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 50% улучшения по АКРпеди к 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 70% улучшения по АКРпеди к 3 мес	-	бинарный	Ко всем
Достижение 90% улучшения по АКРпеди к 3 мес	-	бинарный	Ко всем

Примечание. * ВАШ пациента – субъективная оценка состояния здоровья по мнению пациента старше 14 лет или родителя пациента младше 14 лет; ** абс.значение – абсолютное значение.

2.10. Источники данных

Данные о пациентах, которым проводилось лечение, и его исходах были извлечены из амбулаторных электронных медицинских карт ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва). Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинико-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С»

(Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) была выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

Основные показатели эффективности терапии (определение процента улучшения по педиатрическим критериям АКР, индекса JADAS71, достижение стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace) определялись исследователем самостоятельно по характеристикам, указанным в электронных картах лечащими врачами. Оценка показателей эффективности по шкалам и опросникам (определение индекса CHAQ, показателей активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по мнению пациента/родителя), а также безопасности терапии выполнена в соответствии со сведениями, изложенными в электронных амбулаторных картах.

2.11. Этическая экспертиза

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

При поступлении в стационар родители всех пациентов и пациенты в возрасте ≥ 15 лет подписывали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях. Пациентам в возрасте до 2 лет назначение ГИБП проводили после положительного решения врачебной комиссии (в составе врачей-педиатров под руководством клинического фармаколога) и информированного добровольного согласия законного представителя на применение ГИБП по жизненным показаниям.

2.12. Методы статистической обработки данных

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили). Для определения значимости между переменными был использован непараметрический критерий знаков. Приверженность лечению тоцилизумабом и

канакинумабом у пациентов с сЮИА была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Обработку данных для описательной статистики производили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США). Оценка длительности экспозиции ГИБП в когорте проведена с определением показателя пациенто-лет. Построение логистических регрессионных моделей, анализ ROC-кривых выполнены при помощи пакета статистических программ IBM SPSS, версия 26.0 (IBM, США).

Для разработки прогностических моделей исходов терапии ГИБП у пациентов с сЮИА (достижение стадии неактивной болезни к 12 месяцу по критериям C. Wallace и индексу JADAS71, безлекарственной ремиссии на любом сроке лечения длительностью более 6 месяцев) был использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Многофакторные модели разрабатывали в два этапа отдельно для групп пациентов, получавших тоцилизумаб и канакинумаб. На первом этапе разрабатывали частные регрессионные модели, учитывавшие переменные, зарегистрированные в различные временные точки периода исследования (исходно, через 1 и 3 месяц терапии). На втором этапе осуществляли построение обобщенной регрессионной модели для каждого исхода, в которую включали все переменные, зарегистрированные в исследовании.

Построение логистических регрессионных моделей осуществляли методом пошагового включения потенциальных предикторов (в хронологическом порядке: клинико-лабораторные данные от дебюта заболевания до старта терапии ГИБП, данные 1 и 3 месяцев терапии; точный порядок включения отражен в таблице 2) с включением в модель статистически значимых переменных с учетом на каждом шаге изменений величины коэффициента детерминации (R2), который отражает влияние всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Из моделей вручную исключали показатели, которые логически не могли быть предикторами. В частности, из моделей предсказания ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 были исключены некоторые показатели

лекарственного анамнеза и данные об активности суставного синдрома (исключенные показатели отмечены в таблице 2).

Проверку статистической значимости обобщенных регрессионных моделей осуществляли при помощи критерия χ^2 Вальда. При $p<0,05$ нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Согласованность модели описывали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова. При $p>0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретацию связи потенциальных предикторов с исходами терапии ГИБП производили на основе величины отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Чувствительность и специфичность моделей оценивали при помощи ROC-анализа. Дополнительно рассчитывали общую точность прогнозирования (доля правильных предсказаний для наличия и отсутствия прогнозируемого события). Количественную интерпретацию прогностической точности регрессионных моделей проводили с помощью ROC-кривых с определением AUC (Area Under Curve, площадь под (ROC)-кривой). При 100%-процентной вероятности наступления прогнозируемого события значение AUC соответствует единице, при значении менее 0,5 – модель не имеет прогностической ценности. Различие AUC частных регрессионных моделей, прогнозирующих одно и то же событие, оценивали при помощи критерия Бленда-Альтмана.

Проведено определение предикторов, в том числе «ранних» предикторов, достижения исходов терапии (достижении стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 12 месяцев терапии ГИБП, достижении стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии ГИБП, достижение безлекарственной ремиссии длительностью более 6 месяцев) у пациентов с сЮИА в условиях терапии тоцилизумабом и канакинумабом.

Отдельно методом однофакторного логистического регрессионного анализа с использованием метода оптимальной категоризации на основании процентильных характеристик переменных были определены пороговые значения количественных прогностических факторов для трех исходов в группе пациентов, получающих тоцилизумаб. Для пациентов, лечившихся канакинумабом,

предпринята попытка определения пороговых значений количественных предикторов, однако, при категоризации получено малое число альтернативных вариантов в связи с небольшим количеством больных в данной группе.

Проведена оценка безопасности терапии ГИБП. Частота развития нежелательных явлений выражена абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения. В последнем случае частота выражена в количестве событий на 100 пациенто-лет наблюдения (суммирование событий, деленное на время наблюдения). Расчет пациенто-лет выполнен путем сложения числа пациентов отдельно в двух группах, получавших разные ГИБП, и умножения этого числа на число лет, в течение которых пациенты получали исследуемый ГИБП.

2.12. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

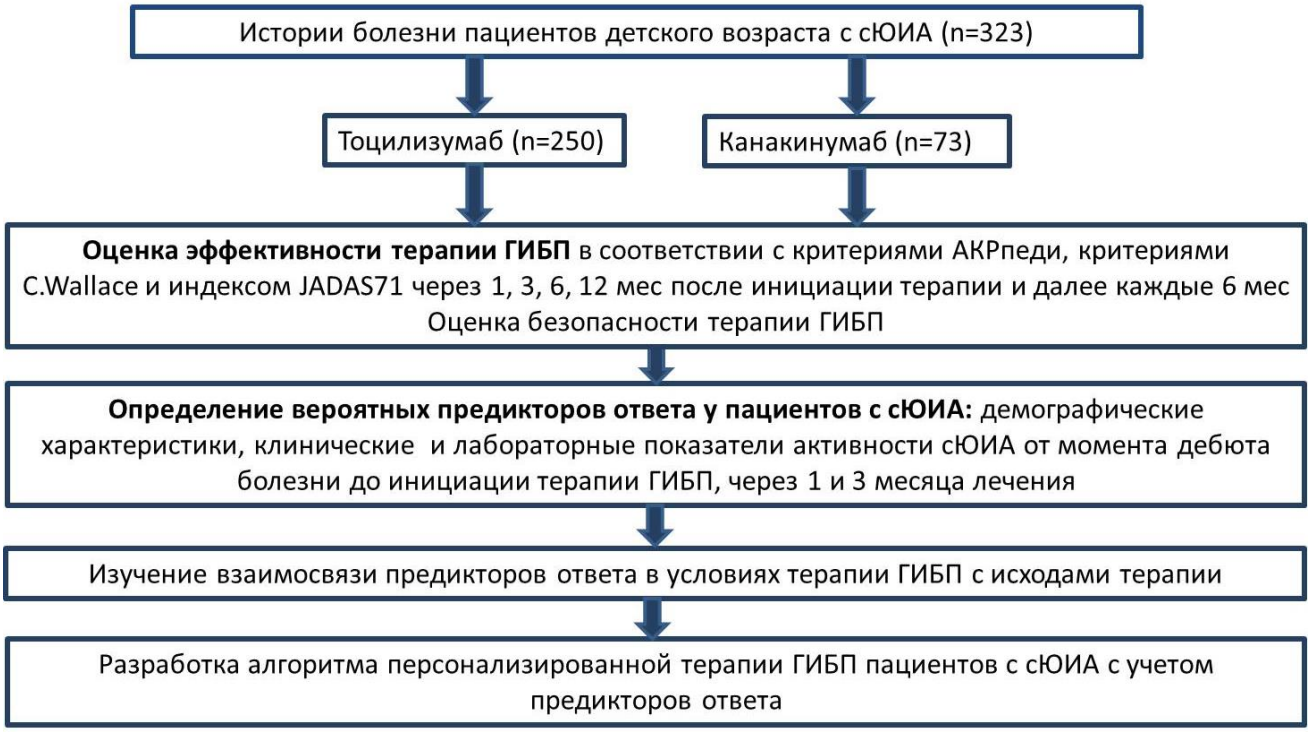


Рисунок 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту достижения стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с педиатрическими критериями улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), критериями стадии неактивной болезни по C. Wallace и индексу JADAS71 в течение 12 месяцев терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 – тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.
2. Оценить частоту достижения безлекарственной ремиссии (без ГИБП) длительностью более 6 месяцев у пациентов, получавших тоцилизумаб.
3. Оценить безопасность терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

3.1. Характеристика участников исследования

В анализ включены данные о 250 детях с сЮИА, 139 (55,6%) мальчиков и 111 (44,4%) девочек. Всего было проведено 258 назначений тоцилизумаба, у 7 пациентов из 250 были случаи повторного назначения препарата.

На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил 7,75 (IQR 4,03-11,39) лет, средняя продолжительность заболевания — 1,8 (IQR 0,38-5,9) года.

Характеристики дебюта заболевания: у всех пациентов отмечались системные проявления: лихорадка – у 255 (98,9%), сыпь – у 197 (76,4%), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты – у 93 (36%), 84 (32,6%), 40 (15,5%) пациентов, соответственно. Суставной синдром зафиксирован у 238 (92,2%) пациентов. Медиана числа суставов с активным артритом в дебюте сЮИА составила 4 (IQR 2-5), опухших суставов – 3 (IQR 2-5), суставов с болью – 4 (IQR 2-6), суставов с ограничением подвижности – 3 (IQR 1-5); средняя продолжительность утренней скованности – 0 (IQR 0-20) мин. Средняя концентрация гемоглобина крови в дебюте сЮИА составиал 101 (IQR 90-115) г/л,

число эритроцитов – 3,87 (IQR 3,46-4,5) млн/мкл, лейкоцитов – 21,4 (IQR 13,5-28,9) тыс./мкл, нейтрофилов – 17,5 (IQR 10,4-24,4) тыс./мкл, лимфоцитов – 2,4 (IQR 1,5-3,4) тыс./мкл, тромбоцитов – 544 (IQR 432-664) тыс./мкл. Средние значения: СОЭ – 50 (IQR 38-60) мм/ч, концентрации СРБ сыворотки крови – 34,9 (IQR 19,84-84,7) мг/л.

Средний показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ, составил 30 (IQR 27-37) мм; показатель состояния здоровья по мнению пациента/ родителя по ВАШ — 35 (IQR 31-42) мм. Средний показатель индекса функциональной недостаточности CHAQ – 0,25 (IQR 0,125-0,5).

Системные ГКС были назначены 189 (73,3%) пациентам, метотрексат – 101 (39,1%), циклоспорин – только 1 пациенту.

Лекарственный анамнез пациентов. До инициации терапии тоцилизумабом системные ГКС применялись у 212 (82,2%) пациентов. Средняя длительность экспозиции (рассчитана для всех пациентов, n=258) составила 3,5 (IQR 1-34) мес. У 165 (64 %) пациентов в анамнезе применялся как минимум один традиционный болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАП). У 158 (61,2%) пациентов применялся метотрексат, у 111 (43%) – циклоспорин; при этом 104 (40,3%) пациента получали оба препарата. Медиана длительности экспозиции метотрексата составила 7 (IQR 0-48) мес, циклоспорина – 0 (IQR 0-28) мес.

198 (76,8%) пациентов на момент включения в исследования были «биологически наивными». Из 60 (23,2%) пациентов, ранее получавших ГИБП, 32 (12%) получали как минимум 1 ГИБП, 9 (3,5%) пациентов – как минимум 2 ГИБП, 14 (5,4%) – как минимум 3 ГИБП, 5 (1,9%) пациентов получали ранее 4 и более ГИБП. Чаще всего в качестве предыдущего биологического агента назначались ритуксимаб (n=42), препараты из группы ингибиторов ФНО-α (n=32); канакинумаб был назначен в 8 случаях, абатацепт – в 5. Среди участников исследования (n=7) были случаи повторного назначения тоцилизумаба (n=8).

На момент включения в исследование у 254 (98,4%) пациентов отмечались системные проявления: лихорадка – у 228 (88,4%), сыпь – у 164 (63,5%),

гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты – у 150 (58,1%), 130 (50,4%), 35 (13,6%) пациентов, соответственно. Клинико-лабораторные проявления гемофагоцитарного синдрома отмечены у 75 (29%) пациентов.

На момент назначения тоцилизумаба средняя концентрация гемоглобина крови составила – 103,5 (IQR 91-119) г/л, число эритроцитов – 4,21 (IQR 3,68-4,68) млн/мкл, лейкоцитов – 14,29 (IQR 8,93-20,32) тыс./мкл, нейтрофилов – 9,69 (IQR 5,4-16,5) тыс./мкл, лимфоцитов – 2,54 (IQR 1,8-3,62) тыс./мкл, тромбоцитов – 461 (IQR 384-622) тыс./мкл. Медианы показателей СОЭ – 49 (IQR 33-64) мм/ч, концентрации СРБ в сыворотке крови – 67,8 (IQR 25,6-130) мг/л.

Медиана числа суставов с активным артритом при инициации терапии тоцилизумабом составила 6 (IQR 3-9), опухших суставов – 5 (IQR 2-8), суставов с болью – 5 (IQR 2-8), суставов с ограничением подвижности – 5 (IQR 2-9); средняя продолжительность утренней скованности – 0 (IQR 0-60) мин.

Средний показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ составил 40 (IQR 31-53) мм; показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ – 48 (IQR 36-60) мм. Средний показатель индекса функциональной недостаточности CHAQ – 0,5 (IQR 0,125-0,875). Медиана показателя индекса активности болезни JADAS71 –17,55 (IQR 12,3-22,3).

Тоцилизумаб у 178 (69%) пациентов назначался на фоне сопутствующей терапии системными ГКС, у 170 (66%) – метотрексатом, у 99 (38,4%) – циклоспорином, у 88 (34%) – комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином.

В табл. 3 представлены сведения о лекарственном анамнезе, исходные (до инициации терапии тоцилизумабом) и итоговые (через 1 год терапии) характеристики активности сЮИА у пациентов, получавших тоцилизумаб.

3.2. Эффективность терапии

Из 258 пациентов, включенных в анализ, 52 (20,2%) пациента были досрочно исключены из исследования в течение первого года. Из них у 9 развились нежелательные явления, потребовавшие отмены, в 7 случаях – тяжелые аллергические реакции, в 2 случаях зафиксирована активация латентной

Таблица 3. Исходные и итоговые характеристики пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) через 1 год терапии тоцилизумабом

Характеристики	**Исходные (n=258)**	**Спустя 1 год (n=207)**
Возраст при дебюте ЮИА, медиана [IQR], min/max, лет	3,48 [1,88-6,16] 0,18/17,82	-
Возраст в начале лечения тоцилизумабом, медиана [IQR], min/max, лет	7,75 [4,03-11,39] 0,88/17,96	
Продолжительность болезни до начала лечения тоцилизумабом, медиана [IQR], min/max, лет	1,8 [0,38-5,9] 0/14,84	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	148 (57 %)	-
≥2 БМАП в анамнезе, n (%)	104 (40,3%)	-
Метотрексат в анамнезе, n (%)	158 (61,2%)	-
Циклоспорин в анамнезе, n (%)	111 (43%)	-
Применение системных ГКС в анамнезе, n (%)	212 (82,2%)	-
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	32 (12,4%)	-
2 ГИБП в анамнезе, n (%)	9 (3,5%)	-
Более 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	19 (7,4%)	-
Сопутствующее применение метотрексата, n (%)	170 (66%)	118 (57%)*
Сопутствующее применение циклоспорина, n (%)	99 (38%)	56 (27%)*
Сопутствующее применение системных ГКС, n (%)	178 (69%)	66 (32%)*
Активность проявлений болезни, среднее (IQR)		
Наличие системных проявлений сЮИА	254 (98%)	23 (11%)*
Наличие лихорадки	228 (88%)	8 (4%)*
Наличие сыпи	164 (64%)	12 (6%)*
Наличие суставного синдрома	242 (94%)	20 (10%)*
Число суставов с активным артритом	6 [3-9], min 0; max 22	0 [0-0]*, min 0; max 13
Число суставов с ограничением подвижности	5 [2-9], min 0; max 22	0 [0-0]*, min 0; max 16
Продолжительность утренней скованности, мин	0 [0-60], min 0; max 360	0 [0-0]*, min 0; max 180
Показатель активности болезни по мнению врача (ВАШ, 0–100 мм)	40 [31-53], min 10; max 89	0 [0-0]*, min 0; max 45
Оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя (ВАШ, 0–100 мм)	48 [36-60], min 20; max 95	0 [0-0]*, min 0; max 58
CHAQ (0–3)	0,5 [0,125-0,875], min 0; max 2	0 [0-0]*, min 0; max 1,125
JADAS71	17,55 [12,3-22,3], min 0; max 47	0 [0-0]*, min 0; max 20,5

Продолжение табл.3

Характеристики	**Исходные (n=258)**	**Спустя 1 год (n=207)**
Гемоглобин, г/л	103,5 [91-119] min 62; max 151	-
Эритроциты, млн/мкл	4,21 [3,68-4,68] min 2,39; max 6,14	-
Лейкоциты, тыс./мкл	14,29 [8,93-20,32] min 1,46; max 64,3	-
Нейтрофилы, тыс./мкл	9,69 [5,4-16,5] min 0,08; max 60,3	-
Лимфоциты, тыс./мкл	2,54 [1,8-3,62] min 0,22; max 12,35	-
Тромбоциты, тыс./мкл	461 [384-622] min 18,5; max 1096	-
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	49 [33-64] min 2; max 162	2 [2-2]* min 2; max 64
С-реактивный белок, мг/л	67,8 [25,6-130] min 1; max 369,8	1 [1-1]* min 1; max 124

Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$). БМАП — болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, CHAQ — индекс функциональной способности, JADAS71 — индекс активности болезни.

туберкулезной инфекции. 10 пациентов выбыли по причине первичной неэффективности; 10 пациентов – из-за вторичной неэффективности. Для 22 (8,5%) пациентов было недоступно отслеживание исходов терапии через 1 год после назначения: 7 перешли во взрослую ревматологическую службу на фоне неактивного заболевания; 10 пациентов выбыли по личным причинам на фоне неактивного заболевания; 4 – на фоне сохраняющейся активности болезни, далее они наблюдались в клиниках по месту проживания. 1 пациент не был обеспечен тоцилизумабом по месту жительства (в дальнейшем проведена смена биологической терапии).

Таким образом, в итоговый анализ эффективности тоцилизумаба было включено 236 пациентов. Через 1 год от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30 было зарегистрировано в 200 (84,7%) случаях, АКРпеди50 – в 197 (83,5%), АКРпеди70 – в 192 (81,4%) АКРпеди90 – в 182 (77,1%) случаях. Стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace была констатирована в 179 случаях (75,8%), по индексу JADAS71 – в 170 (72%) случаях (табл. 4, рис. 1-2).

Таблица 4. Исходные и итоговые показатели активности болезни, достигнутые по различным параметрам Международной лиги ревматологических ассоциаций в течение годового курса терапии тоцилизумабом

Исходные, n=258	**Спустя 12 месяцев, n=207 (те, кто продолжал получать тоцилизумаб)**					
JADAS71, медиана [IQR]	**JADAS71, медиана [IQR]**	**АКР педи, %**				**Неактивная стадия болезни, %**
		30%	50%	70%	90%	
17,55 [12,3-22,3]	0 [0-0]*, min 0 max 20,5	96,6	95,2	92,8	88,4	86,5

Примечание. JADAS71 — индекс оценки активности болезни 71; стадия неактивной болезни/ремиссии определялась по критериям C. Wallace.

У 28 пациентов на 12 месяце терапии зафиксирована стадия активной болезни по критериям C. Wallace. У 22/28 в течение года была достигнута стадия неактивной болезни, однако в дальнейшем вновь наросла активность воспалительного процесса, и к году у них был зафиксирован «промежуточный» ответ: у 5 пациентов – 90% улучшение по АКРпеди (у 4 отмечались системные проявления заболевания, у одного – повышенные показатели СОЭ и СРБ); у 8, 2 и 2 пациентов – 70%, 50% и 30% улучшение, соответственно, 5 пациентов не ответили на терапию. Из 6/28 пациентов, не достигших стадии неактивной болезни в течение года, у 2-х было зарегистрировано 90% улучшение к 1 месяцу; у 3-х – 70% улучшение к 3 месяцу, у 2-х пациентов – 50%, у 1 ребенка – 30% улучшение по АКРпеди в течение 1 года.

3.3. Результаты долгосрочного наблюдения

Длительность экспозиции тоцилизумаба в нашем исследовании составила 762,5 пациенто-лет, общее время наблюдения за пациентами – 958,5 пациенто-лет. В ходе исследования была проанализирована возможность безрецидивного лечения (без обострений и отмен по любым причинам) для периодов 3 года и 5 лет и общая выживаемость терапии (рис. 4-6). Максимальная длительность наблюдения составила 120 месяцев. Фактически в ходе исследования стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace была достигнута у 219/236 (93%) пациентов. У 179 пациентов ремиссия сЮИА сохранялась к году, 3

пациента ответили на терапию позднее, на сроке 18-36 месяцев, 7 пациентов достигли стадии неактивной болезни, но выбыли из исследования до 12 месяцев по причине развития НЯ; 30 пациентов достигли стадии неактивной болезни в период до 12 месяцев, но затем у них развилось обострение заболевания (у 8 пациентов сЮИА обострился до 6 месяцев терапии, и они выбыли из исследования; у 22 пациентов – к 1 году наблюдения).

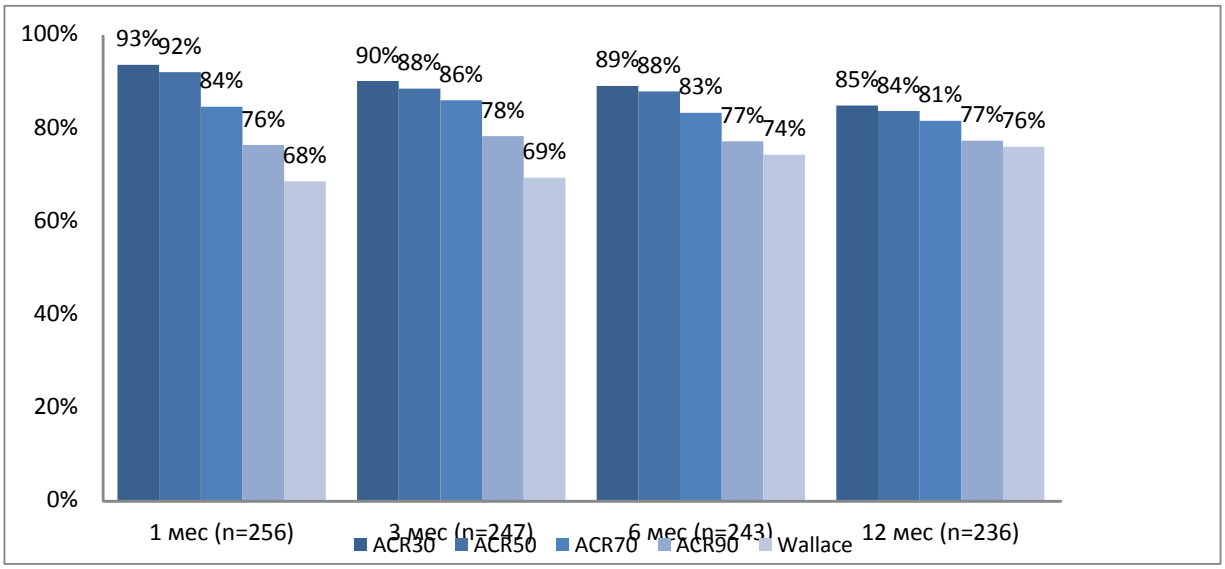


Рисунок 2. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом в течение года терапии по критериям АКРпеди и C.Wallace

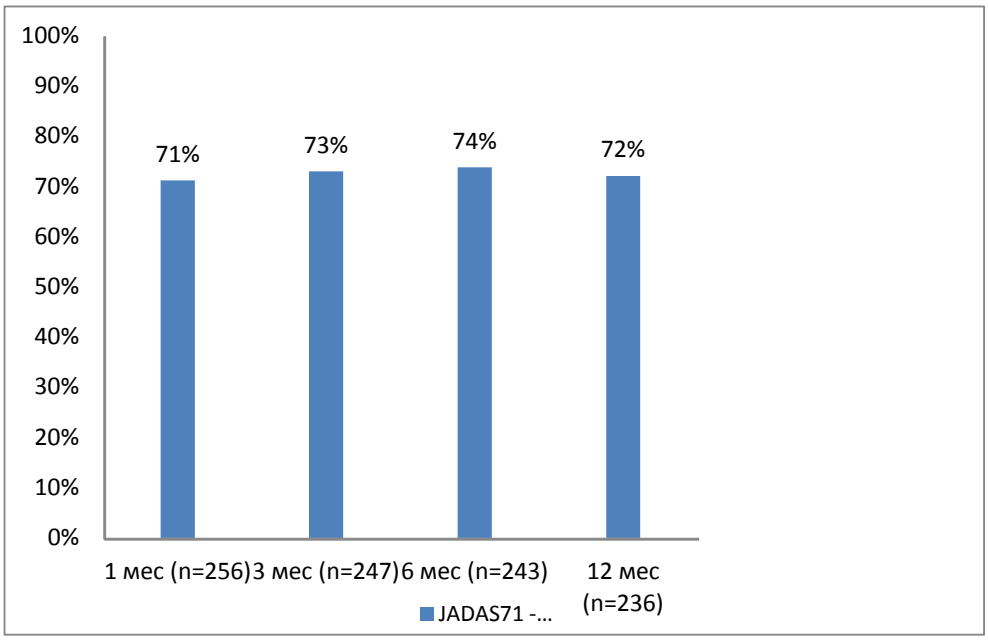


Рисунок 3. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом в течение года терапии по индексу JADAS71.

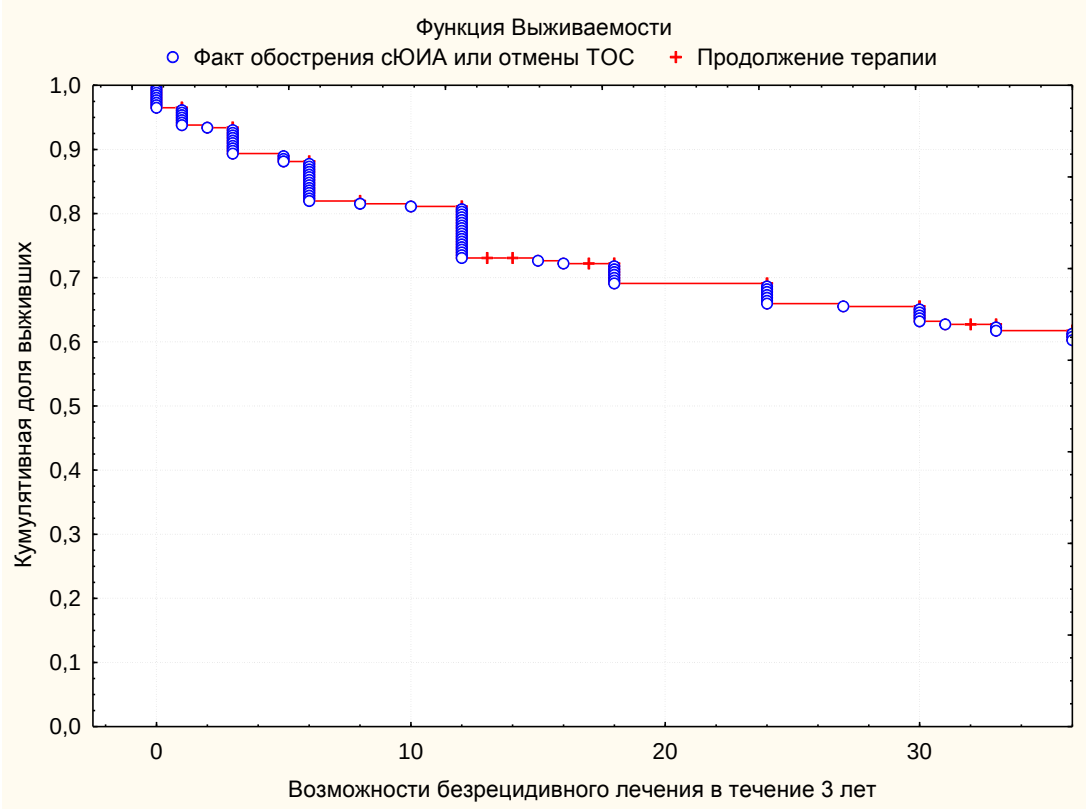


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в течение 3 лет.

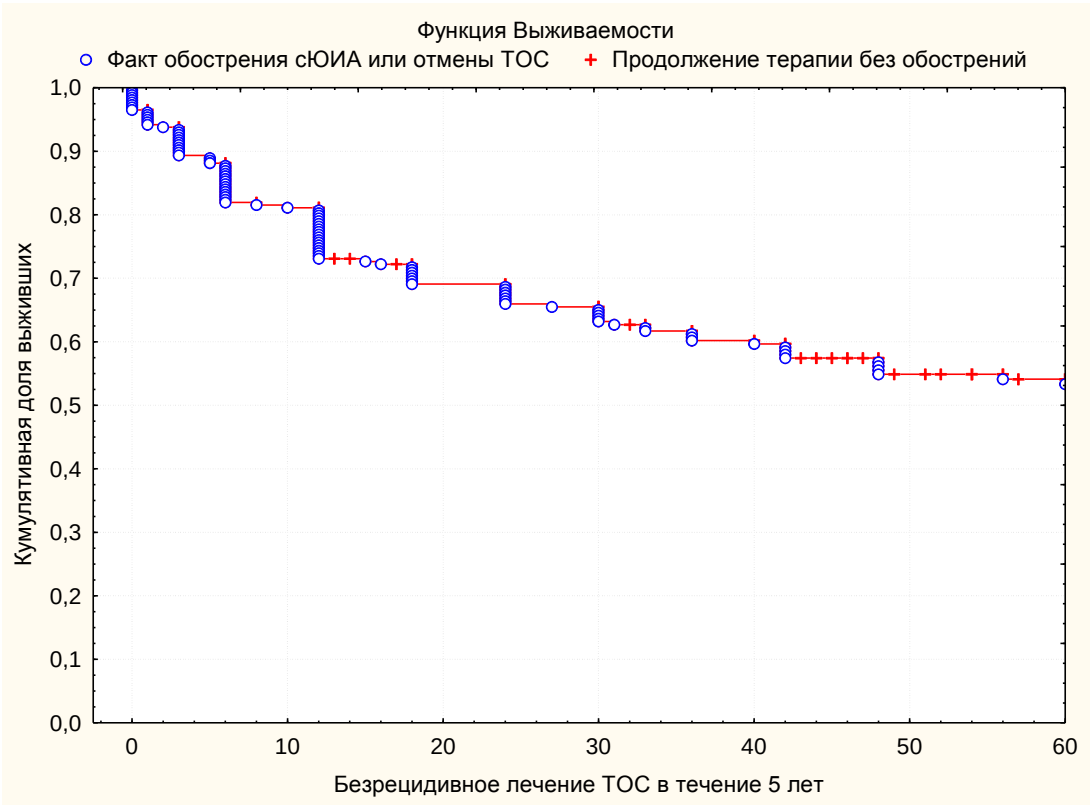


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в течение 5 лет.

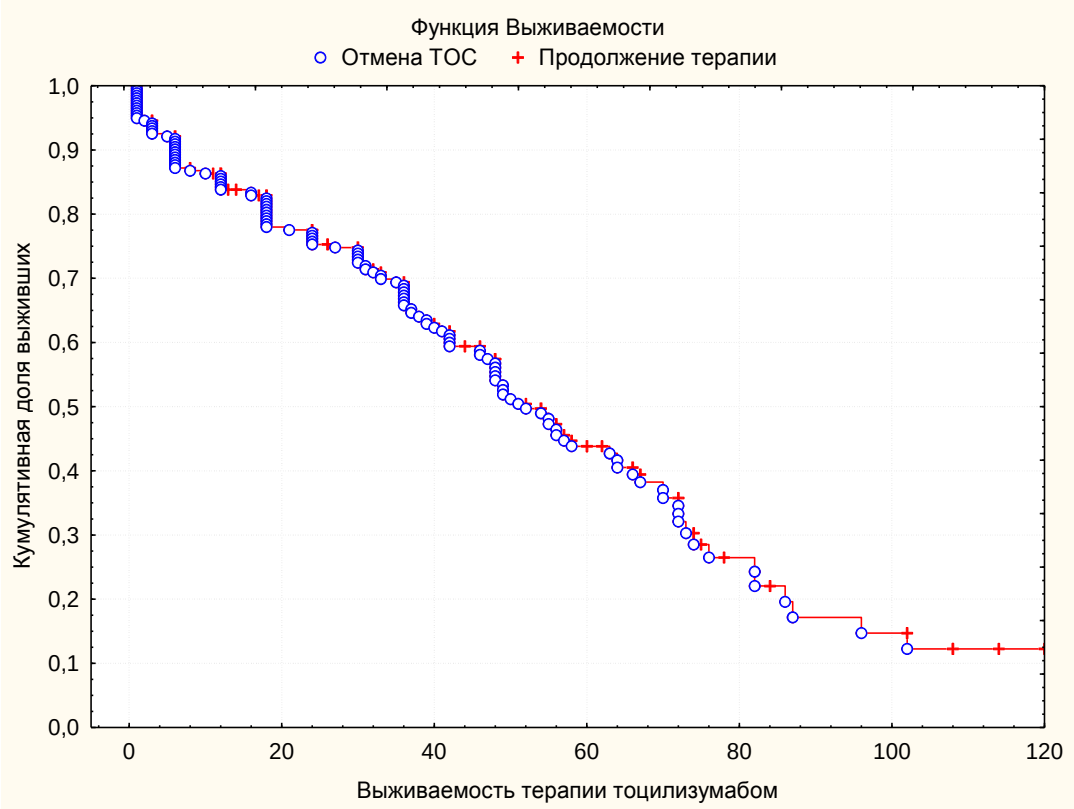


Рисунок 6. Общая выживаемость терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА.

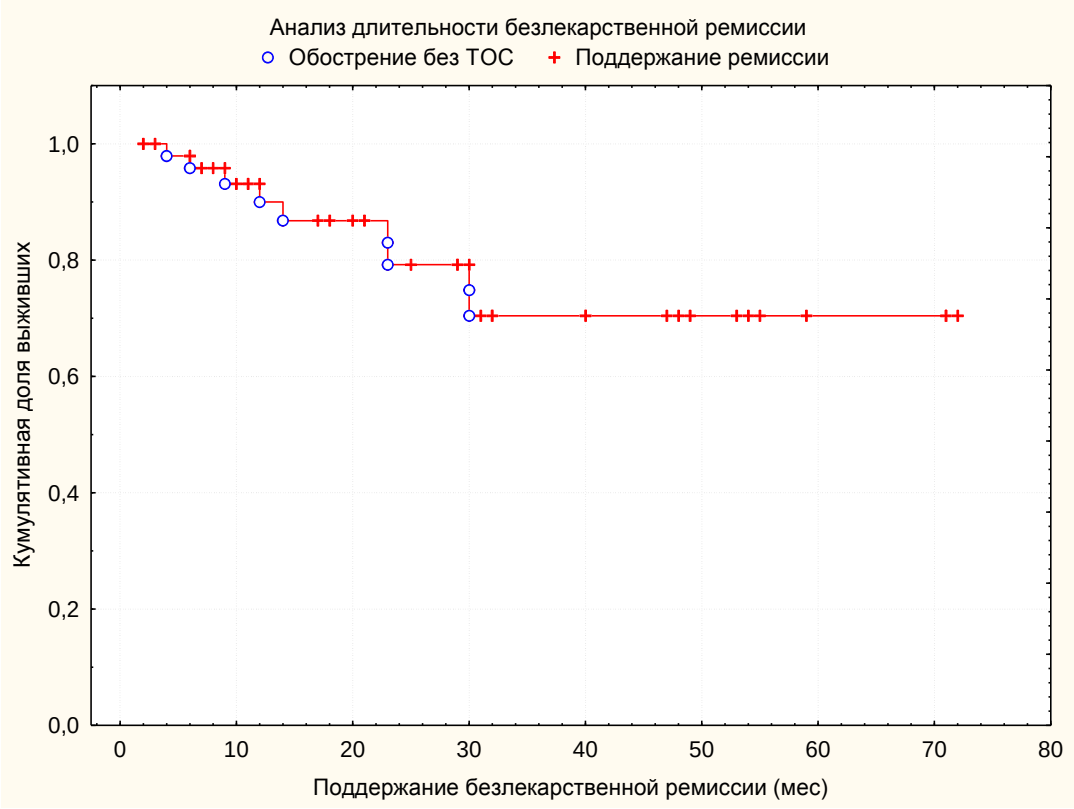
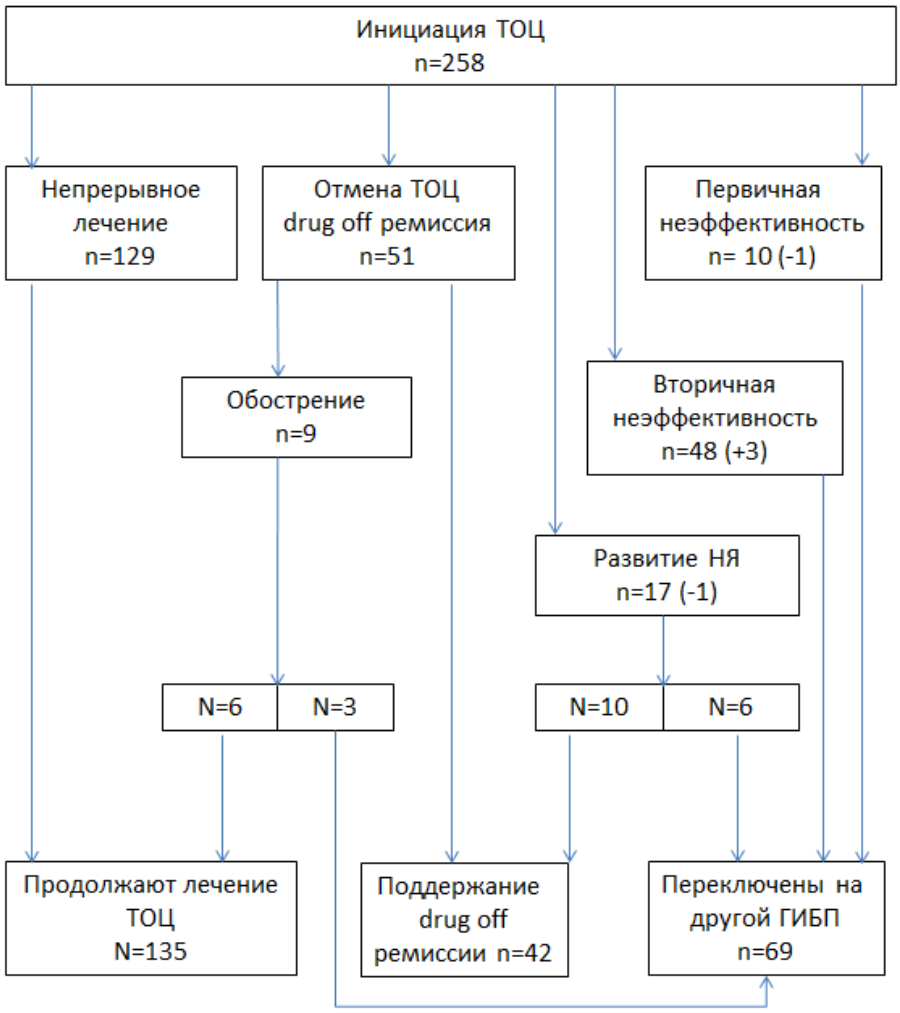


Рисунок 7. Выживаемость безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА.

Частота развития обострений в данном исследовании составила 74 (33,8%) на 219 пациентов, достигших стадии неактивной болезни.

На рис. 8 представлена общая схема длительного наблюдения выживаемости терапии тоцилизумабом.



Примечание: drug off - безлекарственная ремиссия. ТОЦ – тоцилизумаб. ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Рисунок 8. Общая схема длительного наблюдения выживаемости терапии тоцилизумабом

По данным длительного наблюдения тоцилизумаб был отменен в 129 (50%) случаях.

Как было сказано ранее, 10/258 (3,9%) пациентов выбыли из исследования по причине первичной неэффективности тоцилизумаба в течение первых 6 месяцев наблюдения. У 7 из них в течение месяца терапии положительной

динамики не зарегистрировано, 2 пациента достигли максимально 30% улучшения, 1 пациент – 50% улучшения, поэтому в связи с высокой активностью заболевания, у них была проведена смена противоревматической терапии. Один пациент погиб, данный исход был связан с активностью основного заболевания и течением гемофагоцитарного синдрома.

Тоцилизумаб был отменен 48 (18,6%) пациентам в связи с развитием вторичной неэффективности, им была проведена смена биологического препарата в связи с обострением сЮИА. Средняя длительность лечения в этой группе составила 18 (IQR 12-36) месяцев, а средняя длительность неактивной болезни 11,5 (IQR 4-29) месяцев; 29 пациентам проведено «переключение» на канакинумаб, 5 пациентам – на ритуксимаб, 14 пациентам – на препараты из группы ингибиторов ФНО-α.

Не были обеспечены тоцилизумабом по месту жительства 3 пациента, позднее в связи с активностью заболевания, им была проведена замена биологического препарата.У 51/258 (19,8%) пациента предпринята попытка отмены тоцилизумаба в связи с достижением ремиссии: у 19/51 была достигнута частичная безлекарственная ремиссия (пациенты, не получали ГИБП, но продолжали получать иммунодепрессант), у 32/51– полная безлекарственная ремиссия (пациентам были отмены все противоревматические препараты, включая системные ГКС и БМАП). Средняя длительность частичной безлекарственной ремиссии составила 17,5 (IQR 6-32) месяцев, полной безлекарственной ремиссии – 18 (IQR 6-32) месяцев. У 42/51 (82,4%) пациентов эффект был стойким, у них не отмечено обострения сЮИА до момента отслеживания исходов терапии (рис. 7).

3.4. Безопасность терапии

В ходе исследования проведен анализ структуры и частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ). У 84/258 (32,6%; частота 11 на 100 пациенто-лет) пациентов зарегистрировано возникновение НЯ при применении тоцилизумаба, приведших к госпитализации. У 25/258 (9,7%) пациентов развитие побочных эффектов привело к отмене тоцилизумаба (у 17 НЯ были основной причиной

отмены терапии, еще у 3-х пациентов тоцилизумаб был неэффективен, у 5 была достигнута безлекарственная ремиссия в момент развития НЯ).

Наиболее частым побочным эффектом была нейтропения (снижение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови ниже 1 тыс./мкл), это НЯ зафиксировано у 48 (18,6% от общего числа, 62% от всех случаев НЯ) пациентов, у 22 пациентов нейтропения была стойкая и сохранялась на протяжении более 6 месяцев.

Аллергические реакции разной степени тяжести, связанные с применением тоцилизумаба, отмечены у 11 (4,3%) пациентов, у всех препарат был отменен. В течение всего исследования у 16 пациентов зафиксирован вираж туберкулиновых проб, в связи с этим пациентам проведен курс химиопрофилактики; у 5 пациентов произошла активация туберкулезной инфекции, этим пациентам была отменена биологическая терапия, они прошли курс специфического лечения в специализированном стационаре. Инфекционные НЯ, потребовавшие госпитализации, и не связанные с туберкулезом, отмечены у 15 (5,8%) пациентов, в т.ч. 5 случаев ветряной оспы, 6 эпизодов пневмонии. В числе других НЯ: 3 случая повышения концентраций трансаминаз, 1 случай медикаментозно обусловленной гипогликемии, 1 случай снижения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

3.5. Резюме основного результата исследования

1. Через 12 месяцев терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 -тоцилизумабом - 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано в 200 (84,4%) случаях, 50% улучшение — в 197 (83,1%), 70%— в 192 (81%) 90% — в 182 (76,8%) случаях. Стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace была констатирована в 179 (75,8%), по индексу JADAS71 — в 170 (71,7%) случаях.

2. Частота достижения безлекарственной ремиссии (без ГИБП) длительностью более 6 месяцев у пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 19,8% (51/258 случаев отмены ГИБП). По данным длительного наблюдения у

19/258 (7,4%) пациентов была достигнута частичная безлекарственная ремиссия, у 32/258 (12,4%) – полная безлекарственная ремиссия. Суммарно у 42/51 (82,4%) не было зарегистрировано обострение сЮИА при отслеживании исходов терапии.

3. Общий уровень развития серьезных нежелательных явлений при применении тоцилизумаба, сопровождавшихся госпитализацией пациентов, составил 11 на 100 пациенто-лет. Доля нежелательных явлений, явившихся причиной отмены тоцилизумаба – 9,7%. В структуре серьезных НЯ наиболее часто наблюдалась нейтропения (у 18,6% пациентов). Доля случаев туберкулезной инфекции (инфицирование или развитие активной инфекции), других инфекций, развития аллергических реакций на тоцилизумаб составила 8,1%, 5,8%, 4,3% от общего числа пациентов, соответственно.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ КАНАКИНУМАБОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту достижения стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с педиатрическими критериями улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), критериями стадии неактивной болезни по C. Wallace и индексу JADAS71 в течение 12 месяцев терапии человеческим моноклональным антителом к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с сЮИА.
2. Оценить частоту достижения безлекарственной ремиссии (без ГИБП) длительностью более 6 месяцев у пациентов, получавших канакинумаб.
3. Оценить безопасность терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА.

4.1. Характеристика участников исследования

В ретроспективный анализ были включены данные о 73 пациентах, страдающих сЮИА, которым был назначен канакинумаб. Распределение по полу в когорте было равномерным: 33 (45%) мальчика и 40 (55%) девочек.

На момент инициации терапии канакинумабом средний возраст пациентов составил 7,63 (IQR 3,73-11,75) лет, средняя продолжительность заболевания — 1,78 (IQR 0,67-5,9) года.

Характеристика дебюта заболевания. Системные проявления и лихорадка отмечались у 72/73 (98,6%), сыпь – у 64 (87,7%), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты – у 35 (48%), 25 (34%), 20 (27%) пациентов, соответственно. Указания на наличие САМ в дебюте сЮИА зафиксированы у 17 (23%) пациентов. Суставной синдром зафиксирован у 59 (80,8%) пациентов. Медиана числа суставов с активным артритом в дебюте составила 2 (IQR 1-6), опухших суставов – 2 (IQR 1-6), суставов с болью – 3 (IQR 2-6), суставов с ограничением подвижности – 2 (IQR 0-6); средняя продолжительность утренней скованности – 0 (IQR 0-40) минут. Средняя концентрация гемоглобина крови в дебюте сЮИА составил 101 (IQR 90-112) г/л, число эритроцитов – 3,8 (IQR 3,24-

4,21) млн/мкл, лейкоцитов – 17,0 (IQR 13,5-24) тыс./мкл, нейтрофилов – 10,21 (IQR 7,45-14,86) тыс./мкл, лимфоцитов – 3,59 (IQR 2,35-6,21) тыс./мкл, тромбоцитов - 448 (IQR 280-613) тыс./мкл. Средние значения СОЭ составили 52 (IQR 40-60) мм/ч, СРБ сыворотки крови – 52 (IQR 24-92) мг/л.

Средний показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ в дебюте составил 52 (IQR 35-70) мм; показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ – 64 (IQR 41-80) мм. Средний показатель индекса функциональной недостаточности CHAQ – 0,25 (IQR 0,125-0,875).

Лекарственный анамнез пациентов. В дебюте заболевания системные ГКС были назначены 57 (78,1%) пациентам, метотрексат – 40 (55%), циклоспорин - 4 (5%) пациентам. До инициации терапии канакинумабом системные ГКС применялись у 60 (82%) пациентов. Средняя длительность экспозиции ГКС составила 6 (IQR 1-31) мес. У 46 (63 %) пациентов в анамнезе применялся как минимум один традиционный болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАП), метотрексат – у 42 (58%) пациентов, циклоспорин – у 22 (30%), комбинация из двух препаратов – у 18 (25%) пациентов. Средняя длительность экспозиции терапии метотрексатом составила 8 (IQR 0-47) мес, циклоспорином – 0 (IQR 0-5,5) мес.

Генно-инженерные биологические препараты до инициации терапии канакинумабом получали 66 (90,4%) пациентов, 7 (9,6%) - были «биологически наивными». Из 66 (90,4%) пациентов, ранее лечившихся ГИБП, 54 (74%) получали как минимум 1 ГИБП, 7 (9,6%) – как минимум 2, 5 (6,8%) – ≥3 ГИБП. В анамнезе применялись тоцилизумаб (n=66; 90,4%), ритуксимаб (n=7; 9,6%), препараты из группы ингибиторов ФНО-α (n=8; 11%); абатацепт был назначен в 1 (1,4%) случае. В качестве предыдущего биологического агента назначались тоцилизумаб (n=60; 82,2%), ритуксимаб (n=3; 4,1%), препараты из группы ингибиторов ФНО-α (n=3; 4,1%). Ведущей причиной смены предыдущего ГИБП являлась вторичная неэффективность препарата (n=41, 62%), в связи с непереносимостью проведено 17 отмен (26%), в связи с первичной неэффективностью – 8 (12%).

На момент инициации терапии канакинумабом системные проявления заболевания отмечались у 66 (90,4%) пациентов: лихорадка - у 55 (75,3%), сыпь - у 50 (68,5%), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты - у 39 (53,4%), 27 (37%), 10 (13,7%) пациентов, соответственно. Клинико-лабораторные проявления САМ отмечены у 17 (23%) пациентов (отличных от тех, у кого отмечался САМ в дебюте). Суставной синдром зафиксирован у 56 (77%) пациентов, медиана числа суставов с активным артритом составила 4 (IQR 1-8), опухших суставов – 2 (IQR 0-8), суставов с болью – 4 (IQR 0-8), суставов с ограничением подвижности – 4 (IQR 0-8); средняя продолжительность утренней скованности – 30 (IQR 0-60) мин. На момент назначения канакинумаба средняя концентрация гемоглобина крови составила – 112 (IQR 98-123) г/л, числа эритроцитов – 4,4 (IQR 3,85-4,94) млн/мкл, лейкоцитов – 12,36 (IQR 7,97-17,97) тыс./мкл, нейтрофилов – 7,54 (IQR 3,54-11,92) тыс./мкл, лимфоцитов – 2,95 (IQR 2,2-5,11) тыс./мкл, тромбоцитов - 386 (IQR 290-570) тыс./мкл. Медианы показателей СОЭ – 26 (IQR 5-54) мм/ч, концентрации СРБ сыворотки крови – 24,7 (IQR 1-100) мг/л.

Средний показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ составил 57 (IQR 38-75) мм; оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) – 67 (IQR 45-85) мм. Средний показатель индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ – 0,5 (IQR 0,125-1,0). Медиана показателя индекса активности болезни JADAS71 составила 18 (IQR 12-25).

На момент инициации терапии канакинумабом 56 (77%) пациентов получали сопутствующие противоревматические препараты: системные ГКС – 38 (52%) пациентов, метотрексат – 34 (47%), циклоспорин 17 (23%) пациентов. Одновременно метотрексат и циклоспорин получали 5 (7%) пациентов.

В табл. 5 представлены сведения о лекарственном анамнезе, исходные (до инициации терапии канакинумабом) и итоговые (через 1 год терапии) характеристики активности сЮИА у пациентов, получавших канакинумаб.

Таблица 5. Исходные и итоговые характеристики пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) через 1 год терапии канакинумабом

Характеристики	**Исходные (n=73)**	**Спустя 1 год (n=70)**
Возраст при дебюте сЮИА, медиана [IQR], min/max, лет	3,42 [2,13-5,75] 0,38/13,48	-
Возраст в начале лечения канакинумабом, медиана [IQR], min/max, лет	7,63 [3,73-11,75] 1,63/15,86	-
Продолжительность болезни до начала лечения канакинумабом, медиана [IQR], min/max, лет	1,78 [0,87-5,9] 0,11/13,6	-
1 БМАП в анамнезе, n (%)	46 (63 %)	-
≥2 БМАП в анамнезе, n (%)	18 (25%)	-
Метотрексат в анамнезе, n (%)	42 (58%)	-
Циклоспорин в анамнезе, n (%)	22 (30%)	-
Применение системных ГКС в анамнезе, n (%)	60 (82%)	-
«Биологически наивные» пациенты, n (%)	7 (9,6%)	
1 ГИБП в анамнезе, n (%)	54 (74%)	-
2 ГИБП в анамнезе, n (%)	7 (9,6%)	-
Более 2 ГИБП в анамнезе, n (%)	5 (6,85%)	-
Сопутствующее применение метотрексата, n (%)	34 (47%)	26 (37%)
Сопутствующее применение циклоспорина, n (%)	17 (23%)	18 (25,7%)
Сопутствующее применение системных ГКС, n (%)	38 (52%)	33 (47%)
Активность проявлений болезни, среднее (IQR)		
Наличие системных проявлений сЮИА	66 (90,4%)	6 (8,6%)*
Наличие лихорадки	55 (75,3%)	4 (5,7%)*
Наличие сыпи	50 (68,5%)	2 (2,86%)*
Наличие суставного синдрома	56 (77%)	6 (8,6%)*
Число суставов с активным артритом	4 [1-8], min 0; max 36	0 [0-0]*, min 0; max 4
Число суставов с ограничением подвижности	4 [0-8], min 0; max 20	0 [0-0]*, min 0; max 14
Продолжительность утренней скованности, мин	30 [0-60], min 0; max 360	0 [0-0]*, min 0; max 60
ВАШ врача (0–100 мм)	57 [38-75], min 0; max 89	0 [0-0]*, min 0; max 80
ВАШ пациента (0–100 мм)	67 [45-85], min 0; max 95	0 [0-0]*, min 0; max 88
CHAQ (0–3)	0,5 [0,125-1,0], min 0; max 2,5	0 [0-0]*, min 0; max 0,5

Продолжение табл.5

Характеристики	**Исходные (n=73)**	**Спустя 1 год (n=70)**
JADAS71	18 [12-25], min 0; max 41	0 [0-0]*, min 0; max 19
Гемоглобин, г/л	112 [98-123] min 61; max 156	-
Эритроциты, млн/мкл	4,4 [3,85-4,94] min 2,08; max 5,87	-
Лейкоциты, тыс./мкл	12,36 [7,97-17,97] min 3,21; max 49,98	-
Нейтрофилы, тыс./мкл	7,54 [3,54-11,92] min 0,88; max 44,61	-
Лимфоциты, тыс./мкл	2,95 [2,2-5,11] min 1,12; max 12,54	-
Тромбоциты, тыс./мкл	386 [290-570] min 90; max 994	-
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	26 [5-54] min 2; max 107	4 [2-10]* min 2; max 94,88
С-реактивный белок, мг/л	24,7 [1-100] min 1; max 278	1 [1-2,68]* min 1; max 78

Примечание. * — существенные различия в сравнении с исходным показателем ($p < 0,05$). БМАП — болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, CHAQ — индекс функциональной способности, JADAS71 — индекс активности болезни.

4.2. Эффективность терапии

Из 73 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, 3 (4,1%) пациента были досрочно исключены из исследования в течение первого года: 2 пациента выбыли по причине первичной неэффективности; 1 пациент – из-за вторичной неэффективности. Таким образом, в итоговый анализ эффективности канакинумаба были включены все пациенты (n=73), поскольку для всех были доступные данные об исходе лечения к 12 месяцам после инициации.

Через 1 год от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30 было зарегистрировано в 65 (89%) случаях, АКРпеди50 – в 65 (89%), АКРпеди70 – в 62 (84,9%), АКРпеди90 – в 61 (83,6%) случаях. Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 и согласно критериям C. Wallace была констатирована в 58 случаях (79,45%), (табл. 6, рис. 9, 10).

На 12 месяце терапии канакинумабом у 12/73 (16,4%) больных зафиксирована стадия активной болезни по критериям C. Wallace.

Таблица 6. Исходные и итоговые показатели активности болезни, достигнутые по различным параметрам Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) в течение годового курса терапии канакинумабом

Исходные, n=73	**Спустя 12 месяцев, n=70 (те, кто продолжал получать канакинумаб)**					
JADAS71, медиана [IQR]	**JADAS71, медиана [IQR]**	**АКР педи, %**				**Неактивная стадия болезни, %**
		30%	50%	70%	90%	
18 [12-25]	0 [0-0]*, min 0 max 19	92,9	92,9	88,6	87,1	82,9

Примечание. JADAS71 — индекс оценки активности болезни; стадия неактивной болезни/ремиссии определялась по критериям C. Wallace.

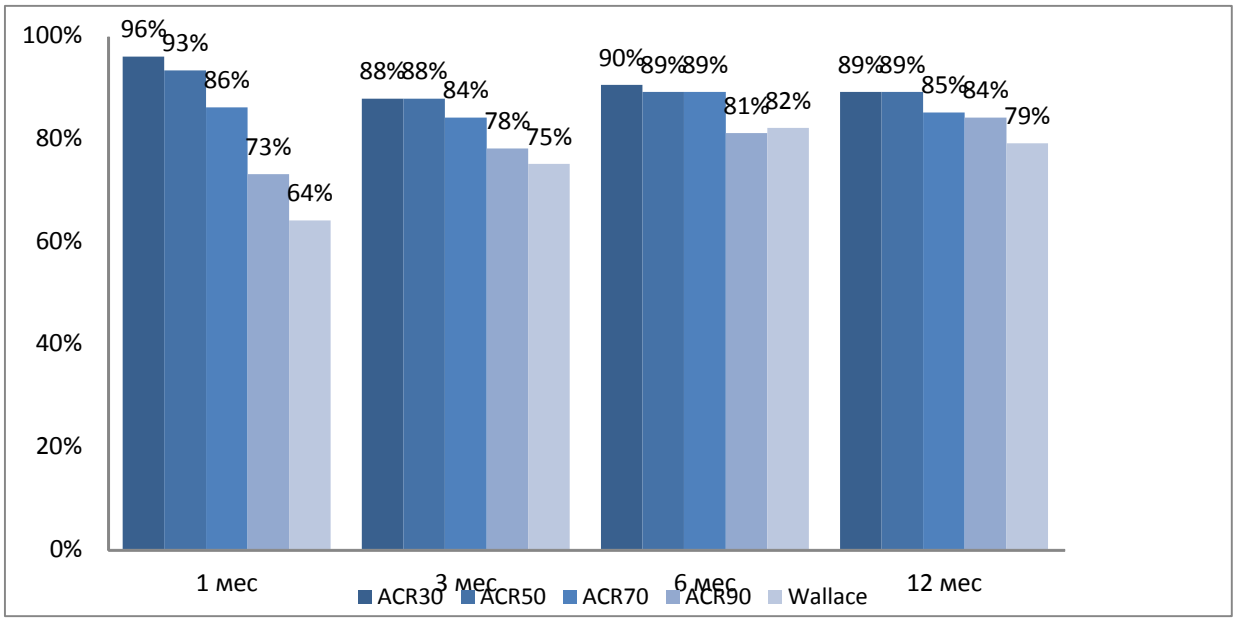


Рис.9 Оценка эффективности терапии канакинумабом в течение года терапии по критериям АКРпеди и C.Wallace

У 10/12 в течение года была достигнута стадия неактивной болезни, однако в дальнейшем вновь наросла активность воспалительного процесса, и к 1 году у них был зафиксирован «промежуточный» ответ: у 3 пациентов – 90% улучшение по критериям АКРпеди (у них отмечались системные проявления заболевания, повышенные показатели СОЭ и СРБ); у 1 и 2 пациентов - 70% и 50% улучшение, соответственно, 4 пациента не ответили на терапию. Двое пациентов, не достигших стадии неактивной болезни в течение года, уже к 1 месяцу достигли 50% и 70% улучшения, однако, эффект был не стойким, в течение года им

неоднократно проводилась коррекция сопутствующей противоревматической терапии, к 12 месяцу наблюдения один из них сохранял высокую активность сЮИА, у второго было достигнуто 50% улучшение.

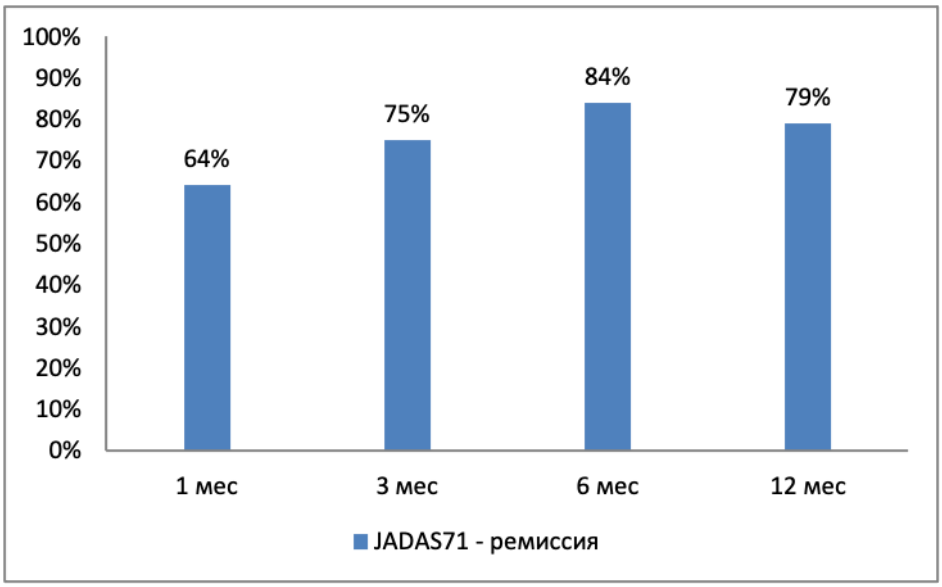


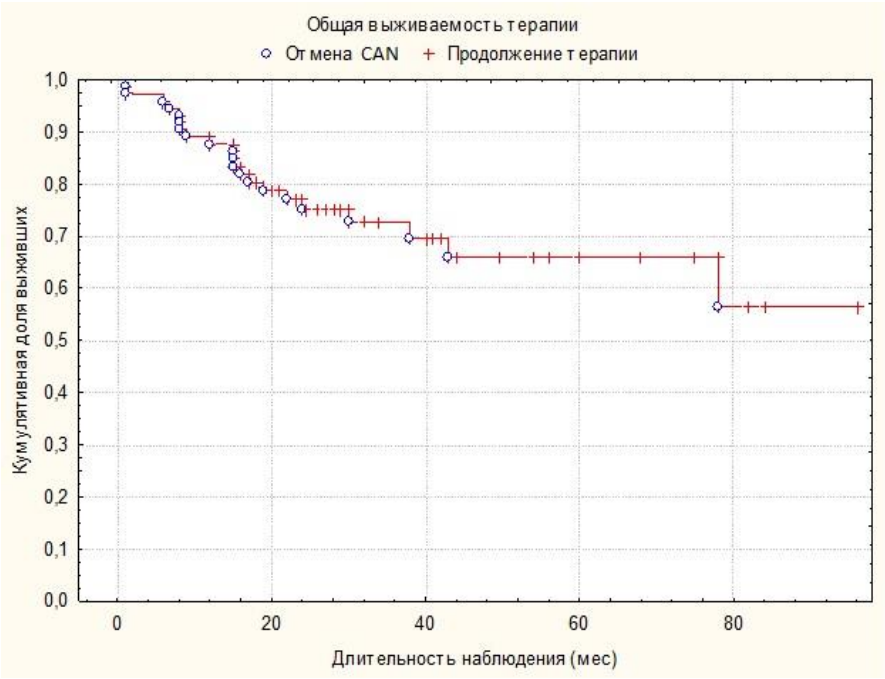
Рис.10 Оценка эффективности терапии канакинумабом в течение года терапии по индексу JADAS-71.

4.3. Результаты долгосрочного наблюдения

Максимальная длительность наблюдения за пациентами в нашем исследовании составила 96 месяцев. Общее время наблюдения за пациентами в нашей когорте составило 219,5 пациенто-лет, длительность экспозиции канакинумаба – 195,2 пациенто-лет. Нами были проанализированы общая выживаемость терапии канакинумабом (рис. 11), возможность безрецидивного лечения (без обострений и отмен по причине развития НЯ) для периодов 3 года и 5 лет (рис. 12 и рис. 13, соответственно) и возможность достижения стойкой безлекарственной ремиссии.

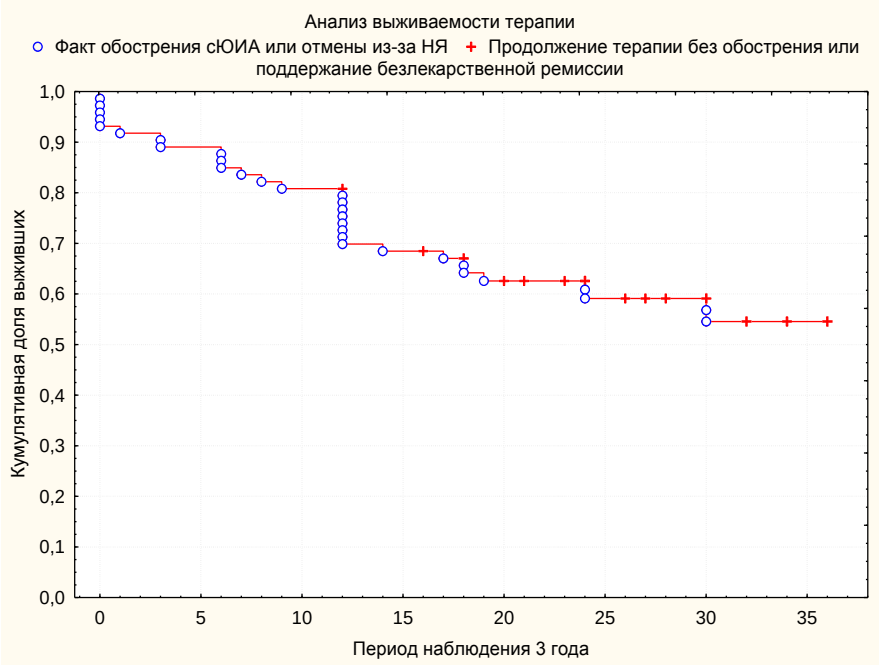
По данным ретроспективного анализа всех наблюдений стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C.Wallace была достигнута у 69/73 (94,5%) пациентов, при чем у всех в течение 1 года терапии. Большинство пациентов 47/73 (64%) достигли стадии неактивной болезни уже через 1 месяц после инициации терапии. Число пациентов, у которых развилось обострение сЮИА в течение 12 месяцев терапии, в этой группе составило 9/47 (19%). К 3 месяцу

терапии максимальный эффект был достигнут у 12 пациентов (количество больных с обострением сЮИА к 12 месяцу лечения - 2/12 или 16,7%), к 6 месяцу – еще у 5 (1 случай обострения сЮИА к 1 году), к 12 месяцу – у 5 пациентов.



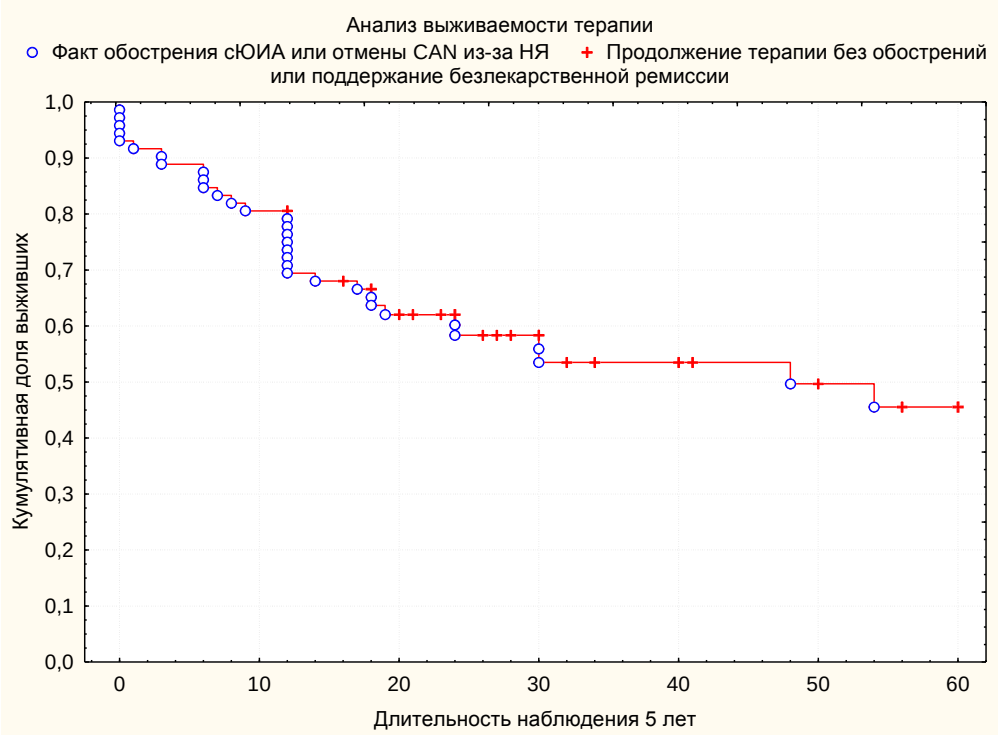
Примечание: CAN – канакинумаб.

Рисунок 11. Общая выживаемость терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА.



Примечание: НЯ – нежелательное явление.

Рисунок 12. Безрецидивная выживаемость терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА в течение 3 лет.



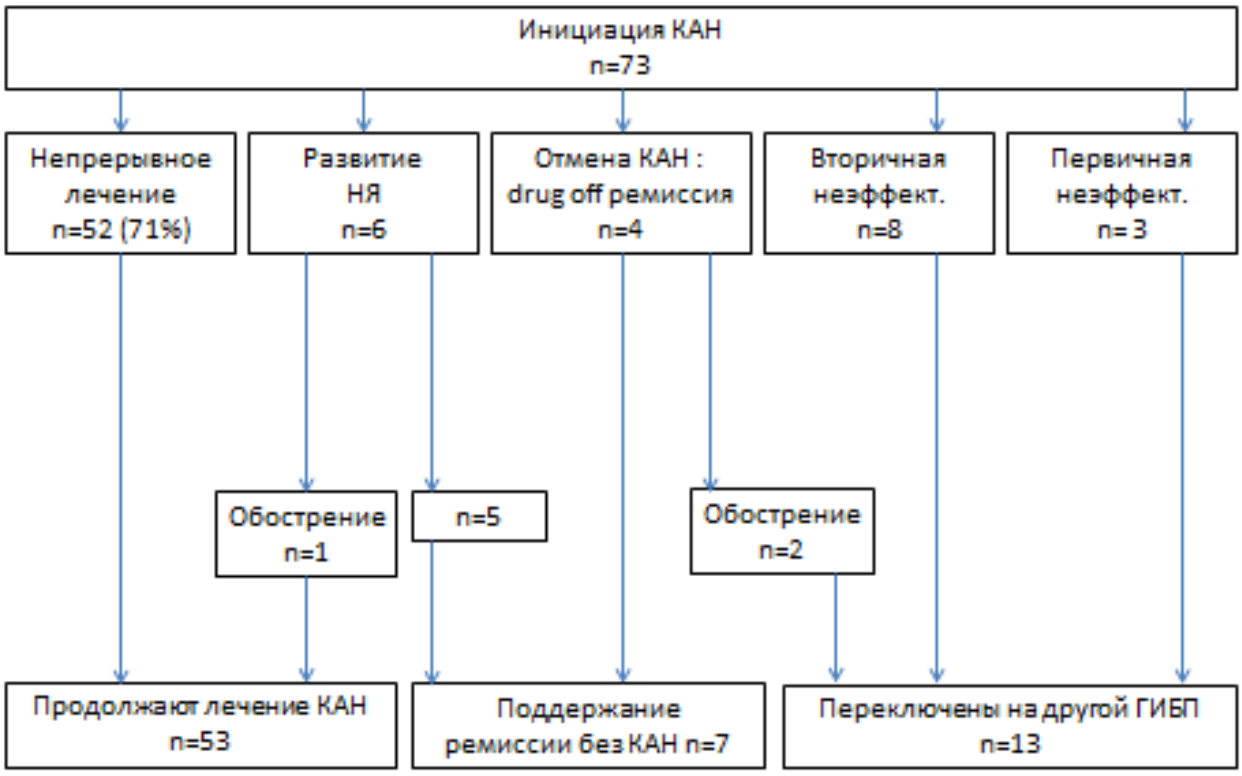
Примечание: CAN – канакинумаб, НЯ – нежелательное явление.

Рисунок 13. Безрецидивная выживаемость терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА в течение 5 лет.

Общая частота развития обострений в данном исследовании составила 24 (34,8%) на 69 пациентов, достигших стадии неактивной болезни. После года терапии факт обострения заболевания зафиксирован у 11 пациентов, медиана срока наступления обострения 24 месяца (IQR 18-39; min 14, max 72).

Суммарная частота отмен канакинумаба составила 28,8% (21/73). В структуре основных причин отмены биопрепарата первое место занимает развитие неэффективности (n=11; 15%): у 3 пациентов (4%) - первичная, у 8 (11%) – вторичная – на втором месте развитие НЯ (n=6; 8%), на третьем достижение ремиссии (n=4; 5,5%). Все пациенты, у которых канакинумаб был неэффективен, были в последующем «переключены» на другой ГИБП. Средняя длительность лечения в этой группе пациентов составила 15 (IQR 8-22) месяцев, в группе пациентов с вторичной неэффективностью – 15,5 (IQR 8-18,75) месяцев.

На рис. 14 представлена общая схема длительного наблюдения выживаемости терапии канакинумабом.



Примечание: drug off - безлекарственная ремиссия, КАН – канакинумаб, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, НЯ – нежелательное явление.

Рисунок 14. Общая схема длительного наблюдения выживаемости терапии канакинумабом.

Необходимо отметить, что пациенты, у которых отмена канакинумаба произошла по причине развития НЯ, после отмены поддерживали ремиссию без ГИБП, поэтому данные об этих участниках были включены в анализ длительности и выживаемости безлекарственной ремиссии.

Один ребенок не был обеспечен канакинумабом по месту жительства, у него отмена препарата произошла по немедицинским показаниям, однако, у него сохранялась ремиссия без ГИБП в течение 9 месяцев после отмены. Позднее у ребенка произошло обострение суставного синдрома, и ему был проведена замена ГИБП. Данные об этом пациенте также были включены в анализ длительности и выживаемости безлекарственной ремиссии.

Мы проанализировали стероид-сберегающий эффект канакинумаба. Исходно, 38/73 (52%) пациентов получали системные ГКС; к 1 году терапии

отмена ГКС проведена у 7/38 (18%) пациентов. На момент отслеживания исходов терапии снижение дозы ГКС до полной отмены проведено у 14/38 (36,8%). В течение периода исследования 2 пациентам в связи с нарастанием активности сЮИА были назначены ГКС. Таким образом, на момент отслеживания исходов (результат указан для всей когорты пациентов, в т.ч. для тех, у кого канакинумаб был отменен) прием системных ГКС продолжен у 26/73 (35,6%) пациентов.

Отмена канакинумаба на фоне ремиссии заболевания проведена у 10 (13,7%) пациентов: у 6/10 была достигнута частичная безлекарственная ремиссия (пациенты, не получали ГИБП, но продолжали получать иммунодепрессант), у 4/10– полная безлекарственная ремиссия (пациентам были отмены все противоревматические препараты, включая системные ГКС и БМАП). Средняя длительность ремиссии без ГИБП составила 9,5 (IQR 6,5-48,25) месяцев. У 7/10 пациентов эффект был стойким, у них не отмечено обострения сЮИА до момента отслеживания исходов терапии. У одного участника спустя 10 месяцев после отмены ГИБП произошло обострение сЮИА: появление сыпи без других проявлений заболевания и патологических отклонений лабораторных показателей - этому пациенту проведена коррекция противоревматической терапии БМАП (к метотрексату добавлен циклоспорин), и в настоящее время достигнута частичная безлекарственная ремиссия.

4.4. Безопасность терапии

В ходе исследования проведен анализ структуры и частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ), в нашем исследовании проведен анализ только серьезных НЯ, требующих медицинского наблюдения в стационаре. У 35/73 (48%) пациентов зарегистрировано возникновение НЯ при применении канакинумаба. Общий уровень развития серьезных нежелательных явлений составил 28,2 на 100 пациенто-лет. У 7/73 (9,6%) пациентов развитие побочных эффектов привело к отмене канакинумаба. У 6 из них НЯ были основной причиной отмены терапии и при этом они находились в ремиссии, что позволило им продолжить наблюдение без биологической терапии, всего один из них обострился, и позже ему была возобновлена терапия канакинумабом. У одного

пациента канакинумаб был неэффективен в момент развития НЯ, ему проведена смена ГИБП. В структуре причин НЯ, приведших к отмене канакинумаба: 2 случая аллергической реакции на ГИБП, 2 случая активного туберкулеза, 1 случай пневмонита, 1 – лекарственной тромбоцитопении и 1 – стойкой нейтропении.

Наиболее частым побочным эффектом были инфекционные осложнения, суммарно зарегистрировано 27 событий (13,8 на 100 пациенто-лет). Зафиксировано 5 эпизодов пневмоний, 4 эпизода инфекции, обусловленной *Herpes simplex*, 1 случай ветряной оспы, 1 случай тяжелого гастроэнтерита.

По данным ретроспективной оценки у 6 пациентов зафиксирован вираж туберкулиновых проб, в связи с этим пациентам проведен курс химиопрофилактики; у 2 пациентов произошла активация латентной туберкулезной инфекции, этим пациентам была отменена биологическая терапия, они прошли курс специфического лечения.

Цитотоксический эффект канакинумаба отмечен у 7 пациентов: нейтропения (снижение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови ниже 1 тыс./мкл) – у 5 пациентов (у 1 пациента стойкая нейтропения сохранялась на протяжении более 6 месяцев и привела к отмене канакинумаба), тромбоцитопения (снижение абсолютного числа тромбоцитов в периферической крови ниже 100 тыс./мкл) – у 1 пациента. Развитие синдрома цитолиза (повышение концентраций трансаминаз сыворотки крови выше 2 значений верхней границы нормы) отмечалось у 6 пациентов, на фоне гепатопротекторной терапии его удалось купировать у всех пациентов.

Аллергические реакции разной степени тяжести, связанные с применением канакинумаба, отмечены у 3 пациентов, у 2 из них препарат был отменен.

На фоне терапии канакинумабом у 5 пациентов (2,56 случая на 100 пациенто-лет) из нашей когорты развился гемофагоцитарный синдром. Этим пациентам канакинумаб был отменен, назначена терапия высокими дозами системных ГКС. После купирования явлений гемофагоцитарного синдрома была проведена оценка возможности продолжения терапии канакинумабом. В результате 2 пациента продолжили терапию, у 3 – проведена смена ГИБП.

4.5. Резюме основного результата исследования

1. Через 12 месяцев терапии препаратом человеческих моноклональных антител к ИЛ-1β – канакинумабом - 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано в 65 (89%) случаях, 50% улучшение — в 65 (89%), 70% — в 62 (84,9%), 90% — в 61 (83,6%) случаях. Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 и согласно критериям C. Wallace была констатирована в 58 случаях (79,45%), соответственно.

2. Частота достижения безлекарственной ремиссии (без ГИБП) длительностью более 6 месяцев у пациентов, получавших канакинумаб, составила 13,7% (10/73 случаев отмены ГИБП). По данным длительного наблюдения 6 пациентов достигли частичной безлекарственной ремиссии, 4 пациента – полной безлекарственной ремиссии, суммарно у 7 из них (70%) не отмечено обострения сЮИА при отслеживании исходов терапии.

3. Длительное применение канакинумаба было безопасным, частота развития серьезных нежелательных явлений составила 28,2 на 100 пациенто-лет. Доля нежелательных явлений, приведших к отмене канакинумаба, составила 9,6%. В структуре серьезных НЯ наиболее часто регистрировались инфекционные осложнения (37% пациентов); доля случаев туберкулезной инфекции (инфицирование или развитие активной инфекции), цитотоксических эффектов канакинумаба, развития аллергических реакций на препарат составила 9,5%, 8,2%, 4,1% от общего числа пациентов, соответственно.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ И КАНАКИНУМАБОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Определить предикторы достижения стадии неактивной болезни согласно критериям C.Wallace через 1 год после инициации терапии ГИБП.
2. Определить предикторы достижения стадии неактивной болезни согласно индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии ГИБП.
3. Определить предикторы достижения безлекарственной ремиссии (длительностью более 6 месяцев после отмены ГИБП).

5.1. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом

У пациентов с сЮИА, которым была инициирована терапия тоцилизумабом, через 1 год от начала лечения стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace была определена в 179/236 (75,8%) случаях. Именно этот показатель рассматривался в качестве переменной отклика при построении 3 логистических регрессионных моделей, отражающих оценку предиктивной значимости факторов в различных временных точках (до инициации терапии, через 1 и 3 месяца после старта терапии). Также была построена обобщенная Модель с использованием всех возможных показателей (от дебюта сЮИА до 3 месяца терапии ГИБП).

По данным частных регрессионных Моделей с указанным исходом ассоциировали длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и ее изменение через 3 месяца терапии, а также показатели активности болезни по мнению врача по 100 мм ВАШ через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя по 100 мм ВАШ через 3 месяца терапии.

По данным обобщенной регрессионной Модели с достижением стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace ассоциировали изменение длительности утренней скованности через 1 месяц лечения и показатель

состояния здоровья по мнению пациента/родителя по 100 мм ВАШ через 3 месяца лечения (табл. 7).

Таблица 7. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace спустя 12 месяцев после инициации терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА (n=236): частные и обобщенная регрессионные модели

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	Sp, %	Se, %	Общая точность, %	AUC (95% ДИ)
Дебют заболевания и старт терапии					
Длительность утренней скованности при дебюте сЮИА	0,992 (0,986-0,998)	7,0	98,9	76,6	0,585 (0,485-0,686)
Через 1 месяц после начала терапии					
Показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) через 1 месяц	0,946 (0,922-0,970)	21,8	98,3	80,2	0,618 (0,519-0,718)
Через 3 месяца после начала терапии					
Изменение длительности утренней скованности*	1,005 (1,001-1,009)	18,2	97,2	81,5	0,697 (0,605-0,790)**
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ)	0,948 (0,923-0,973)				
Обобщенная регрессионная модель					
Изменение длительности утренней скованности через 1 месяц лечения	1,006 (1,001-1,010)	20,9	97,7	82,6	0,697 (0,606-0,789)
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) через 3 месяца лечения	0,949 (0,924 - 0,974)				

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, Sp – специфичность, Se – чувствительность, AUC – площадь под ROC кривой. * Изменение количественных показателей – это разница между значением показателя при старте терапии и значением показателя в указанный контрольный момент времени. ** При сравнении AUC для трехчастных регрессионных моделей значение AUC для модели 3 месяца лечения статистически значимо отличалось от аналогичных показателей, полученных в дебюте заболевания и на старте лечения p= 0,035, в других попарных сравнениях значимых различий не обнаружено.

Как видно из табл. 7, при оценке статуса пациента до инициации терапии тоцилизумабом, фактором, статистически значимо понижающим вероятность наступления ремиссии по критериям C.Wallace через 1 год терапии, является большая длительность утренней скованности в дебюте сЮИА. Сохранение высоких показателей активности болезни по мнению врача по ВАШ через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца терапии также снижают вероятность наступления данного исхода. В то же время, положительная динамика длительности утренней скованности в течение 3 месяцев лечения увеличивает шансы пациента достичь стадии неактивной болезни через год.

При оценке предиктивной значимости логистических регрессионных моделей можно отметить, что общая точность моделей растет по мере продолжения терапии и накопления клинических данных о ранних результатах лечения. Наивысшей точностью обладает обобщенная Модель – 82,6%. Максимальная точность была достигнута за счет увеличения специфичности с 7% для модели, построенной на стадии инициации терапии ГИБП, до 20,9% для обобщенной Модели.

Проведен анализ ROC-кривых для трех сопоставляемых моделей (рис. 15).

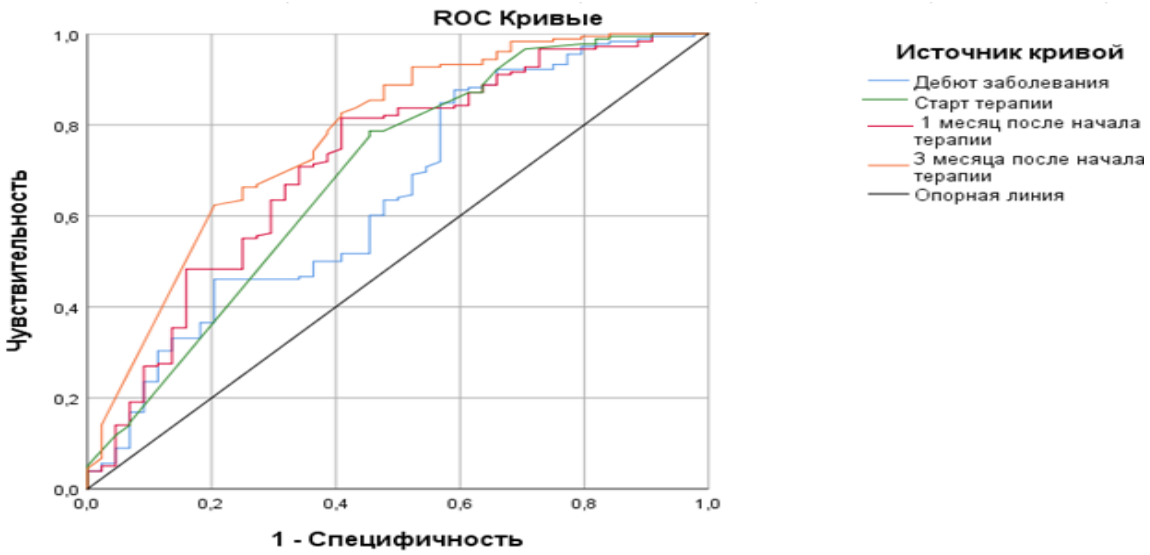


Рисунок 15. ROC-кривые наличия стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после начала лечения тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в различные сроки наблюдения

Можно отметить увеличение площади под кривой для каждой последующей модели. Максимальным показателем AUC характеризуется модель, построенная на третьем месяце терапии – 0,697 ±0,047 (ДИ95% [0,605-0,790], p<0,001). Статистически значимые различия при тестировании размеров площади под кривой с использованием критерия Бленда-Альтмана установлены для значения AUC для модели 3 месяца от аналогичных показателей, полученных на этапе инициации терапии ГИБП.

По данным обобщенной Модели положительная динамика длительности утренней скованности в течение 1 месяца лечения увеличивает вероятность, а сохранение высокого показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца лечения снижает вероятность достижения стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace через 1 год терапии тоцилизумабом. Данная модель обладает специфичностью для предсказывания отсутствия этого исхода, составляющей 20,9%. Чувствительность модели (правильное предсказание исхода) – 97,7%. Общее число корректных предсказаний составило 82,6%. На рис. 16 представлены результаты построения ROC-кривой для обобщенной Модели.

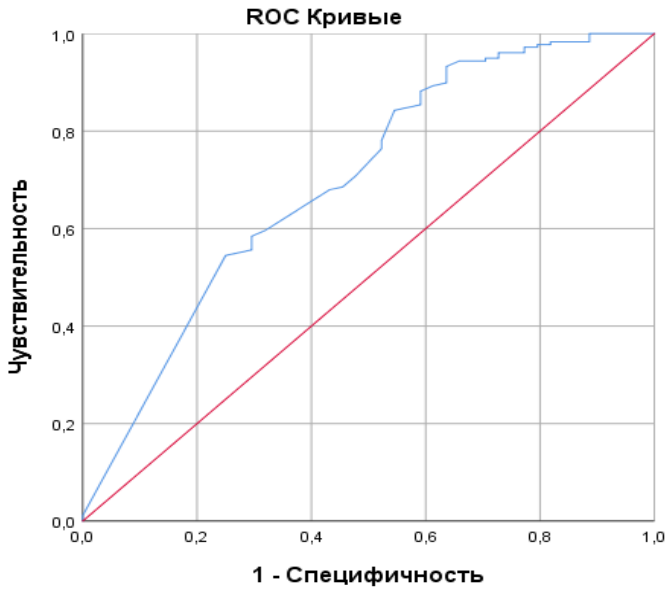


Рисунок 16. ROC-кривые наличия стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace спустя 1 год после начала лечения тоцилизумабом у пациентов с сЮИА с учетом всех возможных предикторов

Показатель AUC для этой модели составил 0,697±0,047 (ДИ 95% 0,606-0,789). Обобщенная Модель является статистически значимой (χ^2=39,799; p<0,001) и согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву p=0,482).

5.2. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом

На этом этапе исследования определялись пороговые значения для некоторых количественных предикторов в рамках однофакторного логистического регрессионного анализа. Пороговые значения определены для следующих прогностических факторов достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 1 год после начала лечения тоцилизумабом: длительность утренней скованности на момент дебюта сЮИА, показатель активности болезни по мнению врача по 100 мм ВАШ через 1 месяц терапии тоцилизумабом и изменение длительности утренней скованности через 3 месяца (табл. 8).

Таблица 8. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace спустя 12 мес после инициации терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА (n=236)

Предикторы	Пороговое значение	ОШ (95% ДИ)	Общая точность, %
Длительность утренней скованности при дебюте сЮИА	60 минут	0,455 (0,224-0,924)	75,8
Показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) через 1 месяц	10 баллов	0,281 (0,149-0,528)	76,1
Изменение длительности утренней скованности через 3 месяца	60 минут	0,513 (0,264-0,097)	79,1

Длительность утренней скованности на момент дебюта сЮИА менее 1 часа, показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) менее 10 баллов через 1 месяц и уменьшение длительности утренней скованности по крайней мере на 1 час через 3 месяца после начала терапии тоцилизумабом

увеличивают вероятность достижения стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace через 1 год наблюдения.

5.3. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом

Через 1 год от начала терапии тоцилизумабом стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 была констатирована в 170/236 (72%) случаях.

По данным частных регрессионных Моделей с указанным исходом ассоциировали длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и при инициации терапии тоцилизумабом, показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ через 1 месяц, а также число болезненных суставов и показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца терапии. По данным обобщенной регрессионной Модели с достижением стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 ассоциировали исходную длительность утренней скованности, число болезненных суставов и показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца терапии тоцилизумабом (табл. 9).

Как видно из табл. 9, при оценке статуса пациента до инициации терапии тоцилизумабом, факторами, снижающими вероятность наступления данного исхода, являются высокие показатели длительности утренней скованности в дебюте сЮИА и при старте терапии ГИБП. Как и для предыдущего исхода (стадия неактивной болезни по C.Wallace через 1 год терапии), сохранение высоких показателей активности болезни по мнению врача через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя через 3 месяца терапии снижают вероятность наступления стадии неактивной болезни по индексу JADAS71. Кроме того, наличие болезненных суставов через 3 месяца также оказывает негативное влияние.

При оценке предиктивной значимости логистических регрессионных моделей можно отметить, что общая точность моделей растет по мере продолжения терапии и накопления клинических данных о ранних результатах

лечения. Наивысшей точностью обладает обобщенная Модель – 79,9%. Максимальная точность была достигнута за счет увеличения специфичности с 15,2% для модели, построенной на стадии инициации терапии ГИБП, до 28,8% для обобщенной Модели.

Таблица 9. Предикторы достижения стадии неактивной болезни согласно индексу JADAS71 спустя 12 мес после инициации терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА (n=236): частные и обобщенная регрессионные модели

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	Sp, %	Se, %	Общая точность, %	AUC (95% ДИ)
Дебют заболевания и старт терапии					
Длительность утренней скованности в дебюте заболевания	0,993 (0,987-0,999)	15,2	97,0	74,0	0,599 (0,506-0,691)
Длительность утренней скованности при инициации терапии тоцилизумабом	0,996 (0,992-0,999)				
Через 1 месяца после начала терапии					
Показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) через 1 мес	0,949 (0,925-0,973)	18,8	98,2	76,3	0,629 (0,538-0,719)
Через 3 месяца после начала терапии					
Число болезненных суставов через 3 мес	0,721 (0,548-0,948)	24,5	95,9	78,8	0,695 (0,604-0,785)*
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) через 3 мес	0,963 (0,932-0,995)				
Обобщенная регрессионная модель					
Длительность утренней скованности при инициации терапии тоцилизумабом	0,995 (0,991-1,000)	28,8	95,8	79,9	0,709 (0,623-0,796)
Число болезненных суставов через 3 месяца	0,775 (0,585-1,026)				
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) через 3 месяца	0,960 (0,928-0,992)				

Примечание. * При сравнении AUC для трехчастных регрессионных моделей значение AUC для модели 3 месяца лечения статистически значимо отличалось от аналогичных показателей, полученных в дебюте заболевания и на старте лечения, p= 0,03.

Проведен анализ ROC-кривых для трех сопоставляемых моделей (рис. 17). Можно отметить увеличение площади под кривой для каждой последующей

модели. Максимальным показателем AUC характеризуется модель, построенная на третьем месяце терапии - 0,695±0,046 (ДИ95% [0,604-0,785], p<0,001). Статистически значимые различия при тестировании размеров площади под кривой с использованием критерия Бленда-Альтмана установлены для значения AUC для модели 3 месяца от аналогичных показателей, полученных на этапе инициации терапии ГИБП.

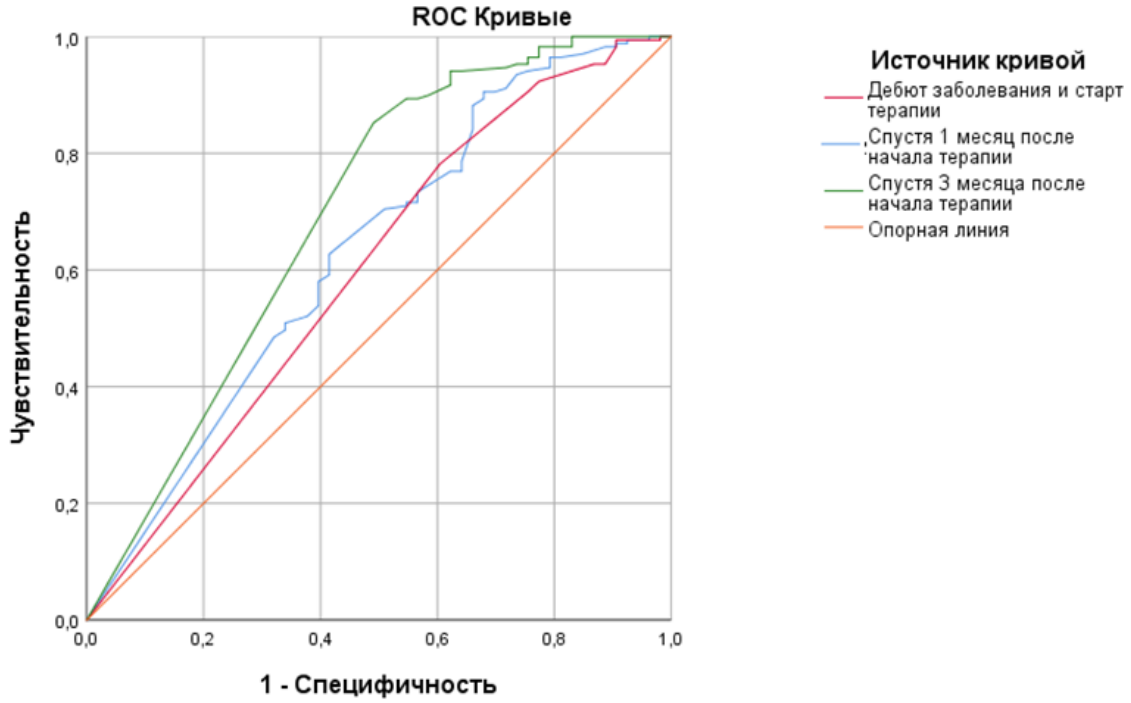


Рисунок 17. ROC-кривые наличия ремиссии по индексу JADAS71 спустя 1 год после начала лечения тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в различные сроки наблюдения

По данным обобщенной Модели большая длительность утренней скованности при инициации терапии тоцилизумабом, наличие болезненных суставов через 3 месяца терапии, более высокий балл показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца снижают вероятность достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год терапии тоцилизумабом. Данная модель обладает специфичностью для предсказывания отсутствия этого исхода, составляющей 28,8%. Чувствительность модели (правильное предсказание исхода) – 95,8%. Общее число корректных предсказаний составило 79,9%.

На рис. 18 представлены результаты построения ROC-кривой для обобщенной Модели. Показатель AUC для этой модели составил 0,709±0,044 (ДИ 95% [0,623-0,796]), что соответствует хорошему качеству прогностической модели (рисунок 18). Обобщенная Модель является статистически значимой (χ^2=37,243; p<0,001) и согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву p=0,454).

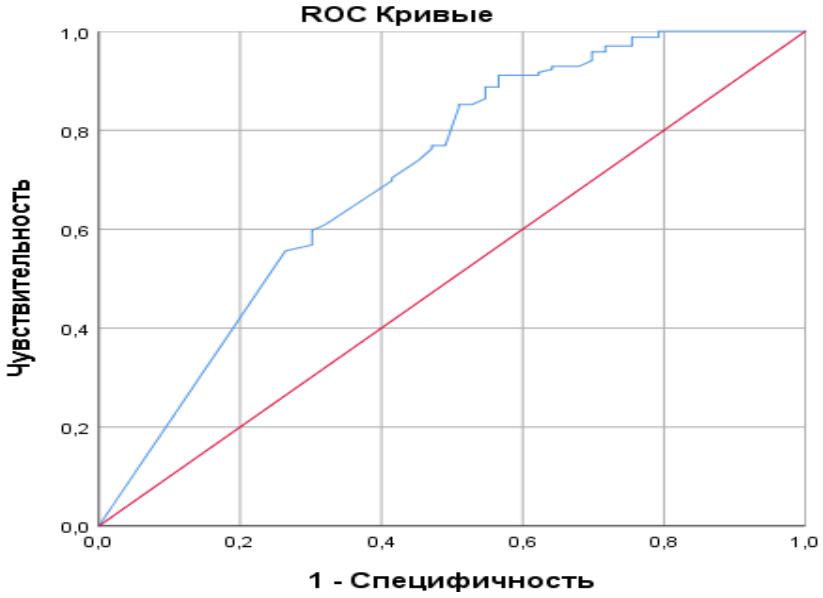


Рисунок 18. ROC-кривые наличия стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА с учетом всех возможных предикторов

5.4. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии тоцилизумабом

Методом однофакторного логистического регрессионного анализа определялись пороговые значения для следующих прогностических факторов достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год после начала лечения тоцилизумабом: длительности утренней скованности в дебюте сЮИА и на момент назначения ингибитора рецептора ИЛ-6, числа болезненных суставов через 3 месяца наблюдения (табл. 10).

Таблица 10. Пороговые значения количественных предикторов достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 спустя 12 мес после инициации терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА (n=236)

Предикторы	Пороговое значение	ОШ (95% ДИ)	Общая точность, %
Длительность утренней скованности в дебюте заболевания	60 минут	0,360 (0,181-0,714)	72,0
Длительность утренней скованности при инициации терапии тоцилизумабом	60 минут	0,519 (0,287-0,938)	72,0
Число болезненных суставов через 3 месяца	2 сустава	0,149 (0,066-0,336)	78,8

Результаты анализа показали, что вероятность достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 1 год терапии тоцилизумабом увеличивается при длительности утренней скованности менее 1 часа при дебюте сЮИА и при инициации терапии, наличии не более 2-х болезненных суставов через 3 месяца терапии тоцилизумабом.

5.5. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб

В группе пациентов, получавших тоцилизумаб, отмена препарата в связи с достижением ремиссии выполнена у 51/258 (19,8%) больного, из них у 19/51 (37%) была достигнута частичная безлекарственная ремиссия (пациенты, не получали ГИБП, но продолжали получать иммунодепрессант), в остальных случаях – полная безлекарственная ремиссия (пациентам были отмены все противоревматические препараты, включая системные ГКС и небиологические препараты).

По данным частных регрессионных Моделей с указанным исходом ассоциировали длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом, отсутствие их применения на момент и после назначения ГИБП, исходное значение показателя СОЭ и его снижение через 3 месяца терапии (табл. 11).

Таблица 11. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА (n=236): частные и обобщенная регрессионные модели

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	Sp, %	Se, %	Общая точность, %	AUC (95% ДИ)
Дебют заболевания и старт терапии					
Длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом	0,982 (0,966-0,997)	100,0	6,1	80,5	0,666 (0,584-0,748)
Терапия системными ГКС при инициации терапии тоцилизумабом	0,431 (0,218-0,850)				
СОЭ при инициации терапии тоцилизумабом	1,015 (1,001-1,030)				
Через 1 месяц после начала терапии					
Терапия системными ГКС после инициации терапии тоцилизумабом	0,435 (0,204-0,926)	100,0	0,0	78,5	0,703 (0,623-0,782)
Длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом	0,982 (0,967-0,997)				
Через 3 месяца после начала терапии					
Длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом	0,977 (0,961-0,992)	100,0	2,1	78,9	0,686 (0,605-0,767)*
Изменение значения СОЭ через 3 месяца	1,019 (1,005-1,034)				
Обобщенная регрессионная модель					
Абсолютное количество лимфоцитов в крови в дебюте заболевания	0,735 (0,548-0,986)	96,0	21,3	80,0	0,748 (0,673-0,822)
Терапия системными ГКС при инициации терапии тоцилизумабом	0,301 (0,145-0,623)				
Достижение 50%-го улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц	3,36 (2,04-8,38)				
Изменение значения СОЭ через 3 месяца	1,022 (1,006-1,037)				
Число суставов с ограничением функции через 3 месяца	0,710 (0,523-0,964)				

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: * При сравнении AUC для трехчастных регрессионных моделей значение AUC для модели 3 месяца лечения статистически значимо отличалось от аналогичных показателей, полученных в дебюте заболевания и на старте лечения, p= 0,03.

В обобщенную регрессионную модель были включены следующие показатели: абсолютное количество лимфоцитов в крови в дебюте заболевания, терапия системными ГКС при инициации терапии тоцилизумабом, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц, а также снижение показателя СОЭ к 3 месяцу и число суставов с ограничением функции через 3 месяца применения ГИБП. Как видно из табл.11, при оценке статуса пациента до инициации терапии тоцилизумабом, факторами, снижающими вероятность наступления данного исхода, являются более длительный прием системных ГКС до и факт их применения при назначении ГИБП. Более высокий показатель СОЭ при инициации терапии тоцилизумабом и положительная динамика показателя СОЭ через 3 месяца терапии повышают вероятность достижения безлекарственной ремиссии.

Максимальная прогностическая точность была отмечена для частной регрессионной модели, построенной на основании данных, зарегистрированных при инициации терапии тоцилизумабом (80,5%). Проведен анализ ROC-кривых для трех сопоставляемых моделей (рис. 19). Можно отметить увеличение площади под кривой для каждой последующей модели.

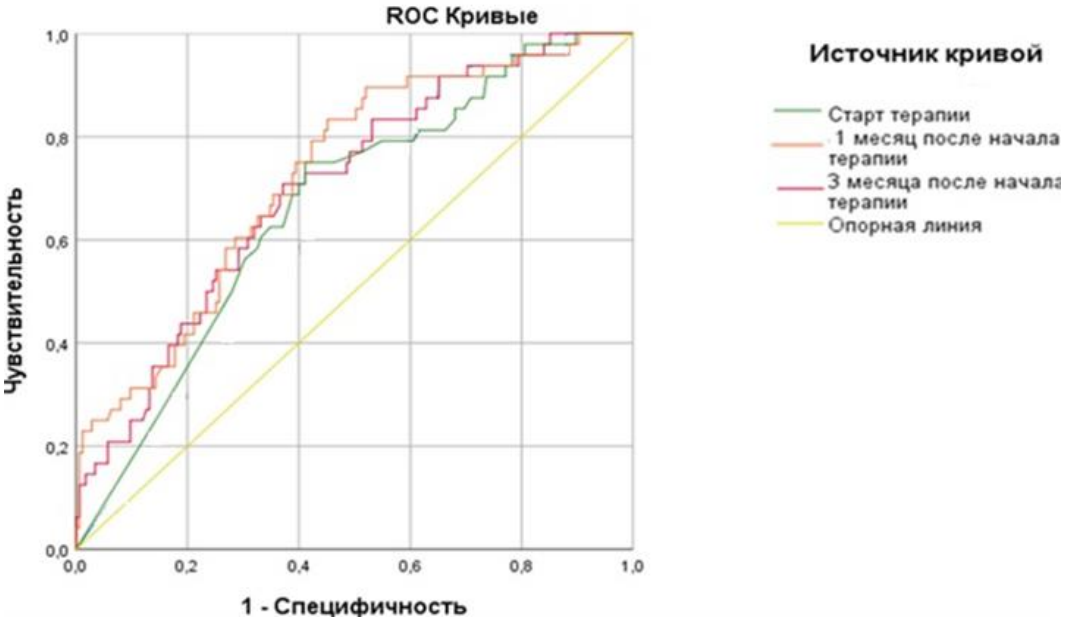


Рисунок 19. ROC-кривые достижения безлекарственной ремиссии при терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в различные сроки наблюдения

Максимальный показатель AUC был получен для модели, построенной на основании данных первого месяца лечения, 0,703±0,041 (ДИ95% [0,6423-0,782]). Статистически значимые различия при тестировании размеров площади под кривой с использованием критерия Бленда-Альтмана установлены для значения AUC для модели 3 месяца от аналогичных показателей, полученных на этапе инициации терапии ГИБП.

По данным обобщенной Модели к факторам, снижающим вероятность достижения безлекарственной ремиссии, относятся более высокие значения абсолютного количества лимфоцитов в крови в дебюте заболевания, факт терапии системными ГКС при инициации терапии тоцилизумабом, большее число суставов с ограничением функции через 3 месяца терапии. Достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяцу терапии и положительная динамика показателя СОЭ к 3 месяцу – факторы, которые повышают вероятность достижения безлекарственной ремиссии. Данная модель обладает высокой специфичностью для предсказывания отсутствия этого исхода - 96,0%. Чувствительность модели (правильное предсказание исхода) невысокая - 21,3%. Общее число корректных предсказаний составило 80,0%. На рис. 20 представлены результаты построения ROC-кривой для обобщенной Модели.

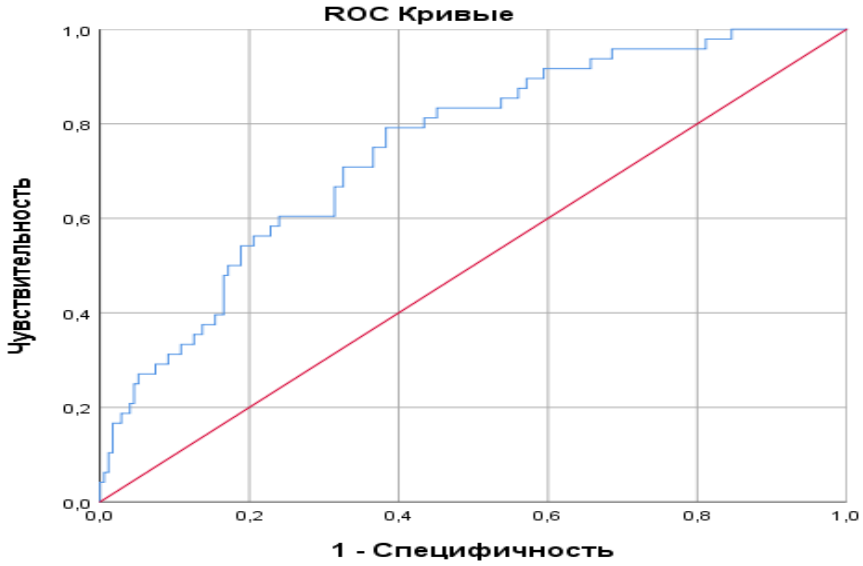


Рисунок 20. ROC-кривые достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, получивших тоцилизумаб, с учетом всех возможных предикторов

Показатель AUC для этой модели составил 0,748±0,038 (ДИ 95% 0,673-0,822), что соответствует хорошему качеству прогностической модели. Обобщенная Модель является статистически значимой (χ^2=35,639; p<0,001) и согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву p=0,565).

5.6. Пороговые значения количественных предикторов достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб

Методом однофакторного логистического регрессионного анализа определялись пороговые значения для следующих прогностических факторов достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, получавших тоцилизумаб: показатель СОЭ при инициации терапии тоцилизумабом и его изменение через 3 месяца, число суставов с ограничением функции через 3 месяца терапии (табл. 12).

Результаты анализа показали, что вероятность достижения безлекарственной ремиссии увеличивается при значении показателя СОЭ при инициации терапии ГИБП более 33 мм/ч, его изменение более чем на 40 мм/ч и число суставов с ограничением функции менее 2 через 3 месяца наблюдения.

Таблица 12. Пороговые значения количественных предикторов достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, получивших тоцилизумаб (n=236)

Предикторы	Пороговое значение	ОШ (95% ДИ)	Общая точность, %
СОЭ при инициации терапии тоцилизумабом	33 мм/ч	2,47 (1,002-6,179)	79,2
Изменение значения СОЭ через 3 месяца	на 40 мм/ч	1,863 (1,001-3,626)	78,3
Число суставов с ограничением функции через 3 месяца	2 сустава	0,263 (0,077-0,897)	78,8

5.7. Предикторы достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 через 1 год после инициации терапии канакинумабом

Через 12 месяцев от начала лечения канакинумабом стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace была достигнута у 58/73 (79,45%), по индексу JADAS71 – у 58/73 (79,45%) больных. Для построения многофакторной модели учитывали случаи наступления комбинированной конечной точки – достижение стадии неактивной болезни одновременно по критериям C. Wallace и по индексу JADAS71, которая была зафиксирована у 58/73 пациентов (79%). Использование для построения модели комбинированной конечной точки было обусловлено тем, что оценки наступления обоих исходов полностью совпали между собой.

С указанным комбинированным исходом по данным частных регрессионных Моделей ассоциировали длительность утренней скованности при инициации терапии канакинумабом, число ГИБП, использованных пациентами ранее для терапии сЮИА, достижение 30% улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц и число суставов с ограничением функции через 3 месяца после инициации терапии канакинумабом. Прогностическая точность частных регрессионных моделей была сопоставима. Обобщенная регрессионная Модель, при использовании всех возможных предполагаемых предикторов стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace и по индексу JADAS71 спустя 12 месяцев после начала лечения канакинумабом пациентов с сЮИА оказывается идентичной модели, построенной на основании данных 3-го месяца лечения (табл. 13).

При анализе предикторов на этапе инициации терапии (на основании данных, относящихся к стадии дебюта заболевания, данных лекарственного анамнеза и клинико-лабораторных данных при инициации терапии) была подтверждена прогностическая значимость одного фактора. Большая длительность утренней скованности при инициации терапии канакинумабом снижает вероятность достижения стадии неактивной болезни через 1 год после начала лечения. Так же статистическая значимость подтверждена для двух

предикторов, включенных в логистическую регрессионную модель, отражающую клинико-лабораторные характеристики пациентов через 1 месяц терапии. Большее число ранее применяемых ГИБП снижает вероятность достижения комбинированного исхода, в то же время достижение 30%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии статистически значимо повышает вероятность достижения данного исхода. При оценке предикторов через 3 месяца терапии статистическая значимость подтверждена для единственного показателя: наличие у пациента суставов с ограничением функции к 3 месяцу лечения канакинумабом снижает вероятность достижения стадии неактивной болезни к году терапии.

Таблица 13. Предикторы достижения стадии неактивной болезни согласно критериям C. Wallace и индексу JADAS71 спустя 12 мес после инициации терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА (n=73): частные и обобщенная регрессионные модели

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	Sp, %	Se, %	Общая точность, %	AUC (95% ДИ)
Дебют заболевания и старт терапии					
Длительность утренней скованности при инициации терапии ГИБП	0,991 (0,983-1,000)	6,7	100,0	80,8	0,647 (0,490-0,804)
Через 1 месяц после начала терапии					
Число ГИБП в анамнезе	0,470 (0,228-0,970)	20,0	96,6	82,8	0,613 (0,442-0,783)
Достижение 30%-го улучшения по критериям АКРпеди через 1 месяц	13,53 (0,86-212,90)				
Через 3 месяца после начала терапии					
Число суставов с ограничением функции через 3 месяца	0,758 (0,642-0,895)	30,8	96,6	84,5	0,627 (0,444-0,810)
Обобщенная регрессионная модель					
Число суставов с ограничением функции через 3 месяца	0,758 (0,642-0,895)	30,8	96,6	84,5	0,627 (0,444-0,810)

Отметим, что общая точность Моделей растет по мере продолжения терапии и накопления клинических данных о ранних результатах лечения. Одинаковой наибольшей точностью обладают Модель, построенная с учетом

данных 3 месяца терапии, и обобщенная Модель – 84,5%. Максимальная точность была достигнута за счет увеличения специфичности с 6,7% для модели, построенной на стадии инициации терапии ГИБП, до 30,8% для обобщенной Модели и Модели 3 месяца терапии.

Проведен анализ ROC-кривых для трех сопоставляемых моделей (рис. 21). Можно отметить увеличение площади под кривой для каждой последующей модели. Максимальным показателем AUC характеризуется модель, построенная при инициации терапии – 0,647±0,080 (ДИ95% [0,490-0,804]). Статистически значимых различий при тестировании размеров площади под кривой с использованием критерия Бленда-Альтмана для частных моделей не установлено, что, по-видимому, указывает на необходимость увеличения объема выборки при исследовании предикторов ответа на терапию канакинумабом.

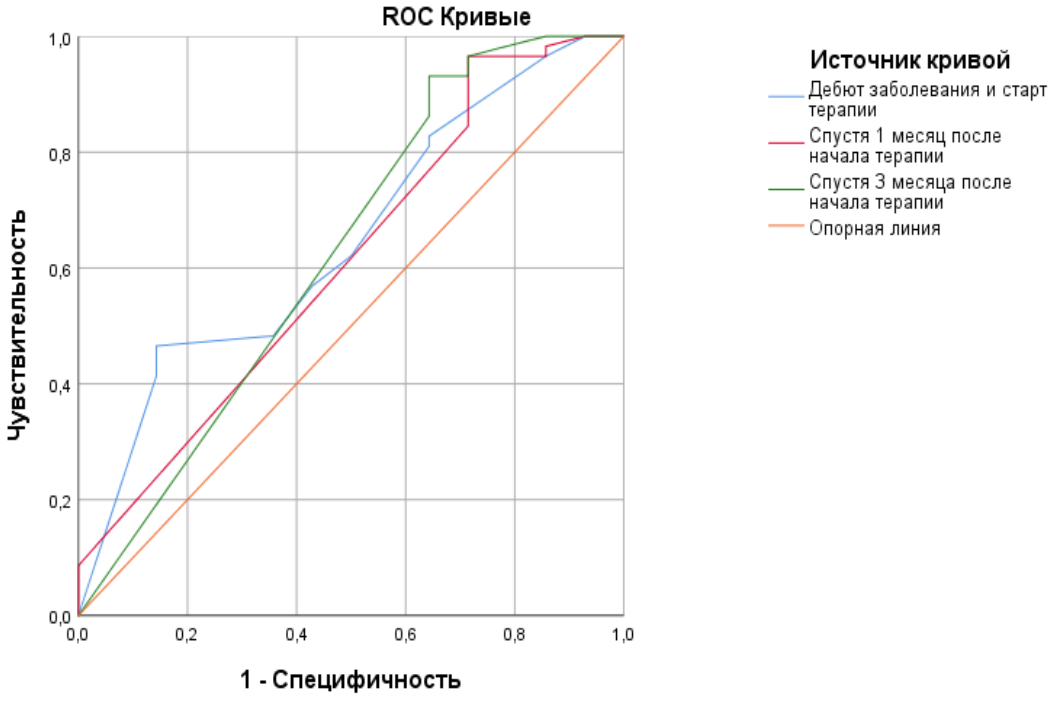


Рисунок 21. ROC-кривые наличия стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 спустя 1 год после начала лечения канакинумабом у пациентов с сЮИА в различные сроки наблюдения

Обобщенная регрессионная модель, построенная с учетом всех возможных предполагаемых предикторов, оказалась идентичной модели, построенной на

основании данных 3-го месяца лечения. Данная модель обладает специфичностью для предсказывания отсутствия этого исхода, составляющей 30,8%. Чувствительность модели (правильное предсказание исхода) высокая – 96,6%. Общее число корректных предсказаний составило 84,5%. На рис. 22 представлены результаты построения ROC-кривой для обобщенной Модели. Показатель AUC для этой модели составил 0,627±0,093 (ДИ 95% 0,444-0,810), что соответствует среднему качеству прогностической модели. Обобщенная Модель является статистически значимой (χ^2=8,316; p=0,004) и согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву p=0,651).

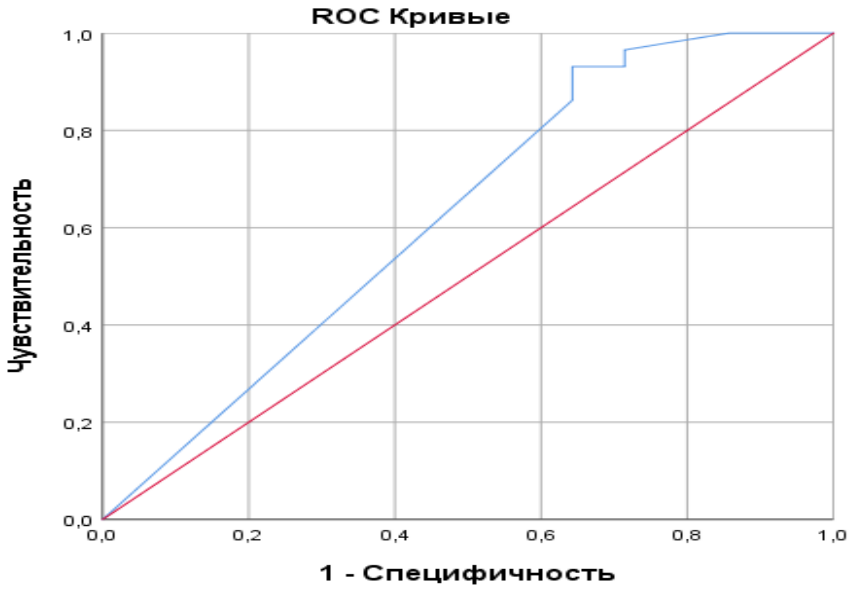


Рисунок 22. ROC-кривые наличия стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 1 год после начала лечения канакинумабом у пациентов с сЮИА

Возможными факторами, которые при пошаговом алгоритме включались в итоговую модель, но при этом она становилась статистически не значимой, являлись: пол пациента, наличие системных проявлений сЮИА (лихорадка или сыпь), концентрация гемоглобина крови в дебюте и при инициации терапии канакинумабом, абсолютное число лимфоцитов при инициации терапии, концентрация С-реактивного белка при инициации, факт достижения 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 3 месяца терапии. Оценка

данных факторов может быть продолжена при увеличении числа пациентов в данной группе.

5.8. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших терапию канакинумабом

В нашем исследовании зафиксировано 10 попыток (13,7% пациентов) отмены канакинумаба на фоне ремиссии заболевания. У 6/10 пациентов была достигнута частичная безлекарственная ремиссия (пациенты, не получали ГИБП, но продолжали получать иммунодепрессант), у 4/10 – полная безлекарственная ремиссия (пациентам были отмены все противоревматические препараты, включая системные ГКС и БМАП).

С достижением безлекарственной ремиссии ассоциировали неприменение тоцилизумаба в анамнезе, число суставов с активным артритом и состояние здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) при инициации терапии канакинумабом, отсутствие лимфаденопатии и изменение индекса JADAS71 через 1 месяц, изменение числа суставов с активным артритом через 1 и 3 месяца, а также изменение оценки состояния здоровья пациентом/родителем через 3 месяца терапии канакинумабом. Прогностическая точность частных регрессионных моделей была сопоставима. В обобщенную регрессионную модель были включены следующие показатели: применение тоцилизумаба в анамнезе, состояние здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) при инициации терапии канакинумабом и изменение числа суставов с активным артритом через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом (табл. 14).

При оценке статистически значимых предикторов безлекарственной ремиссии на этапе инициации терапии в Модель были включены 3 фактора. К факторам, снижающим вероятность достижения безлекарственной ремиссии, относятся факт применения тоцилизумаба в анамнезе, наличие большего числа суставов с активным артритом при инициации терапии канакинумабом, более высокий балл показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ при инициации терапии канакинумабом.

Таблица 14. Предикторы достижения безлекарственной ремиссии на фоне терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА (n=73): частные и обобщенная регрессионные модели

Предикторы	**ОШ (95% ДИ)**	**Sp, %**	**Se, %**	**Общая точность, %**	**AUC (95% ДИ)**
Дебют заболевания и старт терапии					
Применение тоцилизумаба в анамнезе	0,046 (0,005-0,452)	100	6,1	80,5	0,835 (0,706-0,965)
Число суставов с активным артритом при инициации терапии канакинумабом	0,759 (0,608-0,947)				
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) при инициации терапии канакинумабом	0,932 (0,883-0,984)				
Через 1 месяц после начала терапии					
Лимфаденопатия через 1 месяц	0,014 (0,001-0,780)	100	0,0	78,5	0,898 (0,796-1,000)
Применение тоцилизумаба в анамнезе	0,010 (0,001-0,617)				
Изменение JADAS71 через 1 месяц	1,645 (1,125-2,404)				
Изменение числа суставов с активным артритом через 1 месяц	2,72 (1,30-5,69)				
Через 3 месяца после начала терапии					
Применение тоцилизумаба в анамнезе	0,048 (0,005-0,4730	100	2,1	78,9	0,827 (0,698-0,957)
Изменение числа суставов с активным артритом через 3 месяца	1,273 (1,043-1,553)				
Изменение оценки состояния здоровья пациента (оценка пациентом/родителем по 100 мм ВАШ) через 3 месяца	1,059 (1,007-1,114)				
Обобщенная регрессионная модель					
Применение тоцилизумаба в анамнезе	0,025 (0,001-0,426)	98,4	33,3	90,0	0,868 (0,761-0,975)
Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) при инициации терапии канакинумабом	0,920 (0,862-0,983)				
Изменение числа суставов с активным артритом через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом	1,508 (1,074-2,119)				

В следующую Модель, отражающую предиктивную значимость факторов, оцениваемых через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом, включены следующие показатели: факт применения тоцилизумаба в анамнезе и наличие лимфаденопатии через 1 месяц (оба фактора снижают вероятность исхода); положительная динамика индекса JADAS71 через 1 месяц и уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц (оба фактора повышают вероятность исхода). При оценке предикторов через 3 месяца терапии фактором, снижающим вероятность исхода, является факт применения тоцилизумаба в анамнезе, а факторами, повышающими вероятность – уменьшение числа суставов с активным артритом и положительная динамика показателя состояния здоровья пациента по мнению пациента/родителя по ВАШ через 3 месяца.

Общая точность прогнозирования безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА при терапии канакинумабом была максимальной для модели, построенной на основании данных при инициации терапии – 80,5% (табл. 14). При этом имела место 100% специфичность предсказания отсутствия ремиссии, а чувствительность предсказания наличия ремиссии находилась на уровне 6,1%.

По данным анализа ROC-кривых прогностических моделей безлекарственной ремиссии максимальным показатель AUC был получен для модели, построенной на основании данных 1-го месяца от начала терапии – 0,868±0,054 (ДИ95% [0,796-1,000). Результаты построения ROC-кривых представлены на рис. 23. Значения показателей AUC при инициации терапии, через 1 и 3 месяца после старта терапии не имели друг относительно друга статистически значимых различий при тестировании размеров площади под кривой с использованием критерия Бленда-Альтмана.

По данным обобщенной Модели к факторам, снижающим вероятность достижения ремиссии без ГИБП, относятся факт применения тоцилизумаба в анамнезе, более высокий балл состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по 100 мм ВАШ) при инициации терапии. Положительная динамика числа суставов с активным артритом через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом является фактором, повышающим вероятность достижения

безлекарственной ремиссии. Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву p=0,860) и статистически значимой (χ^2=21,778; p<0,001).

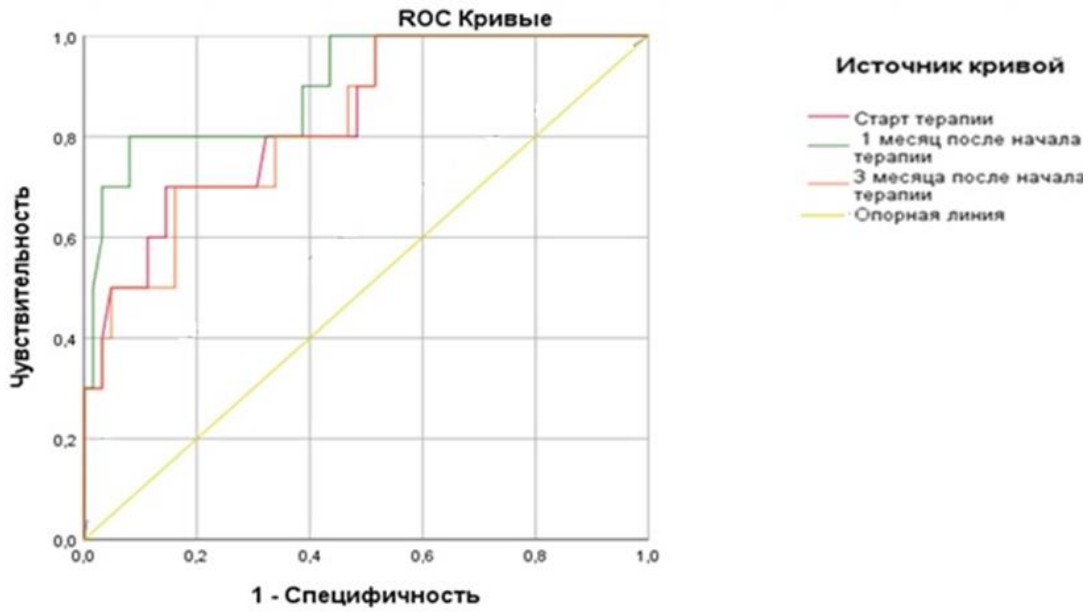


Рисунок 23. ROC-кривые достижения ремиссии без ГИБП при терапии канакинумабом у пациентов с сЮИА в различные сроки наблюдения

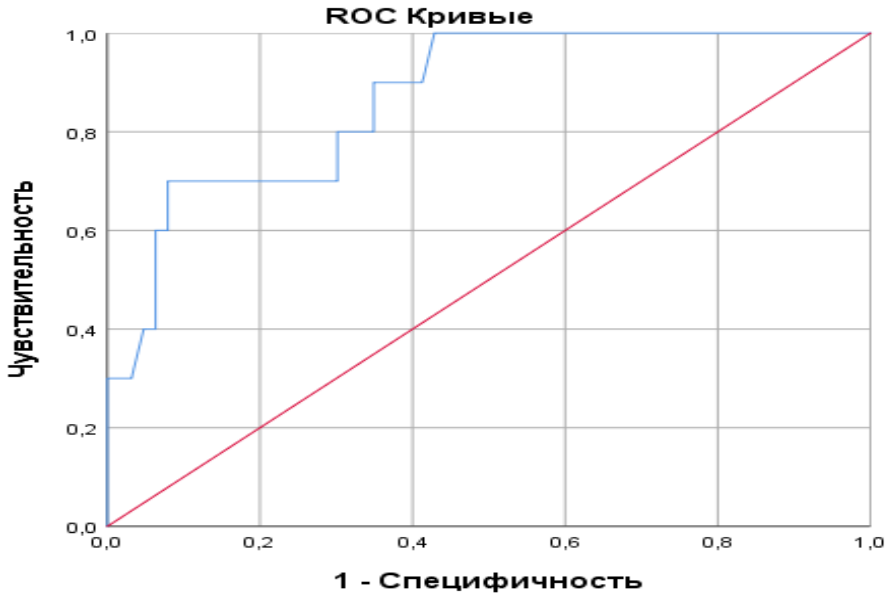


Рисунок 24. ROC-кривые достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, получавших канакинумаб, с учетом всех возможных предикторов

Обобщенная Модель обладает высокой специфичностью для предсказывания отсутствия этого исхода, составляющей 98,4%. Чувствительность модели (правильное предсказание исхода) средняя и составляет 33,3%. Общее число корректных предсказаний составило 90,0%. На рис. 24 представлены результаты построения ROC-кривой для обобщенной Модели. Показатель AUC для этой модели составил 0,868 ±0,055 (ДИ 95% 0,761-0,975), что указывает на очень хорошее качество прогностической модели.

5.9. Резюме основного результата исследования

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

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

3. Доказано, что предикторы достижения стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 через 12 месяцев лечения канакинумабом включают длительность утренней скованности на момент начала терапии, число ГИБП, использованных пациентами ранее для

лечения сЮИА, достижение 30%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц и число суставов с ограничением функции через 3 месяца наблюдения.

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

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

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГИБП ПАЦИЕНТОВ С СЮИА С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

На данном этапе работы была поставлена задача разработать алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа на биологическую терапию.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами и «ранними» предикторами достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace через 12 месяцев терапии тоцилизумабом являются:

- длительность утренней скованности в дебюте сЮИА менее 60 минут;
- изменение длительности утренней скованности через 1 месяц терапии;
- показатель активности болезни по мнению врача (по 100 мм ВАШ) менее 10 мм через 1 месяц;
- изменение длительности утренней скованности по крайней мере на 60 минут через 3 месяца терапии;
- показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами и «ранними» предикторами достижения стадии неактивной болезни по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом являются:

- длительность утренней скованности менее 60 минут в дебюте сЮИА;
- длительность утренней скованности на момент инициации терапии тоцилизумабом;
- оценка активности болезни (по ВАШ) врачом через 1 месяц терапии;
- число болезненных суставов менее 2 через 3 месяца терапии;
- оценка состояния здоровья (по ВАШ) пациентом/родителем через 3 месяца.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами и «ранними» предикторами достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии канакинумабом являются:

– длительность утренней скованности на момент инициации терапии канакинумабом;

– число (разных) ГИБП, использованных пациентами ранее для терапии сЮИА;

– достижение 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии канакинумабом;

– число суставов с ограничением функции через 3 месяца терапии.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших тоцилизумаб, являются:

– абсолютное число лимфоцитов в крови в дебюте сЮИА;

– длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом;

– факт применения системных ГКС на момент инициации терапии;

– значение показателя СОЭ более 33 мм/час на момент инициации терапии;

– факт применения системных ГКС через 1 месяц после инициации терапии тоцилизумабом;

– достижение 50%-го улучшения по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии;

– снижение значения показателя СОЭ более чем на 40 мм/час к 3 месяцу терапии;

– число суставов с ограничением функции менее 2 через 3 месяца терапии.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами достижения безлекарственной ремиссии у пациентов, получавших канакинумаб, являются:

– факт применения тоцилизумаба в анамнезе;

– число суставов с активным артритом на момент инициации терапии канакинумабом;

– показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) на момент инициации терапии;

– отсутствие лимфаденопатии через 1 месяц после инициации терапии канакинумабом;

– изменение индекса JADAS71 через 1 месяц;

– изменение числа суставов с активным артритом через 1 месяц;

– изменение числа суставов с активным артритом через 3 месяца;

– изменение показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) пациентом/родителем через 3 месяца.

Учитывая полученные данные, мы разработали алгоритм персонализированного лечения ГИБП пациентов с сЮИА (рис. 25).

Раннее назначение ГИБП позволяет быстро купировать системные проявления сЮИА, снизить активность суставного синдрома и достичь стадии неактивной болезни по критерию C.Wallace и индексу JADAS71. Выбор ГИБП у «биологически наивного» пациента не зависит от наличия или отсутствия суставного синдрома, возможно назначение ГИБП с различным механизмом действия.

Пациентам с сЮИА после установления диагноза рекомендовано назначение тоцилизумаба или канакинумаба. Через 3 месяца необходимо провести оценку активности болезни и эффективности терапии. При купировании системных проявлений заболевания и суставного синдрома рекомендовано продолжить терапию выбранным ГИБП. При сохранении активности сЮИА необходимо оценить, что превалирует в клинической картине: суставной синдром или системные проявления. Если у пациента превалирует суставной синдром, то необходимо рекомендовать дополнительное назначение препаратов из группы БМАП с последующей оценкой эффективности через 3 месяца. Если у пациента активность заболевания обусловлена системными проявлениями заболевания

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

После выбора препарата необходима оценка активности заболевания по педиатрическим критериям АКР, определение показателей активности болезни по мнению врача (по ВАШ), состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ), числа суставов с болью и ограничением функции, длительности утренней скованности и подсчет разницы между полученными данными и исходными. Через 1 и 3 месяца лечения, в зависимости от полученных данных, в соответствии с алгоритмом рекомендовано определить дальнейшую тактику терапии: продолжение лечение назначенным ГИБП или решение вопроса о коррекции терапии («переключение» на другой ГИБП или назначение сопутствующей терапии), (рис. 26).

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

Если пациенту был назначен канакинумаб, то через 1 месяц необходимо определить процент улучшения по педиатрическим критериям АКР. Если достигнуто по крайней мере 30% улучшение, то рекомендовано продолжить

терапию канакинумабом. Если нет, то целесообразно рассмотреть вопрос о «переключении» на другой ГИБП.

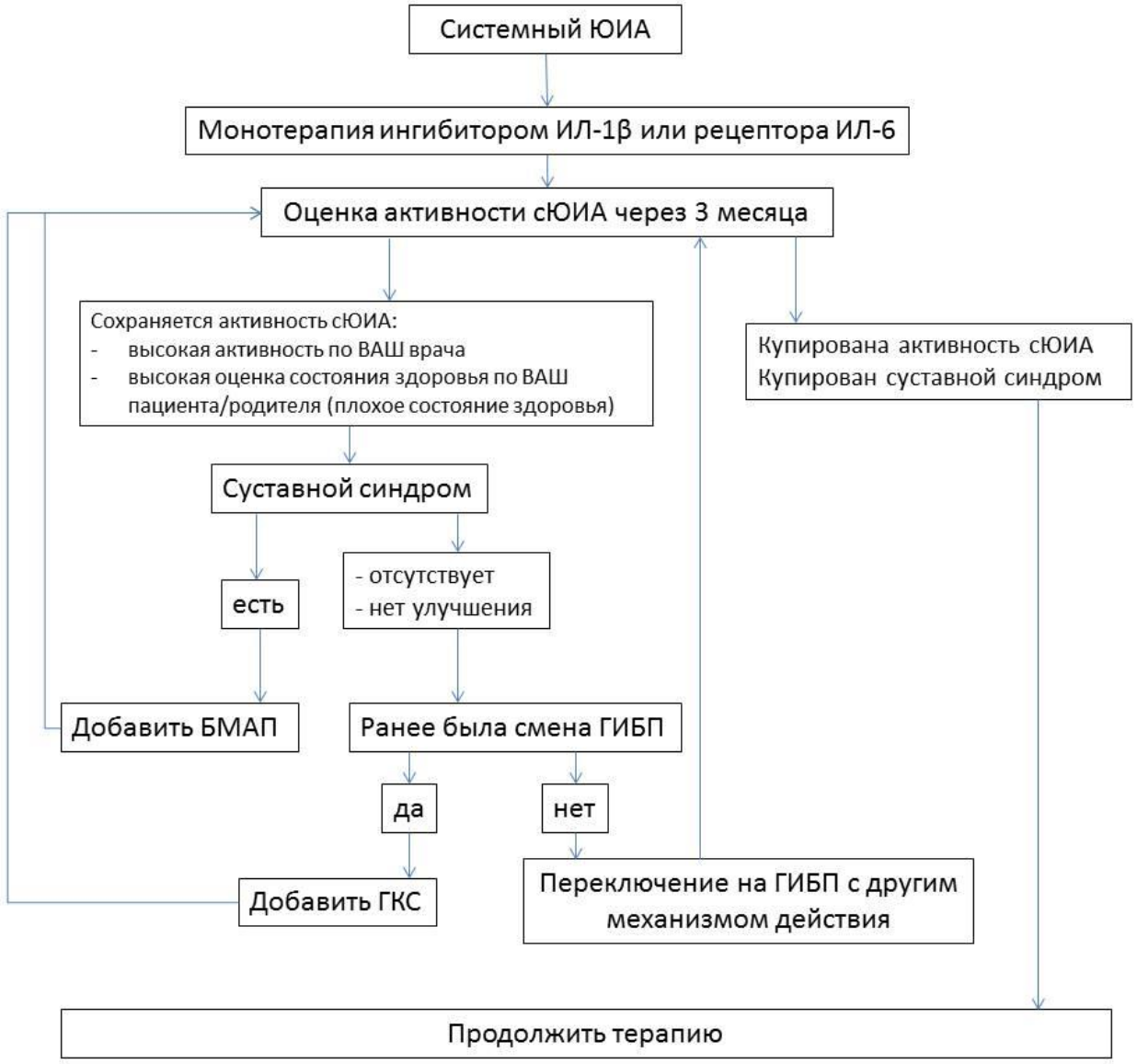


Рисунок 25. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа на биологическую терапию



Рисунок 26. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия пациентов с сЮИА с учетом «ранних» предикторов развития стадии неактивной болезни через 1 год терапии

Примечание: КАН – канакинумаб, ТОЦ – тоцилизумаб.

Через 3 месяца терапии тоцилизумабом или канакинумабом необходимо оценить характеристики суставного синдрома. При уменьшении длительности утренней скованности и числа суставов с нарушением функции, рекомендовано продолжить терапию выбранным ГИБП. Если у пациента не отмечено

положительной динамики этих показателей в течение 3 месяцев, то рекомендовано рассмотреть вопрос о коррекции сопутствующей терапии или «переключении» на другой ГИБП.

После достижения пациентом стадии неактивной болезни сЮИА рекомендовано продолжать терапию ГИБП. Если пациенту назначались системные ГКС, то после достижения стадии неактивной болезни рекомендовано рассмотреть вопрос об отмене или снижении дозы ГКС.

Для прогнозирования возможности достижения безлекарственной ремиссии после развития стадии неактивной болезни рекомендовано провести комплексную оценку клинико-анамнестических данных пациента и сведений о ранней эффективности применяемого ГИБП (рис. 27).

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

Если пациент получает канакинумаб, необходимо оценить «биологический анамнез пациента», активность суставного синдрома при инициации терапии и через 1 месяц, показатели индекса JADAS71 через 1 месяц и состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) через 3 месяца. Возможность отмены канакинумаба при длительном сохранении ремиссии рекомендовано рассмотреть у пациентов, которые ранее не получали тоцилизумаб, при инициации терапии

канакинумабом у них была низкая активность суставного синдрома, через 1 месяц наблюдения отмечалась положительная динамика значения индекса JADAS71 и числа суставов с активным артритом, через 3 месяца не было высокого балла показателя состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ). В противном случае полная отмена канакинумаба не рекомендована.

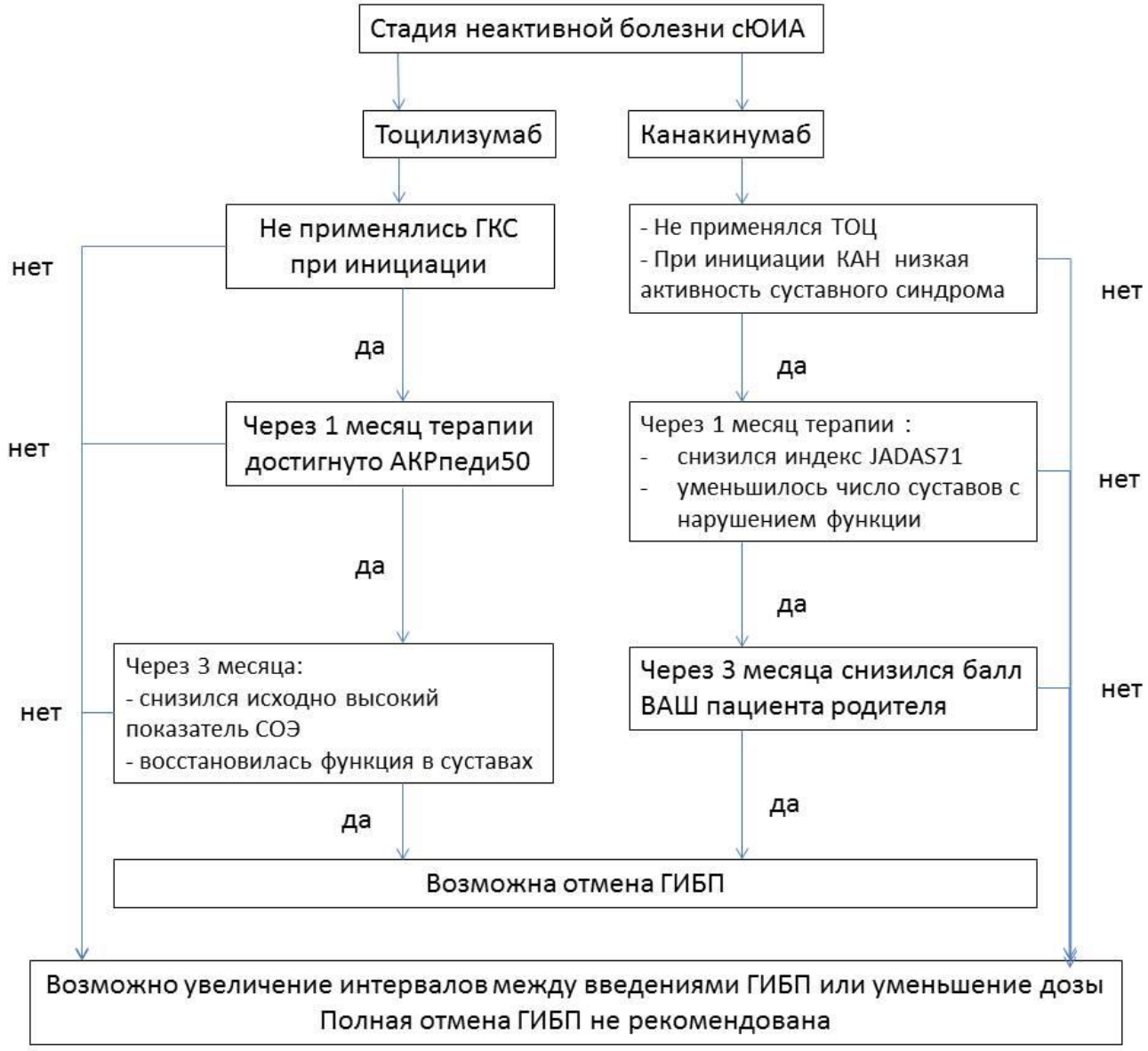


Рисунок 27. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия пациентов с сЮИА с учетом предикторов достижения безлекарственной ремиссии

Примечание: КАН – канакинумаб, ТОЦ – тоцилизумаб.

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1.

Пациент А., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 1,5 лет, страдает сЮИА – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – по МКБ-10, код М08.2) в течение 2,5 лет.

Ребенок от 2 беременности, от 2 срочных естественных родов. Масса тела при рождении составила 3150 г, длина тела – 51 см. Ранний неонатальный анамнез не отягощен. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания: ОРИ 2-3 раза в год. Наследственность по ревматически заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в марте 2019 года в возрасте 2 лет 9 месяцев. У ребенка отмечались фебрильная лихорадка до 39°С, которая сохранялась в течение 2-х недель, нестойкая эритематозная сыпь на теле, жалобы на боли в левом тазобедренном суставе, нарушение походки. Мальчик был обследован в стационаре по месту жительства, установлен диагноз «Реактивная артропатия». Получал НПВП, антибактериальные препараты. Через 2 месяца, в июле 2019 года у ребенка отмечено прогрессирование суставного синдрома – вовлечение в процесс правого коленного, левого лучезапястного суставов, шейного отдела позвоночника, с августа 2019 г. вновь появилась фебрильная лихорадка, эритематозная сыпь. При госпитализации выявлена анемия (гемоглобин – 76 г/л), тромбоцитоз до 687 тыс./мкл, повышение концентрации С-реактивного белка до 146 мг/л. В стационаре проведено исключение онкологических и онкогематологических заболеваний. По данным морфологического исследования пунктата красного костного мозга выявлены единичные макрофаги с проявлениями гемофагоцитоза. Ребенку установлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом», проведена терапия мега-дозами системных ГКС, назначены системные ГКС в пероральной форме, инициирована патогенетическая терапия метотрексатом и циклоспорином. На

фоне терапии суставной синдром прогрессировал, рецидивировали системные проявления заболевания, сохранялись повышенные лабораторные показатели активности болезни. С целью подбора адекватной терапии ребенок направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с августа 2020 года. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет выраженной функциональной недостаточности в пораженных суставах. У мальчика отмечалась лихорадка, припухлость правого лучезапястного, правого коленного, левого голеностопного суставов, мелких суставов стоп, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, ограничение разведения в левом тазобедренном суставе (рис. 25а, 26а, 27а, 28а, 29а). У ребенка сформировалась разгибательная контрактура в левом локтевом суставе. Энтезопатий не выявлено. Утренняя скованность сохранялась в течение 3 часов. Показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по 100 мм ВАШ составил 72 балла. Объективно отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов (подмышечных, паховых, шейных) и размеров печени до +3 см по сравнению с возрастной нормой. В анализах крови выявлены анемия (гемоглобин – 92 г/л), ускорение СОЭ до 38 мм/ч (норма – до 20 мм/ч), повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 84 мг/л (норма – до 5 мг/л), Д-димера до 1,51 мкг/мл (норма – 0,09-0,53) и фибриногена до 5,37 г/л (норма – 1,62-4,01). оказатель активности болезни по мнению врача по ВАШ составил 67 баллов, индекс функциональной недостаточности CHAQ – 1,75, индекс JADAS71 - 34 балла. Мальчик осмотрен офтальмологом, исключен ревматоидный увеит. По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Очаговые пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) – отрицательные. По результатам МРТ всего тела выявлен синовит левого плечевого, обоих локтевых, левого лучезапястного, левого тазобедренного, обоих коленных, левого голеностопного суставов с признаками разрастания

синовиальной оболочки и накоплением контрастного препарата на фоне внутривенного контрастного усиления (рисунок 30).

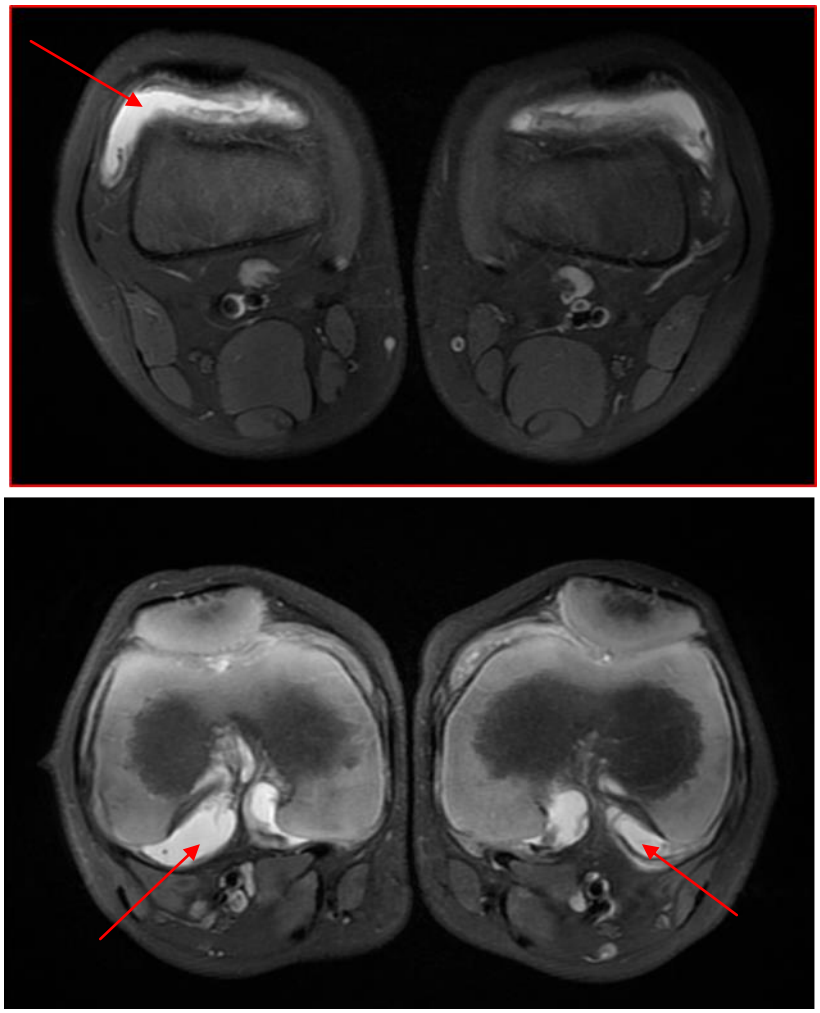


Рисунок 30. Результаты магнитно-резонансной томографии коленных суставов пациента А. до назначения тоцилизумаба

Примечание: синовит коленных суставов с признаками разрастания синовиальной оболочки и накоплением контрастного препарата на фоне контрастного усиления. Указателями отмечены участки накопления контрастного вещества воспаленной синовиальной оболочкой суставов.

На основании проведенного обследования ребенку подтвержден диагноз: Системный ювенильный идиопатический артрит – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 М08.2).

Учитывая прогрессирующее течение иммуноагрессивного заболевания, неэффективность ранее проводимой терапии системными ГКС, традиционными

БМАП (комбинация метотрексата и циклоспорина), высокие лабораторные показатели активности болезни, системные проявления заболевания (лихорадка, сыпь, гепатомегалия, лимфаденопатия), полиартикулярный характер суставного синдрома ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумабом в дозе из расчета 12 мг/кг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/неделю.

Уже после первой инфузии тоцилизумаба отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: уменьшились болевой синдром, экссудативные изменения в пораженных суставах; купировалась утренняя скованность, снизились лабораторные показатели активности болезни (СОЭ до 2 мм/час, уровень СРБ до 0,11 мг/л). Через 1 месяц после инициации терапии – полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, в течение месяца ребенок не лихорадил, не отмечалось других системных проявлений заболевания, острофазовые показатели воспаления сохранялись нормальными (СОЭ до 2 мм/час, уровень СРБ до 0,14 мг/л). Таким образом, уже в течение 1 месяца лечения была достигнута стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace и по индексу JADAS. Показатели состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ и активности болезни мнению врача по ВАШ составили – 0 и 0 баллов, соответственно. При визитах через 3, 6 и 9 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, обострений суставного синдрома и системных проявлений заболевания не наблюдалось. На фоне лечения тоцилизумабом в течение 12 месяцев родители ребенка отметили значительное улучшение общего самочувствия, полностью купировались системные проявления заболевания, утренняя скованность, суставной синдром, восстановились движения во всех пораженных суставах (рис. 25б, 26б, 27б, 28б, 29б), нормализовались острофазовые показатели воспаления (СОЭ до 2 мм/час, уровень СРБ до 0,12 мг/л), уменьшился показатель активности заболевания по мнению врача по ВАШ и улучшилось самочувствие ребенка по ВАШ родителя/пациента, также снизился показатель индекса CHAQ, что говорит о восстановлении функциональной активности ребенка (таблица 15).

В период наблюдения отмечались нейтропения до 0,58 тыс./мкл, а также диспепсические явления, в связи с чем через 3 месяца после инициации терапии тоцилизумабом был отменен метотрексат.

Таблица 15. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии тоцилизумабом у больного А.

Показатели	Длительность терапии тоцилизумабом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	3 ч	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	19	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	38	2	2	2	2	2
СРБ (мг/л), норма до 5	84	0,14	0,21	0,3	0,18	0,12
ВАШ врача, баллы	67	0	0	0	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	72	0	0	0	0	0
Индекс CHAQ, баллы	1,75	0	0	0	0	0
JADAS71, баллы	34	0	0	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %		90	90	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace		+	+	+	+	+

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность тоцилизумаба у пациента с сЮИА, что позволяет на примере данной истории болезни проанализировать предикторы хорошего ответа на терапию в соответствии с результатами представленных исследований. Через 12 месяцев терапии тоцилизумабом у ребенка зафиксирована ремиссия заболевания по критериям C.Wallace. По результатам нашего исследования предикторами ремиссии через 12 месяцев терапии тоцилизумабом являются: показатель активности болезни по мнению врача (по ВАШ) менее 10 мм через 1 месяц, отсутствие утренней скованности через 1 и 3 месяца, отсутствие у пациента болезненных суставов и минимальная оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ к 3 месяцу. Это подтверждает описанный клинический пример успешного применения терапии тоцилизумабом: у пациента уже через 1 месяц была достигнута стадия неактивной болезни, через 1 и 3 месяца

отсутствовали утренняя скованность и болезненные суставы, показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ к 3 месяцу составил 0 баллов.



Рисунок 25а. Общий вид больного до начала терапии тоцилизумабом



Рисунок 25б. Общий вид больного через 12 месяцев терапии тоцилизумабом



Рисунок 26а. Внешний вид коленных суставов до начала терапии тоцилизумабом



Рисунок 26б. Внешний вид коленных суставов через 12 месяцев терапии тоцилизумабом



Рисунок 27а. Внешний вид голеностопных суставов до начала терапии тоцилизумабом



Рисунок 27б. Внешний вид голеностопных суставов через 12 месяцев терапии тоцилизумабом



Рисунок 28а. Функциональная способность коленных суставов до начала терапии тоцилизумабом



Рисунок 28б. Функциональная способность коленных суставов через 12 месяцев терапии тоцилизумабом



Рисунок 29а. Внешний вид и функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до начала терапии тоцилизумабом



Рисунок 29б. Внешний вид и функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов через 12 месяцев терапии тоцилизумабом

Клинический пример 2.

Пациент М., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 13 лет, страдает сЮИА – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 М08.2) в течение 13,5 лет.

Мальчик от 3 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, от 2 срочных естественных родов. Масса тела при рождении составила 3500 г, длина – 56 см. В раннем неонатальном периоде у ребенка отмечались асфиксия, обвитие пуповины, проводилась кислородотерапия. Нервно-психическое развитие по возрасту. На первом году жизни отмечались эпизоды рвоты. Ребенок вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания: до 3 лет часто болел ОРИ 10 раз в год. Аллерогоанамнез отягощен, у ребенка пищевая аллергия. Наследственность по ревматически заболеваниям отягощена: у бабушки по отцовской линии полиартрит.

Впервые проявления заболевания возникли в январе 2008 года в возрасте 2 лет 7 месяцев. У ребенка отмечались фебрильная лихорадка до 39°С, которая сохранялась в течение месяца, жалобы на боль в правом коленном суставе, нарушение походки, утренняя скованность до 2 часов. Через месяц появились высыпания по всему телу по типу крапивницы, отмечено прогрессирование суставного синдрома, вовлечение в процесс лучезапястных суставов, правого голеностопного сустава. Ребенок наблюдался у хирурга с диагнозом: растяжение связок правого голеностопного сустава, остеомиелит (?), лечение не проводилось. В марте 2008 года при лабораторном обследовании были выявлены анемия (гемоглобин – 108 г/л), повышение острофазовых маркеров крови: ускорение СОЭ до 40 мм/ч, повышение концентрации СРБ сыворотки до 86 мг/л. Ребенку была назначена антибактериальная терапия, на фоне которой сохранялась лихорадка до 40°С.

Мальчик был госпитализирован стационар по месту жительства. При поступлении объективно отмечались: фебрильная лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полиартрит. При обследовании: анемия (гемоглобин – 85 г/л), тромбоцитоз до 1007 тыс./мкл, лейкоцитоз до 18,6 тыс./мкл с нейтрофильным сдвигом до 89%, ускорение СОЭ до 55 мм/ч (норма – до 20 мм/ч), повышение концентрации СРБ до 102 мг/л (норма – до 8 мг/л). Ребенку исключены инфекции: иерсиниоз, псевдотуберкулез, дизентерия, сальмонеллез, токсоплазмоз, токсокароз, лямблиоз, описторхоз, хламидиоз, вирусные гепатиты. Получал НПВП, антибактериальные препараты, терапию внутривенным иммуноглобулином человека. Ребенку установлен диагноз Юношеский артрит с системным началом, проведена пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/неделю, затем метотрексат был назначен в стандартной дозе 15 мг/м^2/неделю. На фоне проводимой терапии положительной динамики в состоянии ребенка не отмечалось, сохранялись лихорадка и полиартрит. Для решения о дальнейшей тактике ведения мальчик был направлен в ревматологическое отделение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пациент наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с мая 2008 года. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет явлений астении, выраженной функциональной недостаточности в пораженных суставах (рис. 31). Отмечались жалобы на лихорадку, пятнистые высыпания на теле, припухлость коленных и лучезапястных суставов. При физикальном обследовании выявлены мышечная атрофия, гипотония. Объективно отмечались лихорадка до 39°С, пятнисто-папулезная сыпь, увеличение периферических лимфатических узлов (переднешейной, заднешейной, подмышечной групп размером до 2,0 см) и увеличение размеров печени и селезенки (рис. 32); активный суставной синдром: экссудативные изменения в лучезапястных и коленных суставах (рис. 33). Энтезопатий не выявлено. Утренняя скованность сохранялась в течение 4 часов. Мальчик при ходьбе прихрамывал. Пробы «домики» не выполнял. В анализах крови выявлены анемия (гемоглобин – 80 г/л), лейкоцитоз до 22,7 тыс./мкл с нейтрофилезом до 17,7 тыс./мкл, тромбоцитоз до 1016 тыс./мкл, ускорение СОЭ до 38 мм/ч (норма – до 20 мм/ч), повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 96 мг/л (норма – до 5 мг/л).

Показатели активности болезни по мнению врача по ВАШ и состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ составили 64 и 75 баллов, соответственно. Ребенку проведено исключение гемобластозов. Мальчик осмотрен офтальмологом, исключен ревматоидный увеит. По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, отмечалась аксиллярная лимфаденопатия. Очаговая проба с туберкулином (реакция Манту) – отрицательная.

На основании проведенного обследования ребенку подтвержден диагноз сЮИА – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 М08.2).

Учитывая прогрессирующее течение иммуноагрессивного заболевания, высокие лабораторные показатели активности болезни, системные проявления заболевания (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), характер суставного синдрома ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная

терапия метотрексатом и циклоспорином, в стационаре проведена пульс-терапия метотрексатом.



Рисунок 31. Общий вид больного М. при первичном поступлении в ревматологическое отделение



Рисунок 32. Кожный синдром у больного М. при первичном поступлении в ревматологическое отделение



Рисунок 33. Внешний вид коленных суставов больного М. при первичном поступлении в ревматологическое отделение

На фоне терапии состояние мальчика улучшилось. Купировалась лихорадка, уменьшились высыпания на коже, припухлость суставов, отмечена тенденция к нормализации числа тромбоцитов, лейкоцитов, нормализовалась СОЭ, улучшилось общее самочувствие. Стадия неактивной болезни достигнута в ноябре 2009 года. Однако, в дальнейшем в 2010-2012 гг. течение сЮИА у ребенка приняло волнообразный характер, периодически рецидивировали системные проявления заболевания, нарастали пролиферативные изменения в суставах.

При очередной госпитализации в НМИЦ здоровья детей в декабре 2012 года, у ребенка зафиксировано обострение сЮИА: отмечались фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь по телу, лимфаденопатия, островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, правом лучезапястном, левом тазобедренном суставах. По лабораторным данным выявлено ускорение СОЭ до 45 мм/час, повышение сывороточной концентрации СРБ до 62 мг/л.

Учитывая прогрессирующее течение аутоагрессивного заболевания, неэффективность ранее проводимой терапии традиционными БМАП (комбинации метотрексата и циклоспорина), высокие лабораторные показатели активности болезни, системные проявления заболевания (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия), полиартикулярный характер суставного синдрома ребенку назначен ГИБП – моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/неделю и циклоспорином в дозе 4 мг/кг/сут.

После первой инфузии тоцилизумаба у пациента купировалась лихорадка, уменьшились болевой синдром, припухлость пораженных суставах. Через 1 месяц от начала терапии – нормализовались островоспалительные маркеры крови, увеличился объем движений в коленных, голеностопных, правом лучезапястном и левом тазобедренном суставах, длительность утренней скованности уменьшилась до 30 минут. Через 3 месяца наблюдения полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, сохранялись пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах, купировались утренняя скованность и сыпь. К 6 месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям

C.Wallace. К 9 месяцу терапии состояние ребенка оставалось стабильным, обострений суставного синдрома и системных проявлений не наблюдалось. На фоне лечения тоцилизумабом в течение 12 месяцев у ребенка улучшилось общее самочувствие, купировались системные проявления заболевания, экссудативные и пролиферативные изменения в пораженных суставах, нормализовались острофазовые маркеры воспаления (показатель СОЭ 2 мм/час, сывороточная концентрация СРБ <1 мг/л). Показатели активности заболевания по мнению врача по ВАШ и состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ оценивались в 0 и 0 баллов, соответственно, значение индекса CHAQ также соответствовало отсутствию функциональной недостаточности.

На фоне сочетанной терапии ГИБП и БМАП состояние мальчика было стабильным, что позволило постепенно увеличить интервал между введениями тоцилизумаба до 6 недель и отменить циклоспорин к июню 2014 года. В дальнейшем ребенок регулярно наблюдался в НМИЦ здоровья детей. Сохранялась клинико-лабораторная ремиссия болезни. В мае 2018 года, учитывая непереносимость метотрексата (тошнота, рвота), было принято решение отменить препарат и продолжить терапию тоцилизумабом.

Обострение заболевания произошло в октябре 2018 года, когда после перенесенной ОРИ появилась фебрильная лихорадка, обильная пятнисто-папулезная сыпь на теле, припухлость коленных, правого лучезапястного суставов. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, где принято решение о сокращении интервалов между введениями тоцилизумаба до 2 недель. На фоне терапии купировались лихорадка, сыпь, однако, сохранялись островоспалительные изменения в суставах с нарушением функции.

Ребенок был внепланово госпитализирован в НМИЦ здоровья детей в ноябре 2018 года. При поступлении отмечались папулезная сыпь, лимфаденопатия, экссудативно-пролиферативные изменения в височно-нижнечелюстных, коленных и правом лучезапястном суставах, длительность утренней скованности составила 60 минут (рисунки 34, 36а, 37а). По данным МРТ коленных суставов отмечалась МР-картина синовита обоих коленных суставов с

неравномерным утолщением синовиальной оболочки (рисунки 35а и 35б). По данным МРТ лучезапястных суставов: МР картина синовита правого лучезапястного и среднезапястного сустава с выраженным разрастанием синовиальной оболочки (паннус) и признаками отека III пястной, трапециевидной и ладьевидной костей. По данным КТ подтвержден артрит височно-нижнечелюстных суставов. По данным лабораторного обследования отмечались лейкоцитоз до 12,42 тыс./мкл, нейтрофилез – 8,52 тыс./мкл, показатели СОЭ и концентрации СРБ были нормальными. Показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ составил 40 баллов. Оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ составила 54 балла. Значение индекса JADAS71 соответствовало 14 баллам.



Рисунок 34. Линейная пятнистая сыпь как проявление сЮИА у пациента М. при инициации терапии канакинумабом



Рисунок 35а. Результаты МРТ коленных суставов пациента М. до назначения канакинумаба, сагиттальная проекция

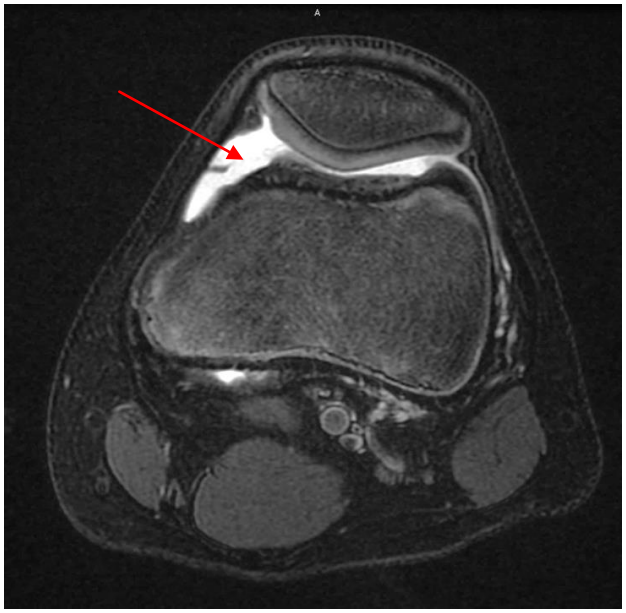


Рисунок 35б. Результаты МРТ коленных суставов пациента М. до назначения канакинумаба, горизонтальная проекция

Примечание: указателями отмечены участки синовита и разрастания синовиальной оболочки суставов (паннус).

По жизненным показаниям, учитывая высокую активность процесса до назначения ГИБП, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, наличие деструктивных изменений в суставах, отсутствие эффекта терапии традиционными БМАП (метотрексатом и циклоспорином), а также ГИБП – блокатором ИЛ-6 тоцилизумабом, ребенку была инициирована терапия блокатором ИЛ-1β – канакинумабом в дозе 4 мг/кг/введение 1 раз 4 недели с целью предотвращения прогрессирования системных проявлений заболевания, деструкции в суставах, а так же развития САМ.

На фоне терапии канакинумабом снизалась активность заболевания, нарос объем движений в коленных и лучезапястных суставах. Через 1 месяц после инициации терапии – купировались системные проявления заболевания, островоспалительные изменения в суставах, сохранялись пролиферативные изменения в правом лучезапястном суставе. Показатели состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ и активность болезни по мнению врача по

ВАШ составил 10 и 5 баллов, соответственно. Достигнуто 90% улучшение по педиатрическим критериям АКР. Через 3 месяца наблюдения зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям C.Wallace и индексу JADAS71, оценки состояния здоровья пациентом/родителем и активности болезни врачом по ВАШ составили 0 баллов. На 6 и 9 месяцах наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным, обострений суставного синдрома и системных проявлений не наблюдалось (табл. 16).

В течение 1 года терапии канакинумабом системные проявления заболевания и воспалительные изменения в суставах у ребенка не рецидивировали. Сохранялось некоторое ограничение объема движений в правом лучезапястном суставе (рис. 36б, 37б).

Мальчик получал регулярно канакинумаб в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели в течение более 2 лет, обострений заболевания не отмечалось. Ребенок социализирован, помимо школьной программы, осваивает дополнительную программу в кружках и секциях. В марте 2021 года проведена редукция дозы канакинумаба до 2 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Таблица 16. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии канакинумабом у больного М.

Показатели	Длительность терапии канакинумабом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	1 ч	15 мин	5 мин	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	5	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	2	2	2	2	2	2
СРБ (мг/л), норма до 5	3,1	1,2	1,3	0,23	0,11	0,32
ВАШ врача, баллы	40	5	0	0	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	54	10	0	0	0	0
Индекс CHAQ, баллы	0,75	0,25	0	0	0	0
JADAS71, баллы	14	1	0	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %		90	90	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace		+	+	+	+	+

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность канакинумаба у пациента, который страдал сЮИА более 10 лет, с резистентностью к различным режимам противоревматической терапии, в том числе тоцилизумабом. Через 12 месяцев терапии канакинумабом у ребенка зафиксирована ремиссия заболевания по критериям C.Wallace. По результатам нашего исследования предикторами ремиссии через 12 месяцев терапии канакинумабом являются: небольшая длительность утренней скованности при инициации терапии канакинумабом, достижение более чем 30% улучшения по АКРпеди к 1 месяцу терапии, купирование суставного синдрома к 3 месяцу терапии. У пациента М. длительность утренней скованности при инициации терапии канакинумабом составляла 60 минут, через 1 месяц достигнуто 90% улучшение по АКРпеди и к 3 месяцу лечения – суставов с активным артритом не было.



Рисунок 36а. Функциональная способность коленных суставов пациента М. до начала терапии канакинумабом



Рисунок 36б. Функциональная способность коленных суставов пациента М. через 12 месяцев терапии канакинумабом



Рисунок 37а. Функциональная способность лучезапястных суставов пациента М. до начала терапии канакинумабом



Рисунок 37б. Функциональная способность лучезапястных суставов пациента М. через 12 месяцев терапии канакинумабом

Клинический пример 3.

Пациентка Д., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 5 лет, страдает сЮИА – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 М08.2) в течение 5,5 лет.

Девочка от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии, гестоза, от 1 срочных естественных родов. Масса тела при рождении составила 2950 г, длина – 49 см. Нервно-психическое развитие ребенка по возрасту. Ребенок вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 3,5 года, ОРИ 3-4 раза в год. Наследственность по ревматически заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в апреле 2016 года в возрасте 3 лет 4 месяцев. У ребенка появилась пятнистая сыпь по всему телу, отмечались фебрильная лихорадка до 39,4°С, жалобы на боль в коленных суставах, нарушение походки, утреннюю скованность до 4 часов, через 8 дней после начала болезни ребенок перестал вставать на ноги. На амбулаторном этапе получала

НПВП. Ребёнок был госпитализирован стационар по месту жительства, где заподозрен ювенильный идиопатический артрит. Ребенок был направлен в НМИЦ здоровья детей.

С июня 2016 года девочка наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет выраженной функциональной недостаточности в пораженных суставах. Отмечались жалобы на лихорадку, сыпь, припухлость лучезапястных, коленных суставов. Энтезопатий не выявлено. Утренняя скованность сохранялась в течение 3 часов. Объективно зафиксировано наличие линейной пятнистой сыпи (рис. 38), с зудом; увеличение периферических лимфатических узлов (подмышечных, паховых, шейных), серозит, гепатомегалия и спленомегалия. Выявлен активный суставной синдром: экссудативно-пролиферативные изменения в лучезапястных и коленных суставах. Девочка не приседала, при ходьбе отмечалась хромота, функциональную пробу «домики» не выполняла (рис. 39, 40а, 41а, 42а). В анализах крови выявлены анемия (гемоглобин – 92 г/л), лейкоцитоз (16,79 тыс./мкл), нейтрофилез (13,6 тыс./мкл), тромбоцитоз (624 тыс./мкл), ускорение СОЭ до 29 мм/ч (норма – до 20 мм/ч), повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 31,5 мг/л (норма – до 5 мг/л). Показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ составил 52 балла. Оценка состояния здоровья по мнению пациента/родителя (по ВАШ) составила 65 балла. Значение индекса JADAS71 соответствовало 16 баллам. Девочке проведен полный спектр обследований для исключения инфекционных, онкологических и онкогематологических заболеваний, исключен ревматоидный увеит.

На основании проведенного обследования ребенку установлен диагноз: системный ювенильный идиопатический артрит – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 М08.2).

Учитывая высокую активность и непрерывно-рецидивирующее течение иммуноагрессивного заболевания, с целью снижения активности патологического процесса, предотвращения прогрессирования системных проявлений болезни, деструктивных изменений в суставах, повышения функционального класса и

качества жизни пациента, принято решение о назначении моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 – тоцилизумаба в дозе 12 мг/кг на введение 1 раз в 2 недели. Первое введение препарата проведено 04.07.2016 г., нежелательных явлений не отмечалось.

Перед назначением ГИБП с целью исключения туберкулезной инфекции были проведены компьютерная томография органов грудной клетки, очаговые туберкулиновые пробы. Патологических изменений в легких не обнаружено. Очаговые пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) были отрицательные.

На следующий день после первой инфузии тоцилизумаба отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: купировались лихорадка и болевой синдром, уменьшились выраженность сыпи, припухлости в пораженных суставах. В течение недели ребенок начал самостоятельно ходить. Через 1 месяц после инициации терапии – полностью купировались системные проявления заболевания, восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались острофазовые маркеры воспаления (СОЭ – 2 мм/час, сывороточная концентрация СРБ – 0,11 мг/л), таким образом, уже в течение 1 месяца лечения достигнута стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace и по индексу JADAS. При визитах через 3, 6 и 9 месяцев состояние девочки было стабильным, обострений суставного синдрома и системных проявлений заболевания не отмечено. На фоне терапии тоцилизумабом в течение 12 месяцев родители ребенка отметили значительное улучшение качества жизни ребенка, лихорадка не рецидивировала, купировались утренняя скованность и суставной синдром, восстановились движения во всех пораженных суставах, ребенок стал самостоятельно передвигаться и полностью себя обслуживать. Нормализовались островоспалительные маркеры крови, показатели активности заболевания по мнению врача по ВАШ и самочувствие ребенка по мнению пациента/родителя по ВАШ составили 0 баллов, также повысилась функциональная активность пациента по индексу CHAQ (табл.17).

Таблица 17. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии тоцилизумабом у больного Д.

Показатели	Длительность терапии тоцилизумабом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	3 ч	0 мин	5 мин	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	4	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	29	2	2	2	2	2
СРБ (мг/л), норма до 5	31	0,1	0,25	0,1	0,13	0,11
ВАШ врача, баллы	52	0	0	0	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	65	0	0	0	0	0
Индекс CHAQ, баллы	1	0	0	0	0	0
JADAS71, баллы	16	0	0	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %		90	90	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace		+	+	+	+	+

В дальнейшем ребенок регулярно наблюдался в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей, обострений основного заболевания не было. В феврале 2017 года, учитывая стабильное состояние ребенка, принято решение о постепенном увеличении интервалов между введениями тоцилизумаба до 1 раза в 4 недели. Обострений сЮИА при увеличении интервалов не было. В то же время в связи с наличием положительной очаговой пробы с туберкулином (реакция Манту – папула 15 мм), ребенок был консультирован фтизиатром, выставлен диагноз: ранний период первичной туберкулезной инфекции. По данным лучевой диагностики очагов активного туберкулеза не выявлено, проведён профилактический курс противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом в течение 6 месяцев. Тоцилизумаб на период химиопрофилактики не отменялся.

К октябрю 2018 года интервалы между введениями тоцилизумаба увеличены до 1 раза в 6 недель. Обострений заболеваний не было.

В октябре 2020 года в связи с длительной клинико-лабораторной ремиссией заболевания, принято решение об отмене тоцилизумаба. Таким образом,

суммарный срок лечения тоцилизумабом составил 4,5 года. При отслеживании исходов терапии ребенок находился в полной безлекарственной ремиссии в течение 1 года, обострений суставного синдрома и системных проявлений заболевания не отмечено (рис. 40а, 41а, 42а).



Рис.38 Наличие сыпи как системного проявления сЮИА до инициации терапии тоцилизумабом



Рис.39 Внешний вид лучезапястных суставов до инициации терапии тоцилизумабом

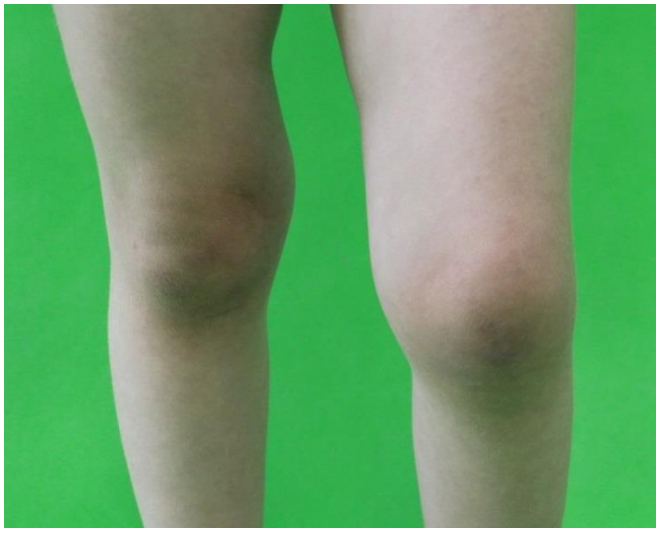


Рис.40а Внешний вид коленных суставов до инициации терапии тоцилизумабом

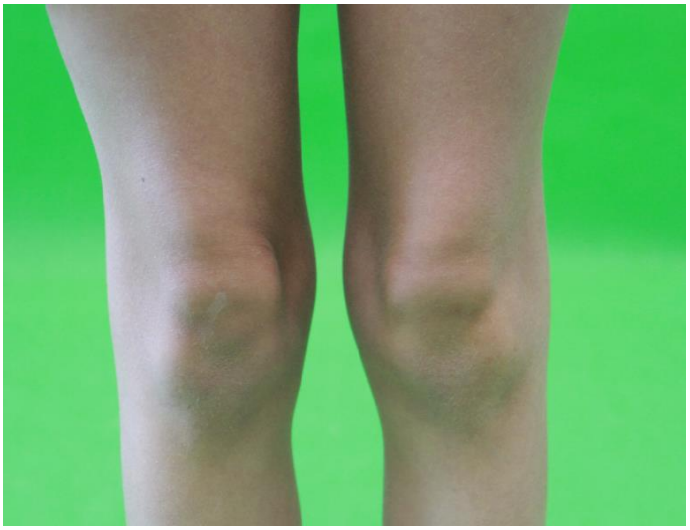


Рис. 40б Внешний вид коленных суставов через 1 год после отмены тоцилизумаба



Рис. 41а Функциональная способность лучезапястных суставов до инициации терапии тоцилизумабом



Рис. 41б Функциональная способность лучезапястных суставов через 1 год после отмены тоцилизумаба



Рис. 42а Функциональная способность коленных суставов до инициации терапии тоцилизумабом



Рис. 42б Функциональная способность коленных суставов через 1 год после отмены тоцилизумаба

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность тоцилизумаба у пациента, которому препарат был назначен в дебюте заболевания в качестве препарата первого выбора. Через 12 месяцев терапии тоцилизумабом у

ребенка зафиксирована ремиссия заболевания по критериям C.Wallace и индексу JADAS71. Через 4,5 года терапии ГИБП проведена успешная попытка отмены тоцилизумаба. По результатам нашего исследования предикторами достижения ремиссии без ГИБП являются: отсутствие в терапии системных ГКС в дебюте сЮИА, при инициации терапии тоцилизумабом и через 1 месяц лечения, достижение не менее чем 50% по критериям АКРпеди через 1 месяц, нормализация показателя СОЭ и отсутствие суставов с нарушением функции через 3 месяца терапии. У пациентки Д. не применялись системные ГКС в дебюте сЮИА, при инициации терапии тоцилизумабом и через 1 месяц, 90% улучшение по АКРпеди достигнуто через 1 месяц, а также через 3 месяца восстановилась функция суставов и нормализовался показатель СОЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – это орфанное, тяжелое, инвалидизирующее заболевание, характеризующееся артритом и системными проявлениями, такими как лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и серозит [95]. Диагноз устанавливается при исключении других форм ЮИА, туберкулезной инфекции, инфекционных, онкологических и онкогематологических заболеваний, а также генетически детерминированных аутовоспалительных синдромов. Патогенетически этот вариант ЮИА является одновременно аутовоспалительным и аутоиммунным заболеванием. В патогенезе сЮИА ключевую роль играет гиперпродукция цитокинов врожденной иммунной системы: ИЛ-1 [94], ИЛ-6 [147] и ИЛ-18 [96], ФНО-α [92] и др. Синдром активации макрофагов является опасным для жизни осложнением сЮИА и требует ранней диагностики и своевременного лечения [73].

Целью терапии ЮИА является быстрое достижение стадии неактивной болезни и длительное поддержание ремиссии заболевания, для достижения контроля над активностью болезни в настоящее время ревматологи включают в схемы и алгоритмы терапии подход «лечение к цели» (англ. treat-to-target approach) [102].

В отсутствии терапии естественное течение сЮИА приводит к тяжелой функциональной недостаточности пациентов и формированию амилоидоза внутренних органов [4]. Различия в патогенезе сЮИА от других форм ЮИА обуславливают недостаточную эффективность небиологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов [90, 124, 140], поэтому препаратами выбора при сЮИА являются системные ГКС и биологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания [87]. Генно-инженерные биологические препараты, ингибирующие активность ИЛ-1 и ИЛ-6 – ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе сЮИА, появились в

клинической практике с 2007 года, их применение кардинальным образом изменило естественное течение заболевания [50, 131].

У пациентов с сЮИА тоцилизумаб, канакинумаб и анакинра рекомендованы в качестве препаратов первого выбора [87]. Однако, не все пациенты при первичном назначении ГИБП отвечают на терапию. По данным различных исследований эффективность ингибиторов ИЛ-1 варьирует от 31% до 85% [93, 99, 110, 134], а ингибитора ИЛ-6 – от 32% до 75% [17, 28], поэтому необходима разработка алгоритма для определения оптимальных условий для инициации ГИБП с разными механизмами действия. Для этого в мире проводятся когортные исследования по выявлению прогностических факторов ответа на терапию ГИБП в том числе оценивается скорость достижения эффекта и определяются предикторы «раннего» ответа [18, 113, 130].

Выявление прогностических факторов ответа на терапию ГИБП с разным механизмом действия может обеспечить индивидуальный подход в лечении пациентов с сЮИА [85, 102].

Целью настоящего исследования было разработать алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа на биологическую терапию.

Мы поставили следующие задачи: оценить частоту достижения стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями C.Wallace и JADAS71 в течение 12 месяцев терапии ГИБП с разным механизмом действия – рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1β (канакинумабом) у пациентов с сЮИА; выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с сЮИА; определить «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с сЮИА в условиях терапии тоцилизумабом и канакинумабом; установить предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА,

получавших тоцилизумаб и канакинумаб; оценить безопасность терапии ГИБП у пациентов с сЮИА с разным механизмом действия.

Исследование было ретроспективным, когортным, включало 323 пациента с сЮИА (диагноз выставлен согласно критериям ILAR [95]), которым назначались тоцилизумаб (258 назначений) и канакинумаб (n=73). Оценка эффективности препаратов производилась по временным точкам: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии.

У всех детей произведена оценка вероятных предикторов ответа: демографические характеристики, клинические и лабораторные показатели активности заболевания в дебюте сЮИА и при инициации терапии ГИБП, оценка активности болезни согласно вопросникам (индекс CHAQ, показатели активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ), предшествующая терапия, наличие САМ. Изучена взаимосвязь вероятных предикторов ответа и эффективности терапии ГИБП в течение 12 месяцев с использованием критериев C.Wallace и индекса JADAS71, а также достижением ремиссии без ГИБП длительностью более 6 месяцев. Определены предикторы ответа на терапию тоцилизумабом и канакинумабом. В последующем, учитывая полученные данные, был разработан алгоритм лечения ГИБП пациентов с системным ЮИА.

Через 1 год от начала лечения тоцилизумабом улучшение по АКРпеди30 было зарегистрировано в 200 (84,7%) случаях, АКРпеди50 — в 197 (83,5%), АКРпеди70 — в 192 (81,4%) АКРпеди90 — в 182 (77,1%). Стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace была констатирована в 179 случаях (75,8%), по индексу JADAS71 —в 170 (72%) случаях. Отмена препарата в связи с достижением ремиссии выполнена у 51 (19,8%) больного.

Данные об эффективности тоцилизумаба в нашем наблюдении соотносятся с результатами мировых исследований из реальной клинической практики. Ранее S. Yokota и его коллеги провели оценку эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у 417 пациентов с сЮИА в течение года после инициации терапии в проспективном постмаркетинговом исследовании [146]. Длительность

экспозиции терапии тоцилизумабом составила 407,0 пациенто-лет. Эффективность терапии тоцилизумабом оценивалась по наличию системных проявлений заболевания, динамике концентрации С-реактивного белка, потребности в системных ГКС. Через 12 месяцев терапии доля пациентов с лихорадкой снизилась с 54,6% до 5,6%, с сыпью – с 43,0% до 5,6%, а средняя концентрация СРБ снизилась с 27 до <3 мг/л. В нашем исследовании получены схожие результаты, что подтверждает достоверность данных (исходно доля пациентов с лихорадкой была выше (88%), к году их доля составляла 4%, доля пациентов с сыпью снизилась с 64% до 6%, средняя концентрация СРБ – с 67,8 до <1 мг/л).

В исследовании, проведенном L. Kearsley-Fleet et al. в Великобритании в период с 2010 по 2016 гг., проведена ретроспективная оценка результатов лечения через 1 год терапии тоцилизумабом у 54 пациентов с сЮИА [64]. Через 1 год 90% улучшение по АКРпеди достигнуто у 46% пациентов, минимальная активность болезни (отсутствие системных проявлений, показатель активности болезни по мнению врача по ВАШ менее 3,4/10 см, показатель состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ менее 2,1/10 см) – у 51% пациентов, системные проявления заболевания сохранялись у 20% пациентов. Различия результатов возможно связаны с исходными характеристиками участников. Пациенты из нашей когорты имели более легкое течение сЮИА и более короткую длительность заболевания, также мы отметили высокую долю «биологически наивных» пациентов и пациентов, не получающих БМАП в нашем исследовании.

При изучении доступной отечественной и иностранной литературы мы нашли 2 исследования клинических предикторов эффективности тоцилизумаба у пациентов с сЮИА [67, 82]. Для оценки прогностических факторов исследователи выбирали в качестве исходов достижение минимальной активности заболевания и стадии неактивной болезни. В нашем исследовании изучались прогностические факторы стадии неактивной болезни через 12 месяцев лечения тоцилизумабом. Согласно международным рекомендациям и стратегии терапии ЮИА «к цели» [102], то есть ремиссии, данный исход был выбран как наилучший исход

заболевания в целом и изучена его взаимосвязь с предикторами ответа. По результатам многофакторного регрессионного анализа определена взаимосвязь вероятных прогностических факторов с ответом на терапию тоцилизумабом. Результаты нашего исследования соотносятся с другими данным. В целом, возможность достижения стадии неактивной болезни ассоциирована с более легким течением сЮИА, меньшей длительностью заболевания до инициации терапии [56, 64, 89]. В нашем исследовании лабораторные показатели активности болезни в дебюте заболевания и при инициации терапии не оказали значимого влияния на возможность прогнозирования достижения стадии неактивной болезни через 1 год терапии тоцилизумабом, однако, для оценки возможности достижения безлекарственной ремиссии имел значение исходный показатель СОЭ, а также его изменение к 3 месяцу терапии. Ранее в ретроспективном исследовании, проведенном в Российской Федерации, было показано влияние лабораторных данных на ответ на терапию тоцилизумабом: при более низких лабораторных показателях активности сЮИА (концентрация гемоглобина крови, число лейкоцитов и гранулоцитов, показатель СОЭ, сывороточные концентрации СРБ и ферритина, активность ЛДГ в сыворотке крови) отмечена более высокая вероятность достижения стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace [67]. В зарубежном исследовании демографическим фактором, связанным с хорошим ответом, был ранний возраст пациента на момент дебюта сЮИА, лабораторным показателем, ассоциированным с ответом на терапию, явилась концентрация ферритина в сыворотке крови. Показателями, связанными с тяжестью сЮИА и влияющими на исход, были длительность заболевания, степень активности по JADAS10, балл системных проявлений (SMS) [82].

В нашем исследовании определены «ранние» предикторы достижения ремиссии к году по критериям C.Wallace и индексу JADAS71: длительность утренней скованности в дебюте сЮИА и при инициации терапии, показатель активности болезни по мнению врача (по ВАШ) через 1 месяц, изменение длительности утренней скованности через 1 и 3 месяца, число болезненных суставов и балл состояния здоровья мнению пациента/родителя через 3 месяца.

Оценка данных показателей на момент инициации терапии тоцилизумабом и в течение короткого срока наблюдения после инициации позволит определить целесообразность продолжения терапии ГИБП.

Показатели выживаемости терапии тоцилизумабом к году терапии в нашем исследовании в целом соотносятся с данными S. Yokota и L. Kearsley-Flee, и составляют 88%, 91% и 89%, соответственно [64, 146]. По данным немецкого регистра BIKER, где проведена оценка выживаемости терапии в течение двух лет, в связи с неэффективностью или непереносимостью терапии прекратили введения препарата 8,5% и 19,7% пациентов, соответственно, у 25,4% проведена отмена тоцилизумаба в связи с достижением ремиссии [56]. В нашем исследовании, мы показали, что при длительном применении тоцилизумаба 12,4% пациентов могут достичь стойкой полной безлекарственной ремиссии, а 7,4% – частичной безлекарственной ремиссии.

Уровень безопасности терапии тоцилизумабом, продемонстрированный в нашем исследовании, соотносится с результатами мировых исследований из реальной клинической практики. Общий уровень развития серьезных нежелательных явлений составил 11 на 100 пациенто-лет, что несколько ниже, чем по общемировым данным: в проспективном исследовании S.Yokota [146] – частота серьезных НЯ составила 54,5 на 100 пациенто-лет, по данным немецкого аутовоспалительного регистра [17] – 22,2 на 100 пациенто-лет, немецкого регистра BIKER [56] – 12,5 на 100 пациенто-лет. Более низкая частота серьезных НЯ в нашем исследовании, вероятно, связана с ретроспективной оценкой случаев НЯ. В то же время доля нежелательных явлений, приведших к отмене тоцилизумаба, в нашем исследовании (9,7%) была сопоставимой с результатами исследований S. Yokota (4,1%) и немецкого регистра (11%). Частота редких инфекционных событий, таких как пневмония, ветряная оспа в исследовании S. Yokota и в нашей когорте были сопоставимы (частота эпизодов пневмонии 2,9 и 0,8 на 100 пациенто-лет, ветряной оспы 0,5 и 0,7 на 100 пациенто-лет, соответственно).

В нашем исследовании через 1 год от начала лечения канакинумабом улучшение по критериям АКРпеди30 было зарегистрировано у 65 (89%) пациентов, АКРпеди50 – у 65 (89%), АКРпеди70 – у 62 (84,9%) АКРпеди90 – у 61 (83,6%) больного. Стадия неактивной болезни по индексу JADAS71 и согласно критериям C. Wallace была констатирована у 58 пациентов (79,45%). В нашей когорте подавляющее большинство пациентов до назначения канакинумаба ранее получали другой ГИБП в качестве патогенетического лечения сЮИА, что связано с высокой стоимостью лечения канакинумабом, например, эквивалентная доза тоцилизумаба (для пациента с теми же весовыми характеристиками и тем же периодом лечения) оказывается в 5 раз дешевле, чем доза канакинумаба. Несмотря на то, что предшествующее лечение ГИБП является предиктором «плохого» ответа на вновь назначенный ГИБП [56], в нашем исследовании мы получили, хороший результат, свидетельствующий о высокой эффективности канакинумаба, и сопоставимый с эффективностью другого ГИБП тоцилизумаба при первичном назначении.

С 2009 по 2017 гг. в мире проведены РКИ II-IV фаз по оценке эффективности и безопасности терапии канакинумабом при сЮИА, в ходе которых также изучались возможности снижения дозы канакинумаба, отмены системных ГКС и достижения безлекарственной ремиссии [98, 110]. В мировой литературе исследования об опыте применения канакинумаба у пациентов из реальной клинической практики немногочисленны. В нашем исследовании по сравнению с РКИ показана более высокая частота достижения ремиссии при оценке через 1 и 3 месяца и через 2 года терапии. Во II фазе РКИ показано, что через 15 дней после введения 2 доз канакинумаба в суммарной дозе от 1 до 9 мг/кг 30% улучшение по АКРпеди достигнуто у 15/25 (60%) пациентов, 90% улучшение – у 5/25 (20%) пациентов, стадия неактивной болезни – у 4/25 (16%) [110]. В нашей когорте ранний ответ на терапию оценивался через 1 месяц после инициации, АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 70 (96%)/ 68 (93%)/ 63 (86%)/ 53 (73%) пациентов, соответственно, стадия неактивной болезни – у 47(64%). В РКИ неактивное заболевание через 2 года непрерывного лечения

зарегистрировано у 31/50 (62%) пациента, в нашем исследовании – у 36/40 (90%) пациентов, продолжавших лечение [110]. Вероятно, различия связаны с исходными характеристиками когорт. В исследованиях N. Ruperto участники имели более тяжелое течение сЮИА: у всех отмечалась лихорадка, у них был более высокий суставной счет, показатели по ВАШ врача/пациента, по опроснику CHAQ [105, 110].

В Германии проведен ретроспективный анализ пациентов с сЮИА из регистра аутовоспалительных заболеваний (AID) [71], получавших канакинумаб, это данные из реальной клинической практики. Через 12 месяцев после инициации терапии у 17/27 (63%) пациентов была достигнута стадия неактивной болезни, в нашем исследовании – у 58/73 (79,45%). В целом сЮИА у этой когорты пациентов характеризовался резистентностью к проводимой терапии: 20/27 (74%) пациентов ранее получали ГИБП, 23/27 (85%) - системные ГКС, 15/27 (56%) – БМАП. В итальянском ретроспективном исследовании через 12 месяцев после инициации терапии канакинумабом у 38/80 (47,5%) пациентов стадия неактивной болезни была достигнута без применения ГКС, необходимо отметить, что исходно 54/80 (67,5%) пациентов получали ГКС и 33/80 (41%) пациента ранее получали анакинру (другой ингибитор ИЛ-1) без эффекта [31]. Экстраполяция этих данных на нашу когорту демонстрирует сопоставимый уровень ответа у пациентов с неактивной болезнью к году без ГКС – 34/73 (46,6%).

Терапия канакинумабом позволяет уменьшить бремя токсичности ГКС. По данным нашего исследования через 6 месяцев у 7/73 (9,5%) пациентов удалось отменить системные ГКС, в исследовании 2 фазы N. Ruperto к 7 месяцу отмена ГКС проведена у 42/128 (33%) пациентов [105]. При длительном наблюдении N. Ruperto отметил, что прекращение приема ГКС было возможным у 51/128 (39,8%) пациентов к исходу 2 года терапии, в нашем исследовании при средней длительности терапии канакинумабом 2 года (IQR 1,33-3,38) отмена ГКС проведена у 14/73 (19%) пациентов. Различия, вероятно, связаны, с тем, что отмена ГКС в РКИ была запланирована заранее и результаты исследования использовались для оценки эффективности и выживаемости терапии

канакинумабом при различных режимах сопутствующей терапии; наше исследование ретроспективное, и отмена ГКС проводилась по решению лечащего врача при удовлетворительном клиническом статусе пациента.

При анализе мировой литературы найдены 2 исследования, в которых проведено определение предикторов эффективности канакинумаба [21, 110]. В зарубежных исследованиях при оценке предикторов эффективности канакинумаба были использованы несколько другие показатели эффективности (достижение 50/70/90% улучшения по АКРпеди, достижение ремиссии по индексу JADAS71), тем не менее предикторами ответа к 15 суткам терапии явились следующие факторы: число суставов с активным артритом и абсолютное число лейкоцитов на момент инициации терапии канакинумабом. При более длительном наблюдении показано, что на скорость ответа на терапию влияет биологический анамнез пациента, степень стероидзависимости, уровень снижения оценки по индексу JADAS71 [110]. По данным другого проспективного когортного исследования эффективности канакинумаба было показано, что предикторами достижения клинической ремиссии по критериям JADAS71 к 6 месяцу терапии являлись 50% улучшение по критериям АКРпеди к 15-м суткам терапии, прекращение приема системных ГКС [21]. В целом эти данные соотносятся с полученными нами результатами: для прогнозирования ответа на терапию необходим анализ предшествующей биологической терапии у пациента и определение процента улучшения по АКРпеди в ранние сроки после инициации терапии. Кроме того, к «ранним» предикторам ответа по данным нашей работы относятся: длительность утренней скованности на момент инициации терапии канакинумабом и число суставов с ограничением функции через 3 месяца.

Алгоритмы отмены противоревматических препаратов до настоящего времени не разработаны. Прогнозирование возможности достижения безлекарственной ремиссии на этапе начала терапии ГИБП представляется важным, поскольку позволит определить группы пациентов, у которых отмена ГИБП потенциально возможна, и тех, у кого высокий риск обострения сЮИА в случае прекращения введения ГИБП. В нашем исследовании доля пациентов, у

которых заболевание обострилось после отмены тоцилизумаба, составила 17% (9/51 случаев отмены), у 6 из них была возобновлена терапия тоцилизумабом, 2 из них получают другой ГИБП, 1 пациент получает БМАП. При отмене канакинумаба обострения зафиксированы в 4/10 случаях (в 3 – до 1 года ремиссии без ГИБП, в 1 случае – через 5 лет). В РКИ (фазы IIIb/IV) были изучены различные режимы по редукции дозы канакинумаба с последующей отменой [98]. Пациенты после отмены ГКС и БМАБ были рандомизированы в 2 группы: в первой группе проводилось постепенное снижение дозы канакинумаба, во второй – увеличение интервалов между введениями. К 24 неделе 25/75 (33%) пациентов прекратили лечение ГИБП, а клиническая ремиссия сохранялась у всех пациентов [98]. В группах не показано значимых различий в стратегиях по режиму отмены канакинумаба.

Профиль безопасности терапии канакинумабом в нашем исследовании приемлем для педиатрических пациентов. В РКИ II-III фаз сообщалась частота развития НЯ у 24/43 (56%) и 138/177 (78) пациентов, соответственно, в нашем исследовании НЯ отмечены у 35/73 (48%) пациентов [105, 110]. Наиболее частым НЯ у пациентов, получающих канакинумаб, являлось развитие инфекционных осложнений. Суммарно в РКИ средняя продолжительность воздействия канакинумаба составила 476,5 пациенто-лет. Частота возникновения НЯ с поправкой на экспозицию составила 796,69/100 пациенто-лет, частота возникновения серьезных НЯ – 40,68/100 пациенто-лет. По данным немецкого регистра BIKER [56], где аккумулированы данные о пациентах из реальной клинической практики, частота развития серьезных НЯ составила 20,3/100 пациенто-лет, по данным регистра AID – 26,6/100 пациенто-лет [71]. В нашем исследовании уровень развития серьезных нежелательных явлений был сопоставимым и составил 28,2 на 100 пациенто-лет при общей длительности экспозиции 762,5 пациенто-лет.

Несмотря на высокую эффективность канакинумаба при сЮИА, развитие САМ является потенциально возможным событием при применении этого ГИБП, инфекционные осложнения часто выступают триггерами САМ [51].

Предполагается, что в патогенезе развития САМ при сЮИА принимают участие не только «классические» для сЮИА цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6), но также другие сигнальные молекулы (ИЛ-18, интерферон-γ и др.) [51] и генетические факторы. В РКИ N. Ruperto сообщает о частоте развития САМ 2,72/100 пациенто-лет [105], в ретроспективных исследованиях частота САМ сопоставима: в BIKER-регистре 3,2/100 пациенто-лет [56], в итальянском ретроспективном исследовании De Matteis A. и ее коллег - 2,9/100 пациенто-лет [31]. В нашем исследовании частота развития САМ при применении канакинумаба составила 2,56 случая на 100 пациенто-лет (суммарно 5 случав в нашей когорте). Развитие САМ, как правило, приводит к временной отмене ГИБП, назначению высоких доз системных ГКС и сопутствующей антибактериальной и/или противовирусной терапии. Рекомендовано своевременно выявлять и лечить сопутствующие инфекционные заболевания у пациентов, получающих канакинумаб [51].

Ключевая роль ИЛ-1β в патогенезе сЮИА на ранней и поздней стадии заболевания обуславливает высокую эффективность канакинумаба при первичном назначении этого ГИБП и в качестве последующего при неэффективности предшествующей терапии.

Таким образом, по результатам исследования мы разработали алгоритм лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и к ИЛ-1β (канакинумабом) с учетом сочетания демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию, который обеспечит персонализированный подход к лечению пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и достоверно повысит вероятность достижения ремиссии как целевого показателя терапии детей с сЮИА.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Оценка основных показателей эффективности терапии и исходов терапии проводилась исследователем самостоятельно, дублирующая оценка не проводилась. Мы проводили анализ данных, полученных из электронных амбулаторных медицинских карт. Кроме того, отсутствие данных часто является ограничением

для использования медицинских записей. В нашем исследовании были лишь единичные случаи пропуска данных, что, на наш взгляд, существенно не повлияло на полученные результаты. Группа пациентов, лечившихся канакинумабом, немногочисленна, что снизило качество моделей прогнозирования в этой группе. Большинству пациентов канакинумаб назначался в качестве второго или последующего ГИБП, эта когорта пациентов характеризуется более агрессивным течением сЮИА, резистентным к стандартным режимам противоревматической терапии.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Применение канакинумаба как ГИБП первого выбора для лечения сЮИА, число суставов с активным артритом и показатель состояния здоровья по

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

10. Терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 – тоцилизумабом и ИЛ-1β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮИА, о чем свидетельствует частота развития серьезных нежелательных явлений 11 и 28,2 на 100 пациенто-лет, ставших причиной прекращения терапии лишь у 9,7% и 9,6% пациентов, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм терапии ГИБП (тоцилизумаб/канакинумаб) у пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа.

У всех пациентов с сЮИА до назначения ГИБП (тоцилизумаб, канакинумаб) рекомендовано установить следующие данные:

1. Анамнестические: возраст дебюта заболевания, длительность болезни, применяемые ранее в терапии ГИБП, если применялись, то уточнить по какой причине была произведена отмена, необходимо оценить длительность терапии системными ГКС и БМАП до инициации терапии ГИБП.

2. Клинические: наличие или отсутствие системных проявлений сЮИА, число суставов с активным артритом, число болезненных суставов, число суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности, оценить наличие признаков гемофагоцитарного синдрома.

3. Лабораторные: уровень гемоглобина крови, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов, показатель СОЭ, концентрации СРБ, ферритина, активность ЛДГ, АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

4. Показатели активности болезни по индексу JADAS71, по мнению врача по ВАШ, состояния здоровья по мнению пациента/родителя по ВАШ, а также функциональную недостаточность по вопроснику CHAQ.

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

Выбор ГИБП у «биологически наивного» пациента не зависит от наличия или отсутствия суставного синдрома, возможно назначение ГИБП с различным механизмом действия. Пациентам с сЮИА после установления диагноза рекомендовано назначение тоцилизумаба или канакинумаба. Через 3 месяца необходимо провести оценку активности болезни и эффективности терапии. При купировании системных проявлений заболевания и суставного синдрома

рекомендовано продолжить терапию выбранным ГИБП. При сохранении активности сЮИА необходимо оценить, что превалирует в клинической картине: суставной синдром или системные проявления. Если у пациента превалирует суставной синдром, то необходимо рекомендовать дополнительное назначение препаратов из группы БМАП с последующей оценкой эффективности через 3 месяца. Если у пациента активность заболевания обусловлена системными проявлениями заболевания и/или суставным синдромом без эффекта от сопутствующего назначения БМАП, то рекомендована смена ГИБП на препарат с другим механизмом действия, при этом необходимо уточнить «биологический» анамнез пациента, другие случаи «переключения» ГИБП. Если в качестве первого ГИБП применялся тоцилизумаб, то рекомендовано «переключение» на канакинумаб. В случае назначения канакинумаба первым ГИБП рекомендована его смена на тоцилизумаб. Если пациенту ранее уже проводилось «переключение» ГИБП, то рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении системных ГКС или других ГИБП с целью индукции ремиссии. После каждого случая коррекции терапии необходимо через 3 месяца оценивать эффективность терапии, при сохранении системных проявлений сЮИА и/или суставного синдрома рекомендовано корректировать терапию.

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

Если пациенту был назначен тоцилизумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на показатель активности болезни по мнению врача (по

ВАШ). Если его значение снизилось, то рекомендовано продолжить терапию тоцилизумабом. Если активность сЮИА по ВАШ врача не снизилась или наросла, то рекомендовано рассмотреть вопрос о «переключении» на другой ГИБП.

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

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

После достижения пациентом стадии неактивной болезни сЮИА рекомендовано продолжать терапию ГИБП. Если пациенту назначались системные ГКС, то после достижения стадии неактивной болезни рекомендовано рассмотреть вопрос об отмене или снижении дозы ГКС. При необходимости принятия решения о возможности отмены ГИБП после развития стадии неактивной болезни рекомендовано провести комплексную оценку клинико-анамнестических данных пациента и сведений о ранней эффективности применяемого ГИБП.

Если пациент получает тоцилизумаб, необходимо оценить степень стероидной зависимости (длительность приема системных ГКС до инициации терапии тоцилизумабом, факт терапии системными ГКС на момент его назначения, а также через 1 месяц наблюдения), скорость наступления эффекта от терапии ГИБП (достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР к 1 месяцу терапии тоцилизумабом, снижение исходно высокого показателя СОЭ и уменьшение числа суставов с нарушением функции к 3 месяцу наблюдения). При

низкой степени стероидзависимости, быстром снижении активности сЮИА (по всем вышеперечисленным признакам) можно предположить, что у пациента при отмене тоцилизумаба будет длительно сохраняться ремиссии. При отсутствии подобного сочетания не рекомендовано отменять ГИБП, однако, возможен переход либо к постепенному увеличению интервалов между введениями, либо уменьшению дозы ГИБП при разовом введении.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

BIKER – German Biologicsin Pediatric Rheumatology Registry – немецкий регистр биологических препаратов в детской ревматологии

CARRA – Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Альянс по исследованиям артрита у детей и в ревматологии (США, Канада)

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

DAMPs – damage associated molecular patterns

FDA – Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)

HLA – human leukocyte antigen, лейкоцитарный антиген человека

HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

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

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

PAMPs – Pathogen associated molecular patterns

PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization

TLR4 – Toll-like receptor 4

АКР – Американская коллегия ревматологов

АКРпеди – Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

БМАП – Болезнь модифицирующий антиревматический препарат

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ГИБП – Генно-инженерный биологический препарат

ГКС – Глюкокортикоидные средства

ГКСФ – Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДИ – Доверительный интервал

ИЛ – Интерлейкин

КАН – Канакинумаб

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – Нежелательное явление

ОРИ – Острая респираторная инфекция

ОШ – Отношение шансов

РКИ – Рандомизированные клинические испытания

САМ - Синдром активации макрофагов

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА – Системный ювенильный идиопатический артрит

ТОЦ – тоцилизумаб

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ЮИА – Ювенильный идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Валиева, С. И. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом, Вопросы современной педиатрии, 2011; 10 (3): 24–32.

[2] Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит:клиническая картина, диагностика,лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94.

[3] Готторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 55–64

[4] Детская ревматология: атлас / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ПедиатрЪ, 2015. - 384 с.: ил.

[5] Инструкция к препарату Канакинумаб ЛП-001414. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8947427c-3472-4847-adf0-966be0d7a7d0&t= (дата обращения 26.04.2022).

[6] Инструкция к препарату Тоцилизумаб ЛСР-003012/09 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24f1b2c9-e174-4efc-bd5b-5acd103025f8&t= (дата обращения 26.04.2022).

[7] Каледа М.И., Никишина И.П. «Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):236-245.

[8] Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2 (дата обращения 05.05.2022).

[9] Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. 2016 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/58, (дата обращения 05.06.2020).

[10] Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2011 Sep;30(9):1163-72.

[11] Aljaberi N., Tronconi E., Schulert G. et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. Pediatr Rheumatol Online J. 2020 Jan 16;18(1):7.

[12] Al-Salama Z.T. Emapalumab: First Global Approval. Drugs. 2019 Jan;79(1):99-103.

[13] Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J. et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1984 Dec;81(24):7907-11.

[14] Balamuth N.J., Nichols K.E., Paessler M. et al. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2007 Aug;29(8):569-73.

[15] Beukelman T., Kimura Y., Ilowite N.T. et al. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):30.

[16] Beukelman T., Patkar Nm, Saag Kg, et al. 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 & research. 2011; 63(4):465-482.

[17] Bielak M., Husmann E., Weyandt N. et al. IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry)», Pediatr Rheumatol Online J. 2018 Apr 5;16(1):22.

[18] Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N. et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. Arthritis Res Ther. 2017 Jan 23;19(1):13.

[19] Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum. 1998 Dec;41(12):2196-204.

[20] Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol. 2015 Jul;159(1):72-83.

[21] Brunner H.I., Quartier P., Alexeeva E. et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. Arthritis Rheumatol. 2020 Dec;72(12):2147-2158.

[22] Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. 2002 Dec;46(12):3143-50.

[23] Consolaro A., Ruperto N., Bazso A. et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009 May 15;61(5):658-66.

[24] Consolaro A., Varnier G.C., Martini A. et al. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2015 May;11(5):265-75.

[25] Davies R., Gaynor D., Hyrich K.L. et al. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017 Apr;46(5):584-593.

[26] Davies R., Southwood T., Kearsley-Fleet L. et al. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arch Dis Child. 2017 Feb;102(2):206-207.

[27] De Benedetti F., Brogan P., Bracaglia C. et al. Emapalumab (Anti-Interferon-Gamma Monoclonal Antibody) in Patients with Macrophage Activation Syndrome (MAS) Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA). Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (suppl 4).

[28] De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2385-95.

[29] De Benedetti F., Massa M., Robbioni P. et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991 Sep;34(9):1158-63.

[30] De Jager W., Hoppenreijs E.P., Wulffraat N.M. et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis. 2007 May;66(5):589-98.

[31] De Matteis A., Bracaglia C., Pires Marafon D. et al. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort. Rheumatology (Oxford). 2022 Apr 11;61(4):1621-1629.

[32] D'Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C. et al. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. Clin Vaccine Immunol. 2013 Mar;20(3):319-27.

[33] Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique: définition et classification [Juvenile idiopathic arthritis: Definition and classification]. Arch Pediatr. 2016 Apr;23(4):437-41. French.

[34] DeWitt E.M., Kimura Y., Beukelman T. et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jul;64(7):1001-10.

[35] Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009;27:519-50.

[36] Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018 Jan;281(1):8-27.

[37] Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2019 Oct;15(10):612-632.

[38] Dinarello C.A., Renfer L., Wolff S.M. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. Proc Natl Acad Sci USA. 1977 Oct;74(10):4624-7.

[39] Dinarello C.A., Rosenwasser L.J., Wolff S.M. Demonstration of a circulating suppressor factor of thymocyte proliferation during endotoxin fever in humans. J Immunol. 1981 Dec;127(6):2517-9.

[40] Dredge K., Marriott J.B., Dalgleish A.G. Immunological effects of thalidomide and its chemical and functional analogs. Crit Rev Immunol. 2002;22(5-6):425-37.

[41] Economides A.N., Carpenter L.R., Rudge J.S. et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. Nat Med. 2003 Jan;9(1):47-52.

[42] Eisenberg S.P., Evans R.J., Arend W.P. et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature. 1990 Jan 25;343(6256):341-6.

[43] Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. 1994 Oct 22;344(8930):1105-10.

[44] Fall N., Barnes M., Thornton S. et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. Arthritis Rheum. 2007 Nov;56(11):3793-804.

[45] Feito J.G., Pereda C.A. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. J Clin Rheumatol. 2009 Oct;15(7):363-5.

[46] García-Carrasco M., Fuentes-Alexandro S., Escárcega R.O. et al. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2007 Oct;74(5):500-3.

[47] Gattorno M., Piccini A., Lasigliè D. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1505-15.

[48] Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997 Jul;40(7):1202-9.

[49] Gohar F., McArdle A., Jones M. et al. Molecular signature characterisation of different inflammatory phenotypes of systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2019 Aug;78(8):1107-1113.

[50] Grevich, S., Shenoi, S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. Adolescent health, medicine and therapeutics, 2017 Nov 9;8:125-135.

[51] Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V. et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab, Arthritis Rheumatol. 2016 Jan; 68(1):218-28.

[52] Hannum C.H., Wilcox C.J., Arend W.P. et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature. 1990 Jan 25;343(6256):336-40.

[53] Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T. et al. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1995 May 23;92(11):4862-6.

[54] Holzinger D., Tenbrock K., Roth J. Alarmins of the S100-Family in Juvenile Autoimmune and Auto-Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2019;10:182.

[55] 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.

[56] Horneff G., Schulz A. C., Klotsche J. et al. «Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry», Arthritis Res Ther. 2017 Nov 22;19(1):256.

[57] Huang Z., Lee P.Y., Yao X. et al. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatrics. 2019 May;143(5):e20182845.

[58] Ilowite N.T., Prather K., Lokhnygina Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014 Sep;66(9):2570-9.

[59] Inoue N., Shimizu M., Tsunoda S. et al. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2016 Aug;169:8-13.

[60] Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002 Aug-Oct;13(4-5):357-68.

[61] Jenkins B.J., Quilici C., Roberts A.W. et al. Hematopoietic abnormalities in mice deficient in gp130-mediated STAT signaling. Exp Hematol. 2002 Nov;30(11):1248-56.

[62] Kaleda M.I., Nikishina I.P., Shapovalenko A.N. et al. The phenomenon of neutropenia during tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):662-667.

[63] Kasher-Meron M., Uziel Y., Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a case report. Rheumatology (Oxford). 2009 Apr;48(4):445-6.

[64] Kearsley-Fleet L., Beresford M.W., Davies R. et al. «Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra», Rheumatology (Oxford). 2019 Jan 1;58(1):94-102.

[65] Kessel C., Lippitz K., Weinhage T. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017 Jul;69(7):1480-1494.

[66] Kimura Y., Grevich S., Beukelman T. et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Apr 11;15(1):23.

[67] Kostik M.M., Isupova E.A., Chikova I.A. et al. Reasons for inactive disease and flare in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients during tocilizumab treatment», Clin Exp Rheumatol. 2018 Mar-Apr;36(2):335-341.

[68] Kudela H., Drynda S., Lux A. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. BMC Rheumatol. 2019 Feb 28;3:4.

[69] Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J.B. et al. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2416-25.

[70] Lai J.M., Wu F.Q., Zhou Z.X. et al. [Tocilizumab for refractory systemic juvenile idiopathic arthritis]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2017 Nov 2;55(11):830-834. Chinese.

[71] Lainka E., Baehr M., Raszka B. et al. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Mar 22;19(1):38.

[72] Lee J.J.Y., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatr Clin North Am. 2018 Aug;65(4):691-709.

[73] Lerkvaleekul B., Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. Open Access Rheumatol. 2018 Aug 31;10:117-128.

[74] Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):491-6.

[75] Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med. 2000 Mar 16;342(11):763-9.

[76] Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A.O. et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2013 Sep;65(9):2486-96.

[77] Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20.

[78] Maritsi D.N., Vougiouka O., Eleftheriou D. Discontinuation of Canakinumab following Clinical Disease Remission Is Feasible in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2020 Apr;47(4):634-635.

[79] Minoia F., Davì S., Horne A. et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):3160-9.

[80] Modesto C., Woo P., García-Consuegra J. et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. Clin Exp Rheumatol. 2001 Mar-Apr;19(2):211-7.

[81] Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):478-86.

[82] Nada D.W., Moghazy A., Allam A.E. et al. Short-Term Outcomes and Predictors of Effectiveness of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Cohort Study. Front Med (Lausanne). 2021 May 10;8:665028.

[83] Narváez J., Díaz-Torné C., Juanola X. et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Apr;68(4):607-8.

[84] Nigrovic P.A. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(52):15785-15786.

[85] Nigrovic P.A., Beukelman T., Tomlinson G. et al. Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST). Clin Trials. 2018 Jun;15(3):268-277.

[86] Ogilvie E.M., Khan A., Hubank M. et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):1954-65.

[87] Onel K.B., Horton D.B., Lovell D.J. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Apr;74(4):521-537.

[88] Otten M.H., Prince F.H., Armbrust W. et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. JAMA. 2011 Dec 7;306(21):2340-7.

[89] Pacharapakornpong T., Vallibhakara S.A., Lerkvaleekul B. et al. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2017 Feb;37(2):251-255.

[90] Padeh S., Passwell J.H. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. Arthritis Rheum. 1998 Jul;41(7):1210-4.

[91] Papsdorf V., Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011 Jan;50(1):214-21.

[92] Pardeo M., Bracaglia C., De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. Best practice & research. Clinical rheumatology. 2017 Aug;31(4):505-516.

[93] Pardeo M., Pires Marafon D., Insalaco A. et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1523-7.

[94] Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;201(9):1479-1486.

[95] Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb; 31(2):390-2.

[96] Prencipe G., Bracaglia C., De Benedetti F. Interleukin-18 in pediatric rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. 2019 Sep;31(5):421-427.

[97] Prieur A.M., Roux-Lombard P., Dayer J.M. Dynamics of fever and the cytokine network in systemic juvenile arthritis. Rev Rhum Engl Ed. 1996 Mar;63(3):163-70.

[98] Quartier P., Alexeeva E., Constantin T. et al. Tapering Canakinumab Monotherapy in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Remission: Results From a Phase IIIb/IV Open-Label, Randomized Study. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):336-346.

[99] Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. et al. A multicentre, randomised, 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 May;70(5):747-54.

[100] Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum. 2003 Apr;48(4):1093-101.

[101] Raimondo M.G., Biggioggero M., Crotti C. et al. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. Drug Des Devel Ther. 2017 May 24;11:1593-1603.

[102] Ravelli A., Consolaro A., Horneff G. et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):819-828.

[103] Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Arthritis and rheumatism. 2013; 65(10):2499-2512.

[104] Roszkiewicz J., Orczyk K., Smolewska E. Tocilizumab in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis - single-centre experience», Reumatologia. 2018;56(5):279-284.

[105] Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P. et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. Ann Rheum Dis. 2018 Dec;77(12):1710-1719.

[106] Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):383-91.

[107] Ruperto N., Quartier P., Wulffraat N. et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum. 2012 Feb;64(2):557-67.

[108] Ruperto N., Quartier P., Wulffraat N. et al. Evaluation of Safety and Preliminary Efficacy of Canakinumab (ACZ885), a New IL-1-Beta Blocking Monoclonal Antibody, in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA). Arthritis Rheum. 2009; 60 (10), v.1.

[109] Ruperto N., Ravelli A., Pistorio A. et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9.

[110] Ruperto, N., Brunner, H. I., Quartier, P. et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. The New England journal of medicine, 367(25), 2396–2406.

[111] Russo R.A., Katsicas M.M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol. 2009 May;36(5):1078-82.

[112] Russo R.A., Katsicas M.M. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. J Rheumatol. 2013 Mar;40(3):329-34.

[113] Saccomanno B., Tibaldi J., Minoia F. et al. Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis», J Rheumatol. 2019 Apr;46(4):416-421.

[114] Sano T., Sakai H., Takimoto K. et al. Rituximab alone was effective for the treatment of a diffuse large B-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. Int J Clin Oncol. 2007 Feb;12(1):59-62.

[115] Sathe K., Khubchandani R.P. Thalidomide for systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Indian Pediatr. 2013;50: 237-239.

[116] Schulert G.S., Grom A.A. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. Annu Rev Med. 2015;66:145-59.

[117] Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec;16(12):843-862.

[118] Shimizu M., Nakagishi Y., Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. Cytokine. 2013 Feb;61(2):345-8.

[119] Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity. Nat Rev Immunol. 2010 Feb;10(2):89-102.

[120] Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N. et al. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1595-601.

[121] So M.W., Koo B.S., Kim Y.J. et al. Successful rituximab treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis and autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2014 Sep;24(5):855-7.

[122] Sota J., Insalaco A., Cimaz R. et al. Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Front Pharmacol. 2019 Jan 8;9:1526.

[123] Sota J., Rigante D., Ruscitti P. et al. Anakinra Drug Retention Rate and Predictive Factors of Long-Term Response in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease. Front Pharmacol. 2019 Aug 23;10:918.

[124] Speckmaier M., Findeisen J., Woo P. et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1989 Nov-Dec;7(6):647-50.

[125] Spiegel L.R., Schneider R., Lang B.A. et al. arly predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. Arthritis Rheum. 2000 Nov;43(11):2402-9.

[126] Sullivan K.E. Pathogenesis of Pediatric Rheumatologic Diseases. Pediatr Clin North Am. 2018 Aug;65(4):639-655.

[127] Sur L.M., Sur G., Samasca G. et al. Investigations of cellular immunity in juvenile idiopathic arthritis. Cent Eur J Immunol. 2019;44(1):92-96.

[128] Taga T., Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. Annu Rev Immunol. 1997;15:797-819.

[129] Tarp S., Amarilyo G., Foeldvari I. et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Rheumatology (Oxford). 2016 Apr;55(4):669-79.

[130] Ter Haar N.M, van Dijkhuizen E H P., Swart J.F et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1163-1173.

[131] Toplak N., Blazina Š., Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. Drug Des Devel Ther. 2018;12:1633-1643.

[132] van den Ham H.J., de Jager W., Bijlsma J.W. et al. Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis. Rheumatology (Oxford). 2009 Aug;48(8):899-905.

[133] Vandenhaute J., Wouters C.H., Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome. Front Immunol. 2020 Jan 15;10:3089.

[134] Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J. et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014 Apr;66(4):1034-43.

[135] Voronov E., Shouval D.S., Krelin Y. et al. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2003 Mar 4;100(5):2645-50.

[136] Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B. et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Jul;63(7):929-36.

[137] Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004 Nov;31(11):2290-4.

[138] Wittkowski H., Frosch M., Wulffraat N. et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum. 2008 Dec;58(12):3924-31.

[139] Woerner A., Uettwiller F., Melki I. et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. RMD Open. 2015 Apr 30;1(1):e000036.

[140] Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000 Aug;43(8):1849-57.

[141] Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther. 2005;7(6):R1281-8.

[142] Yan X., Tang W., Zhang Z. et al. Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Response Differs by Disease Duration at Medication Initiation and by Phenotype of Disease. Front Pediatr. 2021 Nov 8;9:735846.

[143] Yang C.A., Chiang B.L. Inflammasomes and Childhood Autoimmune Diseases: A Review of Current Knowledge. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(2):156-170.

[144] Yasuoka R., Iwata N., Abe N. et al. Risk factors for hypersensitivity reactions to tocilizumab introduction in systemic juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2019 Mar;29(2):324-327.

[145] Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.

[146] Yokota S., Itoh Y., Morio T. et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1654-60.

[147] Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Jun;28(3):231-8.

[148] Zuber Z., Rutkowska-Sak L., Postępski J. et al. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. Med Sci Monit. 2011 Dec;17(12):SR35-42.