ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мамутова Анна Владимировна

Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

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 – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1. Общая характеристика 15

1.2. Терапия ЮИА 17

1.2.1. Общие сведения 17

1.2.2. Современная стратегия терапии ЮИА без системных проявлений 21

1.3. Предикторы ответа на терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений 25

1.3.1. Предикторы ответа на терапию метотрексатом 25

1.3.2. Предикторы ответа на терапию ингибиторами ФНОα 28

1.3.3. Предикторы ответа на терапию тоцилизумабом 35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 38

2.1. Критерии включения в исследование 38

2.2. Критерии не включения в исследование 38

2.3. Участники исследования 38

2.4. Схемы применения исследуемых генно-инженерных биологических препаратов 38

2.5. Анализируемые показатели 39

2.6. Критерии эффективности терапии 43

2.7. Дизайн исследования 45

2.8. Методы статистической обработки данных 46

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ 47

3.1. Характеристика участников исследования 47

3.2. Эффективность терапии 51

3.3. Безопасность терапии 53
3.4. Предикторы исходов терапии 53
3.5. Резюме основного результата исследования 56
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ АДАЛИМУМАБОМ 57
4.1. Характеристика участников исследования 57
4.2. Эффективность терапии 61
4.3. Безопасность терапии 63
4.4. Предикторы исходов терапии 63
4.5. Резюме основного результата исследования 66
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ТОЦИЛИЗУМАБОМ 67
5.1. Характеристика участников исследования 67
5.2. Эффективность терапии 71
5.3. Безопасность терапии 73
5.4. Предикторы исходов терапии 73
5.5. Резюме основного результата исследования 76
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГИБП ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ 78
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 83
ОБСУЖДЕНИЕ 99
ВЫВОДЫ 112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По определению международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении другой патологии суставов [95]. Ювенильный идиопатический артрит – самое распространенное аутоагрессивное заболевание костно-мышечной системы в детском возрасте, ЮИА часто приводит к инвалидности, снижению качества жизни больных детей и их семей [2, 65, 102].

Согласно классификации ILAR различают 6 вариантов ЮИА в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита [26, 65, 95]. Основными лекарственными средствами для лечения ЮИА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), системные и/или внутрисуставные глюкокортикоиды (ГК), а также биологические и небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания [15, 65].

Метотрексат (МТ) - болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАП), рекомендованный в качестве начальной терапии для больных ЮИА без активных системных проявлений [26, 52]. У большинства пациентов с ЮИА МТ эффективен, индуцирует развитие ремиссии [3, 74 , 117]. В 30% случаев метотрексат не предотвращает прогрессирование болезни и пациентам требуется эскалация терапии [14, 104, 117], что побудило исследователей сосредоточиться на поиске предикторов ответа на терапию метотрексатом [57, 119] и новых методов лечения.

При изучении механизмов развития болезни фактор некроза опухоли α (ФНОα) стал первым цитокином, чья роль в качестве мишени для лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) была доказана при воспалительных заболеваниях суставов [27, 47, 73]. Эффективность ингибиторов

ФНОα – растворимого рецептора к ФНОα этанерцепта и моноклональных антител к ФНОα адалимумаба, была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, где более чем у 70% пациентов с ЮИА было зарегистрировано 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) [91].

В 2009 году к использованию в детской практике при системном варианте заболевания было одобрено гуманизированное моноклональное антитело к рецептоптору ИЛ-6 тоцилизумаб. В 2012 году в многоцентровом плацебо контролируемом исследовании CHERISH была доказана эффективность тоцилизумаба при полиартикулярном варианте ЮИА. За 2 года терапии тоцилизумабом у 71% пациентов с ЮИА было зарегистрировано 70%, у 58% - 90% улучшение по критериям АКРпеди [44]. С 2013 года тоцилизумаб официально одобрен для использования у пациентов с полиартикулярным ЮИА [102].

Рандомизированные клинические исследования доказали эффективность ГИБП у 60-70% пациентов, рефрактерных к терапии МТ [7, 115, 116]. У 40-30% пациентов терапия первым ГИБП прекращается в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью [116].

В связи с этим в научном сообществе возрастает интерес к выявлению предикторов ответа на ГИБП. В научных исследованиях изучаются демографические, клинические и, в большей мере, лабораторные и генетические предикторы ответа на терапию ГИБП. Большинство исследований в этой области посвящено ингибиторам ФНОα, в частности, этанерцепту [50, 72, 110].

Для создания достоверной модели ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами помимо выявления отдельных параметров необходимо изучение полной клинической картины болезни. Такая Модель прогноза должна быть исследована в условиях клинической практики.

Выявление предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами позволит определить оптимальные условия для

инициации терапии тем или иным препаратом у пациентов с ЮИА без системных проявлений и повысить эффективность лечения.

Степень разработанности темы

Опубликованы несколько исследований с размером выборки от 61 до 863 больных, целью которых являлся поиск предикторов ответа на лечение этанерцептом у детей с ЮИА [50, 72, 91, 101]. На основании результатов исследований были определены наиболее вероятные факторы, связанные с ответом на лечение этанерцептом: активность заболевания при инициации терапии, показатель функциональной способности по вопроснику Childhood Health Assessment Quesnionnaire (CHAQ), наличие системных проявлений, показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сопутствующая терапия глюкокортикоидами, возраст дебюта заболевания и начала терапии, вовлечение в процесс суставов запястья и наличие антиядерных антител [101]. В мировой литературе существуют работы по сравнению эффективности ингибиторов ФНОα и тоцилизумаба у пациентов с ЮИА, по результатам которых косвенно можно предполагать наличие предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами [62]. Клинические предикторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с суставными вариантами ЮИА изучены в одном российском исследовании 53 пациентов [9]. В российском исследовании эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА описаны предикторы достижения статуса неактивного заболевания [11].

Таким образом, весьма актуально выявление предикторов развития ремиссии болезни в условиях терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом для разработки алгоритма персонализированной биологической терапии с целью повышения возможности достижения ремиссии ЮИА.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить частоту достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди, стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями C. Wallace и JADAS71 в течение 12 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Установить взаимосвязь различных вариантов ЮИА без системных проявлений и ответа на терапию этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом.
3. Выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
4. Определить «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях лечения этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом.

Научная новизна

Впервые разработан алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) с учетом демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Разработанный алгоритм достоверно повышает вероятность достижения ремиссии как целевого показателя терапии детей с ЮИА в течение 12 месяцев наблюдения.

Доказано, что терапия генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия через 12 месяцев обеспечивает достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди у 72%, 63%, 23%; стадии неактивного заболевания по критериям C.Wallace - у 68%, 44% и 23%, ремиссии по критериям C.Wallace - у 39%, 44%, 15% и индексу JADAS71 – у 24%, 34% и 8% пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом, соответственно.

Выявлено, что частота достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди, стадии неактивного заболевания/ремиссии по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии этанерцептом и адалимумабом достоверно не зависит от варианта течения ЮИА. Олигоартикулярный ЮИА (персистирующий) является значимым предиктором достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев лечения тоцилизумабом.

Впервые методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой модели ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами установлены предикторы развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия: этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Они включают возраст дебюта ЮИА, применение генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе и причины их отмены, длительность заболевания и число суставов с активным артритом на момент старта терапии.

Выявлены «ранние» предикторы развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получающих генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия. Они включают – положительную динамику показателя индекса JADAS71, числа суставов с активным артритом, балла состояния здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента, показателя сывороточного уровня СРБ, улучшение по критериям АКРпеди через 1 месяц биологической терапии. Показано, что наличие «ранних» предикторов развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, позволяет с высокой

степенью достоверности прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев терапии, их отсутствие – является основанием для раннего «переключения» на другой генно-инженерный биологический препарат.

Установлено что:

- предикторами ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев лечения этанерцептом являются длительность болезни не более 2х лет до начала и число болезненных суставов не более 4 на момент старта терапии; «ранним» предиктором - снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным значением. При сочетании всех предикторов прогнозировать ремиссию болезни достаточно трудно (чувствительность Модели 32,5%); при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии этанерцептом (специфичность Модели 94,2%);

- предиктором развития ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии адалимумабом является наличие увеита; «ранними» предикторами - улучшение на 70% по критериям АКРпеди и уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более через 1 месяц лечения. При сочетании всех предикторов прогнозировать ремиссию ЮИА достаточно трудно (чувствительность Модели - 34%), при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии адалимумабом (специфичность Модели - 91%);

- предикторами достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом являются дебют болезни в возрасте ≤ 2 лет, персистирующий олигоартрит, отмена другого генно-инженерного биологического препарата по причине ремиссии; «ранними» предикторами - улучшение самочувствия по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов и снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения. При сочетании всех предикторов прогнозировать достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди достаточно трудно (чувствительность Модели

23%); при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии тоцилизумабом (специфичность Модели 93%).

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 - растворимым рецептором, моноклональными антителами к ФНОα и антителами к рецептору ИЛ-6 у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

В ходе работы проведен анализ взаимосвязи демографических, клинических и лабораторных данных с ответом на терапию генно-инженерными биологическими препаратами – этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Учитывая выявленные предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, разработан алгоритм персонализированного лечения пациентов с ЮИА без системных проявлений. Полученные результаты важны для клинической практики, так как их использование обеспечивает достижение наилучшего исхода заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях лечения генно-инженерными препаратами с разным механизмом действия.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы проведено длительное ретроспективное когортное исследование групп пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым была назначена терапия этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью генно-инженерных биологических препаратов. Выбор вероятных прогностических факторов основывался на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов

с ЮИА без системных проявлений. Эффективность терапии оценивалась в соответствии с международными критериями оценки активности заболевания (АКР педи, C.Wallace, JADAS71). Для определения предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p<0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Построение модели ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (далее Модель) проводилось с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей Модели по информационному критерию Акаике и скорректированному коэффициенту детерминации. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной были представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом), разработанный с учетом сочетания демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию, достоверно повышает вероятность достижения ремиссии как целевого показателя лечения детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев наблюдения.

2. Предикторы развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия: этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом, выявленные многофакторным методом регрессионного анализа и построением итоговой модели ответа на лечение генно-инженерными биологическими

препаратами, включают возраст дебюта ЮИА, применение генно-инженерных бмологических препаратов в анамнезе и причины их отмены, длительность заболевания, число суставов с активным артритом и наличие увеита на момент старта терапии.

3. «Ранние» предикторы развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получающих генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия, включающие положительную динамику показателя индекса JADAS71, числа суставов с активным артритом, балла состояния здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента, показателя сывороточного уровня СРБ, улучшение по критериям АКРпеди через 1 месяц биологической терапии, позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев терапии, 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» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на современной идее персонификации терапии ЮИА, а также достижения наилучшего исхода проводимой противоревматической терапии, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе по детской ревматологии. Результаты работы соотносятся с её целью и задачами. Результаты подтверждаются достаточным

числом пациентов в группах. В работе используются материалы и методы, признанные международным сообществом ревматологов, в связи с чем результаты возможно сравнить с полученными данными в других работах, посвященных ЮИА.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 16 - 18 февраля 2018 года, на постерных сессиях в Амстердаме The European League Against Rheumatism 2018 г, 25th European Paediatric Rheumatology Congress 2018 г, Лиссабон.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 5 статей – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (журнал Вопросы современной педиатрии, индексируется в базе данных Scopus, quartile 3); 1 статья – в иностранном журнале (Pediatric rheumatology, индексируется в базе данных Scopus, quartile 2), 4 тезиса - в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении медицинских данных 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 132 странице машинописного текста, иллюстрирован 15 таблицами, 15 рисунками. Список литературы включает 127 источников, из них 15 отечественных, 112 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – гетерогенная группа заболеваний, которая включает разные формы артрита с неизвестной этиологией, длительностью не менее 6 недель у пациентов в возрасте до 16 лет [102]. Ввиду отсутствия патогномоничных особенностей, диагноз устанавливается при исключении других видов хронических артритов, инфекционных, онкогематологических заболеваний, травм. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 человек на 100 тысяч детского населения в возрасте до 16 лет [4, 15]. Распространенность ЮИА в разных странах составляет от 0,05 до 0,6 %. На территории Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 человека на 100 тысяч детского населения. Чаще болеют девочки. Смертность - в пределах 0,5–1 %. ЮИА приводит к инвалидности при отсутствии адекватного лечения [2, 15].

Среди тех или иных этнических групп, географических ареалов могут превалировать разные варианты ЮИА [53]. В связи с более углубленным пониманием заболевания, научное сообщество ревматологов регулярно пересматривает классификацию ЮИА. В настоящее время наиболее широко используется классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций 2001 года (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). Различают 6 вариантов ЮИА в зависимости от числа вовлеченных суставов, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, выявления энтезита, системных проявлений, обнаружения псориаза у родственников первой линии. Согласно классификации ILAR ЮИА делится на системный, олиоартикулярный (персистирующий/распространившийся), полиартикулярный (с наличием ревматоидного фактора/с отсутствием ревматоидного фактора), псориатический, ассоциировнный с энтезитом, недифференцированный [42,53].

Для подбора адекватной терапии необходимо понимание механизмов заболевания, а следовательно, установление правильного диагноза согласно классификации. В настоящий момент известно, что ЮИА с системным началом

(сЮИА) значимо отличается от других вариантов ЮИА и рассматривается как аутовоспалительное заболевание, учитывая главенствующую роль врожденного иммунитета в механизмах развития болезни [65, 102]. При развитии сЮИА эффекторными клетками являются макрофаги и нейтрофилы, отсутствуют аутоантитела [2,5]. Клинические проявления сЮИА связаны с гиперпродукцией ИЛ-6 и ИЛ-1. При развитии ЮИА без системных проявлений ведущую роль играет активация приобретенного звена иммунитета, в первую очередь задействованы Т- и В-лимфоциты. Первостепенную роль в развитии клинических проявлений при ЮИА без системных проявлений играет синтез ФНОα, а также синтез аутоантител [2, 5, 65]. Известно, что генетические факторы влияют на вариант заболевания. Так HLA-B27 ассоциируют с развитием энтезит-ассоциированного артрита и его наличие является критерием исключения при установлении других вариантов ЮИА [15, 26]. В связи с прогрессом в изучении патогенеза ЮИА возникают новые предложения для пересмотра классификации. Учитывая разнородность клинического течения, A.Martini предлагает разделять системный ЮИА на два варианта: только с системными проявлениями и вариант с наличием артрита, как эквивалент болезни Стилла у взрослых. Также A. Martini рассматривает энтезит-ассоциированный артрит у детей, как не полностью сформировавшийся спондилоартрит взрослых. В связи с различиями в механизмах развития РФ-позитивного и РФ-негативного артрита есть предположения, что РФ-позитивный полиартрит у детей является ранним началом ревматоидного артрита взрослых [81, 82]. A. Ravelli и соавт. считают, что АНФ-положительный олигоартрит специфичен только для детей и пациенты с этим заболеванием ошибочно классифицируются в группу с РФ-негативным полиартритом за счет распространенного суставного синдрома. При исключении АНФ-положительных пациентов из группы с РФ-негативным полиартритом остаются те, кто наиболее схож фенотипически – пациенты с симметричным поражением суставов [100].

Определенно ясно, что существуют отдельные гетерогенные хронические заболевания суставов со специфическими для них клиническими,

демографическими, лабораторными, генетическими характеристиками, что требует дальнейшего совершенствования классификации [81, 82, 100].

В 2011 году в клинических рекомендациях американской коллегии ревматологов (АКР) по лечению ЮИА предложено разделение пациентов на терапевтические группы. Целью деления являлась структуризация алгоритмов лечения, учитывая число пораженных суставов, а также факторы неблагоприятного прогноза течения и активности заболевания. Были выделены 5 терапевтических групп пациентов: с поражением четырех и менее суставов в анамнезе, с поражением пяти и более суставов в анамнезе, с активным сакроилеитом, системный ЮИА с активными системным проявлениями и системный ЮИА с активным артритом [26].

В 2013 году АКР опубликовала дополнение к рекомендациям, которое посвящено терапии ЮИА с системным началом, учитывая значительные отличия данного варианта заболевания от остальных. Это в очередной раз подтверждает относительную гомогенность вариантов ЮИА без системным проявлений и объясняет изучение данной группы пациентов отдельно от пациентов с системным ЮИА [102].

Известны общие прогностические факторы тяжелого течения ЮИА без системных проявлений: артрит тазобедренных суставов, вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, суставов запястья, наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, наличие рентгенологических изменений (эрозии, сужение межсуставных щелей), а также повышение островоспалительных маркеров крови [15, 26, 118]. Однако нет сведений о том, что данные факторы указывают на недостаточный ответ при проведении терапии.

1.2. Терапия ЮИА

1.2.1. Общие сведения

Во все времена лечение ревматических заболеваний встречалось с трудностями. В 1976 года Dudley Hart сказал о ревматоидном артрите: «Лечение

состояний, для которых нет эффективной терапии, требует больших усилий от врача, которому приходится быть и фармакологом, и человеком, и психиатром, и духовником – по сути, он должен быть врачом в самом полном смысле этого слова» [59]. Артрит с аутоагрессивным механизмом развития до сих пор не полностью излечим, однако арсенал лекарственных средств, используемых в настоящее время, позволяет предотвратить прогрессирование болезни и добиться длительной ремиссии [65, 52, 53].

Выбор лекарственных средств расширялся в связи с углублением понимания этиологии и патогенеза ЮИА: от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина, препаратов золота, когда заболевание связывали с инфекционными агентами; глюкокортикоидов (ГК), которые, как оказалось, имеют множество побочных эффектов, до болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), когда стала понятна роль иммунной системы [59, 85].

Революцию в лечении ревматических болезней впервые произвели глюкокортикоиды. В 1920-х годах Philip Hench выдвинул гипотезу, что системные проявления ревматоидного артрита схожи с явлениями надпочечниковой недостаточности. Он предположил о наличии некого вещества с антиревматическим эффектом, синтезируемым в коре надпочечников, дефицит которого может быть связан с развитием ревматоидного артрита. Это вещество он назвал «субстанцией X». В то же время Edward Kendall - биохимик, работавший, как P. Hench, в Mayo Clinic, занимался изучением и выделением гормонов коры надпочечников. В Цюрихе подобные исследования проводил Tadeus Reichstein. В 1935 году исследователями был выделен кортизон, который и являлся «антиревматической субстанцией X» [67]. Спустя 13 лет P. Hench впервые использовал кортизон для лечения ревматоидного артрита, 21 сентября 1948 года пациентке с ревматоидным артритом была сделана инъекция большой дозы кортизона. Это была Mrs. Gardner, 29 лет, которая страдала тяжелой эрозивной формой артрита в течение 5-ти лет и была вынуждена передвигаться в

инвалидной коляске. Через 4 дня с начала терапии кортизоном она смогла самостоятельно ходить. На собрании в Mayo Clinic в апреле 1949 года доложена информация об ошеломляющей эффективности кортизона [93]. В 1950 году за открытие стероидов P. Hench, E. Kendall и T. Reichstein получили Нобелевскую премию [67]. В последующем популярность глюкокортикоидов резко снизилась, в связи с выявлением серьезных побочных эффектов: остеопороз, увеличение веса, миастения, стероидная катаракта, пептические язвы, артериальная гипертензия.

У ГК быстро проявляется симптоматическая эффективность. Учитывая побочные эффекты, ГК используют в виде пульс-терапии высокими дозами коротким курсом при тяжелом обострении заболевания, а также в низких дозах в качестве bridge-терапии при переходе к болезнь-модифицирующим антиревматическим препаратам (БМАП) [6]. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты это медленно действующие противовоспалительные препараты. БМАП не только уменьшают выраженность симптомов воспаления, но и могут предотвращать деструкцию хрящевой и костной ткани [7]. Термин БМАП появился в 1980-х годах, хотя препараты, входящие в эту категорию, появились раньше. В эту группу входят такие препараты, как циклоспорин, азатиоприн, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, метотрексат [31]. Наиболее широко используемым препаратом является метотрексат (МТ).

В 1948 году S. Farber опубликовал сведения об успешном использовании аминоптерина при лейкемии у детей. В последующем было выявлено, что одним из эффектов аминоптерина является препятствие пролиферации соединительной ткани, что послужило стимулом к более глубоким исследованиям. В 1951 году R. Gubner et al. показали эффективность данного антиметаболита при ревматоидном артрите и псориатическом артрите. Из-за сложности в производстве аминоптерина было синтезировано модифицированное соединение, которое сохраняло свою эффективность. Это модифицированное соединение является метотрексатом [122]. Использование метотрексата в «эру глюкокортикоидов» при ревматоидном артрите было не популярным [67]. В 1980-х годах были

продемонстрированы результаты контролируемых рандомизируемых исследований об успешном использовании метотрексата при рефрактерном ревматоидном артрите [19, 58, 124], после чего возобновился интерес к данному препарату. В настоящее время метотрексат является препаратом выбора, «золотым» стандартом как в терапии ревматоидного артрита у взрослых так и в терапии ювенильного идиопатического артрита [15, 16, 52]. За несколько десятилетий эффективность метотрексата подтверждена в большом числе открытых контролируемых исследований и наблюдений. Показано, что при лечении метотрексатом эффективность сохраняется дольше, а токсичность менее выражена, чем при использовании других БМАП (гидроксихлорохин, циклосприн, D-пеницилламин, ауранофин, лефлуномид) [29, 51, 54]. Несмотря на высокую эффективность, у части пациентов метотрексат не предотвращал прогрессирование заболевания. Это потребовало дальнейшего исследования путей преодоления болезни.

Изучение иммунной системы привело к открытию в начале XX века веществ в сыворотке крови, обеспечивающих защиту организма от инфекций– антител. К 1939 году P.Behring и E.Ehrlich популяризировали терапию «антисыворотками» против таких инфекций, как дифтерия и пневмония. В дальнейшем стало известно, что существуют иммунные клетки, которые вырабатывают вещества, приводящие к хроническому воспалению при ревматических и других заболеваниях. Были попытки создать препараты, воздействующие на эти иммунные клетки, либо на вещества-регуляторы воспаления - цитокины. Такие работы проводились еще в 1960-х годах, но из-за низкого уровня технологий не стали успешными. Препараты были высоко аллергенными, обладали неспецифическим действием и могли оказывать токсический эффект [80]. В 1984 году G.Köhler и C.Milstein получили Нобелевскую премию за открытие революционного биотехнологического метода – получения гибридом и моноклональных антител. Этот метод стал ключом к созданию генно-инженерных биологических препаратов и отправной точкой новой эры терапии ревматических болезней [16, 85].

В 1975 году Lloyd Old открыл цитокин, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα). В 1985 B.Beutler и соавт. открыли кахектин и определили его ключевую роль в развитии сепсиса. Как оказалось, кахектин и являлся ФНОα [28]. Выявление этого вещества и определение его функции послужили основанием для запуска работ по созданию его антагониста [27, 28, 120]. Использование антагонистов ФНО у пациентов с сепсисом не было успешным. Однако в 1991 году G.Kolliasetal доказал ключевую роль ФНОα в развитии ревматоидного артрита [73]. В 1992 году впервые проведено клиническое исследование, доказывающее эффективность антагониста ФНОα инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом [47]. В 1998 году в США впервые для лечения ревматоидного артрита был одобрен ингибитор ФНОα. Этим препаратом был растворимый рецептор к ФНОα этанерцепт. Инфликсимаб был одобрен для применения при ревматоидном артрите в 1999 году. В детской практике биологические препараты при ЮИА стали использоваться с 1999 года [78].

Изучение роли цитокинов в патогенезе ЮИА и ревматоидного артрита взрослых привело к появлению целого ряда биологических агентов, созданных генно-инженерным путём. Одни из них работают путем непосредственного связывания цитокина (инфликсимаб и адалимумаб – моноклональные антитела к ФНОα) или в качестве «подставных» рецепторов (этанерцепт – растворимый рецептор к ФНО-α), другие обладают целевой направленностью против определенного цитокина (анакинра и канакинумаб против ИЛ-1, тоцилизумаб против ИЛ-6). Также существует препарат, воздействующий на CD20 на поверхности В-лимфоцитов (ритуксимаб) и препарат – блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).

1.2.2. Современная стратегия терапии ЮИА без системных проявлений

В апреле 2018 года опубликованы рекомендации международной экспертной группы детских ревматологов по лечению ЮИА [99]. Эти рекомендации отличаются от других, тем, что не описывают подробные схемы использования отдельных препаратов, а формулируют общие принципы лечения

ЮИА. Главной идеей рекомендаций является то, что в настоящий момент для всех практикующих врачей целью терапии ЮИА должно быть достижение клинической ремиссии болезни по критериям C.Wallace или JADAS. Авторы подчеркивают, что независимо от страны и обеспечения лекарственными средствами, необходимо стремиться к достижению цели. Задачами терапии ЮИА являются управление симптомами заболевания, предотвращение структурных повреждений, избежание сопутствующих заболеваний, токсичности лекарственных средств, контроль развития ребенка и его качества жизни. Необходима преемственность в ведении пациента между детскими и взрослыми ревматологами. Важно вовлекать родителей и пациента в процесс лечения, совместно формировать стратегию лечения, освещать преимущества и возможные риски выбранной терапии. В таком случае наблюдается лучший пациентский комплаенс. Необходимо понимать, что существуют разные варианты ЮИА, и помимо ревматолога для управления заболеванием нужно регулярно привлекать врачей других специализаций: офтальмолога, дерматолога, гастроэнтеролога, ортопеда, психолога, врача лечебной физкультуры и др. Эксперты подчеркивают необходимость избегать длительного использования глюкокортикоидов в терапии, которое обосновано в остром периоде заболевания и при угрожающих жизни состояниях. Если глюкокортикоиды назначают длительно при терапии БМАП, это говорит о том, что выбранный БМАП недостаточно эффективен и требуется коррекция лечения. Во время каждого посещения пациентом клиники необходимо оценивать и документировать активность заболевания согласно международным критериям, например педиатрическим критериям улучшения Американского колледжа ревматологов (АКРпеди), C.Wallace или JADAS. Частота оценок зависит от варианта ЮИА, уровня активности заболевания и наличия внесуставных проявлений. Пациентов с активными проявлениями системного ЮИА рекомендовано оценивать еженедельно, пациентов с тяжелым течением полиартрита или энтезитом – ежемесячно, с олигоартритом – 1 раз в 3 месяца. Если у пациента наблюдается медикаментозная ремиссия, рекомендована оценка состояния 1 раз в 6 месяц с решением вопроса о тактике лечения в

зависимости от состояния пациента. При достижении цели терапии ЮИА, а именно ремиссии заболевания, необходимо поддерживать это состояние как можно дольше, однако это не указывает на то, что терапия должна продолжаться. В настоящий момент нет четких схем отмены противоревматической терапии, однако всё больше исследований посвящено данному вопросу [99].

Основой лекарственной терапии детей с ЮИА являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, а также болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, в первую очередь метотрексат [102]. В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями, при неэффективности метотрексата в течение 3 месяцев, а именно сохранении средней или высокой активности заболевания, в терапию добавляют генно-инженерный биологический препарат [15, 26]. Длительное время при лечении ЮИА без системных проявлений в первой линии ГИБП использовались ингибиторы ФНОα – инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб [26, 46].

Инфликсимаб - химерное антитело к ФНОα, которе состоит на 25% из участков мышиного происхождения, которые распознают антиген, и остальной бóльшей части (75%) человеческого происхождения. Инфликсимаб связывает и нейтрализует свободный и трансмембранный ФНОα, вызывает лизис ФНО-продуцирующих клеток. Инфликсимаб - первый ГИБП, который появился на российском рынке в 2001 году [13,68]. До настоящего момента препарат во всех странах мира используется у детей с ЮИА «off label». Официально зарегистрирован у детей с болезнью Крона с возраста 6 лет. Однако эффективность инфликсимаба при ЮИА доказана во многих открытых исследованиях [21, 68, 108]. Важно отметить, что при использовании инфликсимаба часто фиксируются инфузионные реакции, в том числе анафилактоидные, что обусловлено химерным строением антител [77]. При появлении на отечественном рынке других биологических препаратов, одобренных при ЮИА, частота использования инфликсимаба при этом заболевании в российской клинической практике резко сократилась.

Этанерцепт - препарат, представленный гибридными белками, или фьюжн-белками. Этанерцепт состоит из двух растворимых рецепторов ФНО человека, соединенных с Fc-участком IgG1, инактивирует ФНОα и ФНОβ, не влияет на продукцию ФНО [13, 64]. В 2000 году препарат одобрен в США для использования у детей с возраста 2 лет, а в странах Европейского союза - с 4 лет. В России препарат официально одобрен для использования у пациентов с ЮИА с 2009 года в возрасте старше 4 лет, с 2012 года – в возрасте старше 2 лет [13]. Эффективность и безопасность применения этанерцепта у пациентов с ЮИА доказаны во многих зарубежных и отечественных исследованиях [78, 55, 116].

Адалимумаб - полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНОα, блокирует связывание ФНОα с рецепторами клеток, не влияет на ФНОβ [13, 64]. В 2008 году адалимумаб одобрен для лечения ЮИА в США – с возраста 4х лет, в странах Европейского Союза (ЕС) – с 13 лет. В России адалимумаб зарегистрирован для использования у пациентов с ЮИА с 2010 года – с возраста 13 лет, с 2013 года – с 4 лет, с 2015 года – с 2 лет. С начала XX века в мировой литературе описано большое число рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность терапии адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений [12, 30, 63].

В 2009 году к использованию в детской практике при системном варианте заболевания было одобрено гуманизированное моноклональное антитело к рецептоптору ИЛ-6 тоцилизумаб. В 2012 году в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании CHERISH была доказана эффективность тоцилизумаба при полиартикулярном варианте ЮИА [44]. В группе пациентов с ЮИА без системных проявлений через 2 года у 71% пациентов было зарегистрировано 70%-ое, у 58% – 90%-ое улучшение по критериям АКРпеди [44]. С 2013 года ILAR включила в клинические рекомендации использование тоцилизумаба как ГИБП первой линии терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений [102].

В литературе представлена одна публикация, посвященная сравнению эффективности этанерцепта, адалимумаба и тоцилизумаба у пациентов с ЮИА

без системным проявлений. Работа проведена G.Horneff и соавт. на основе анализа данных немецкого регистра BIKER в 2016 году. В исследование были включены дети с распространившимся олигоартикулярным и полиартикулярным (РФ-позитивный и РФ-негативный) вариантами ЮИА. Терапия ГИБП была инициирована с 2011 года по 2015 год; 419 пациентов получали этанерцепт, 236 – адалимумаб и 74 – тоцилизумаб. По результатам исследования через 3 месяца лечения 90%-ое улучшение по критериям АКРпеди было зарегистрировано у 24% пациентов, получающих этанерцепт, у 27% - адалимумаб и у 26% - тоцилизумаб. Также проводилась оценка частоты достижения ремиссии по индексу JADAS71 в течение 1 года терапии. Ремиссия была зафиксирована у 34.8% пациентов, лечившихся этанерцептом, у 27.9% - адалимумабом и у 27.9% - тоцилизумабом. Таким образом, авторы утверждают, что этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб обладают сравнимой эффективностью у пациентов с ЮИА без системных проявлений [62].

Согласно клиническим рекомендациям каждый из трех представленных препаратов может быть использован в первой линии ГИБП терапии [62, 102]. Однако в клинических рекомендациях не определены критерии, в каких случаях выбирать тот или иной ГИБП при первичном назначении препарата и при переключениях.

1.3. Предикторы ответа на терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

1.3.1. Предикторы ответа на терапию метотрексатом

На настоящий момент синтезировано большое число БМАП, однако метотрексат по-прежнему является «золотым» стандартом терапии ЮИА, в качестве монотерапии или в сочетании с биологическими агентами. За годы использования МТ стало понято, что около 30% пациентов остаются невосприимчивыми к терапии [117]. У таких пациентов возможно развитие костно-деструктивных изменений в суставах в течение короткого времени. Эффективность МТ оценивается спустя 3 месяца лечения с целью последующего решения о необходимости эскалации терапии. Учитывая выраженный

инвалидизирующий характер ЮИА, среди детских ревматологов популярна идея ранней агрессивной терапии. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях ЮИА (TREAT, ACUTE-JIA, BeST for Kids study) доказано, что меньшая длительность болезни до инициации ГИБП повышает вероятность быстрого достижения стадии неактивного заболевания [61, 114, 121].

Таким образом, для выработки стратегии лечения ЮИА с ранним применением ГИБП в первую очередь было необходимо выявление пациентов, потенциально отвечающих и не отвечающих на терапию метотрексатом. С середины 1990-х годов в литературе стали появляться работы, посвященные выявлению предикторов ответа на терапию метотрексатом у пациентов с ЮИА [117].

При изучении взаимосвязи варианта ЮИА с ответом на терапию метотрексатом были получены различные результаты. F.Halle и A.Prieur выявили, что пациенты с системным вариантом ЮИА хуже отвечают на терапию МТ, чем пациенты с АНФ-позитивным подтипом полиартикулярного ЮИА [57]. В то время как P.Woo и соавт. описали, что МТ эффективен, как у пациентов с распространившимся олигоартритом, так и системным ЮИА [125]. A. Ravelli и соавт. пришли к выводу, что вариант распространившегося олигоартрита является предиктором лучшей эффективности МТ [101]. В масштабных исследованиях PRINTO (563 пациента) и G.Horneff и соавт. (731 пациент) определено отсутствие связи между вариантом ЮИА и ответом на терапию МТ [24, 119]. G.Horneff и соавт. также выявили, что предикторами достижения 70%-го улучшения по критериям АКРпеди на фоне терапии МТ в течение года являются: длительность болезни менее 1 года, большое число суставов с активным артритом, высокий балл оценки самочувствия ребенка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) родителя/пациента и наличие утренней скованности [17]. В исследовании PRINTO было установлено, что предикторами худшего ответа на терапию МТ являются: длительность болезни более 1,3 лет, отсутствие АНФ, значение индекса CHAQ более 1,4, значение показателя ВАШ родителя/пациента менее или 4,69 [119]. В 2017 году в анализ британского консорциума по изучению ответа не

терапию у детей с ЮИА (Childhood Arthritis Response to Treatment Consortium, CHART) были включены данные пациентов из 4-х мультицентровых наблюдательных исследований. Изучались клинические факторы, связанные с отсутствием ответа на терапию метотрексатом у 2211 пациентов с ЮИА. С отсутствием ответа на терапию МТ в течение 6 месяцев были связаны низкий показатель СОЭ, низкие баллы оценки активности болезни по ВАШ врача и самочувствия ребенка по ВАШ родителя/пациента, отрицательный АНФ и использование МТ перорально. Отсутствие ответа на терапию МТ не было связано с возрастом, полом, длительностью болезни, вариантом ЮИА, числом суставов и значением индекса CHAQ [105].

В исследованиях по изучению лабораторных предикторов ответа выявлено, что уровень миелоид-связанного белка MRP8/14 (S100A8/A9 или кальпротектин) выше 3000 нг/мл на старте терапии МТ связан с достижением улучшения на 50% по критериям АКРпеди через 6 месяцев лечения [84]. Анализ корреляции ответа на терапию МТ и уровней цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6 и ФНОα показал, что хороший ответ на терапию прямо коррелирует с низким уровнем ИЛ-6 и ФНОα на старте лечения. Высокий уровень ФНОα на момент назначения МТ является предиктором недостаточной эффективности МТ, что требует эскалации терапии. Влияния других цитокинов на ответ при лечении МТ обнаружено не было [49].

С развитием фармакогенетики стали появляться данные о взаимосвязи генетических факторов и ответом на определенную терапию. Так в практику врачей онкологов введено рутинное исследование наличия гена HER2 у пациентов с раком молочной железы для назначения таргетной терапии трастузумабом [83]. В кардиологии используется генетическое исследование CYP2C9 и VKORC1 для определения потенциального ответа на антикоагулянтную терапию. Появляется всё больше работ, посвященных генетическим предикторам эффективности МТ и побочных эффектов МТ у пациентов с ЮИА [45, 60]. В когортном исследовании у 295 пациентов M.Rotte и соавт. описали, что полиморфизм rs1051266 в гене SLC19A1 связан с

неэффективностью МТ [45]. В британском исследовании 197 пациентов и североамериканском исследовании 210 пациентов с ЮИА установлено, что полиморфизм rs12995526 в гене ATIC также связан с неэффективностью МТ [60]. M.Yanagimachi и соавт. обнаружили, что полиморфизм rs1800909 в гене GGH связан с нарушением функции печени при использовании МТ [126]. В 2014 году опубликованы предварительные результаты исследования GWAS, изучающего связь между геномными вариантами и фенотипическими признаками заболеваний. При изучении 759 пациентов с ЮИА во 2 фазе исследования описано 14 полиморфизмов, связанных с эффективностью терапии МТ. Итоговый анализ данных GWAS в работе [39].

1.3.2. Предикторы ответа на терапию ингибиторами ФНОα (этанерцепт и адалимумаб)

В ходе накопления опыта применения ГИБП стало ясно, что у пациентов с ЮИА отмечается разный ответ на терапию разными препаратами, в связи с чем начались исследования предикторов ответа на терапию ГИБП.

Этанерцепт был одобрен для использования при ЮИА намного раньше, чем другие ГИБП, и наиболее изучен у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

В 2003 году P.Quartier и соавт. описали результаты исследования сравнения эффективности этанерцепта у пациентов с разными вариантами ЮИА. В исследование включен 61 пациент: 22 – с ЮИА с системным началом, 24 – с олигоартритом, 13 – с полиартритом, 2 – с псориатическим артритом. Риск отсутствия 30% улучшения по АКРпеди через 1 год терапии был выше у пациентов с ЮИА с системным началом, чем у пациентов с ЮИА без системных проявлений. У детей с системным ЮИА при использовании этанерцепта чаще развивались обострения, также чаще требовалось назначение глюкокортикоидов, чем у пациентов с суставными формами ЮИА [98].

В 2011 году G.Horneff и V.Papsdorf сообщили о прогностических факторах стадии неактивной болезни у детей с ЮИА на фоне терапии этанерцептом. В исследование было включено 787 пациентов: 230 – с РФ-негативным

полиартритом, 127 – с распространившимся олигоартритом, 112 – с энтезит-ассоциированным артритом, 102 – с системным вариантом ЮИА, 80 – с РФ-позитивным артритом, остальные – с другими вариантами ЮИА. Через 1 год терапии этанерцептом у 45,9% пациентов была зафиксирована стадия неактивной болезни, а у 26,6% - ремиссия. Длительность болезни менее 2х лет, меньшее число суставов с активным артритом, низкий показатель индекса CHAQ на старте терапии этанерцептом были связаны с достижением стадии неактивной болезни и ремиссии [92].

Также в 2011 году M.Otten и соавт. представили результаты исследования, в котором были изучены предикторы ответа на терапию этанерцептом у 262 пациентов с ЮИА из Нидерландского регистра ABC. В исследование были включены дети со всеми вариантами ЮИА, из них 102 – с РФ-негативным полиартритом, 57 – с распространившимся олигоартритом, 46 - с ЮИА с системным началом, остальные – с другими вариантами заболевания. Через 15 месяцев терапии этанерцептом у 32% пациентов зарегистрирован отличный эффект, у 36% - средний, у 32 % недостаточный. Отличный эффект терапии регистрировался при достижении стадии неактивной болезни через 15 месяцев терапии или при отмене препарата за это время в связи с ремиссией. Средний эффект терапии регистрировался при достижении 50%-го улучшения по АКРпеди через 15 месяцев лечения. Недостаточный эффект фиксировался при отсутствии улучшения на 50% по АКРпеди. Отличный эффект коррелировал с низким значением индекса функциональной недостаточности на старте терапии, меньшим числом БМАП в анамнезе и дебютом болезни в раннем возрасте. Недостаточный эффект этанерцепта коррелировал с женским полом и системным вариантом ЮИА [91].

В 2013 году N.Solari и соавт. сообщили о результатах итальянского исследования предикторов ответа на терапию этанерцептом у 173 пациентов с ЮИА. В исследование были включены дети со всеми вариантами ЮИА: 70 - с распространившимся олигоартритом, 38 – с серонегативным полиартритом, 27 – с системным началом, остальные – с другими вариантами ЮИА. Стадию

неактивного заболевания через 1 год терапии зафиксировали у 57% пациентов. С достижением стадии неактивного заболевания были связаны отсутствие поражения лучезапястных суставов и возраст детей младше 3,6 лет в дебюте болезни [110].

В 2014 году T.Geikowski и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором изучали прогностические факторы ответа на терапию этанерцептом у 863 пациентов с ЮИА из немецкого регистра BIKER: 82 – с системным ЮИА, 269 - с РФ-негативным ЮИА, 87 – с РФ-позитивным полиартртом, 155 - с распространившимся вариантом олигоартрита, 60 – с персистирующим олигоартритом, 124 - с энтезит-ассоциированным артритом, 57 – с псориатическим артритом, остальные – с недифференцированным артритом. Через 6 месяцев терапии у 55,2% пациентов зафиксировали 70%-ое, у 31,3% - 90%-ое улучшение по критериям АКРпеди. С достижением 70%-го улучшения по АКРпеди через 6 месяцев терапии этанерцептом были связаны ранний возраст на момент старта терапии, низкий показатель индекса CHAQ, высокий показатель СОЭ, отсутствие диагноза ЮИА с системным началом и отсутствие сопутствующей терапии глюкокортикоидами. Авторы не выявили достоверно значимых корреляций в многофакторном анализе между вероятными предикторами ответа и 90%-м улучшением по АКРпеди через 6 месяцев терапии [50].

В 2016 году L.Kearsley-Fleet и соавт. сообщили результаты анализа данных 496 пациентов с ЮИА из британского исследования BSPAR-ETN. В исследование были включены 181 пациент - с РФ-негативным полиартритом, 81 – с распространившимся олигоартритом, 73 – с системным ЮИА, остальные – с другими вариантами ЮИА. Через 1 год терапии этанерцептом у 38% пациентов зафиксировали 90%-ое улучшение по критериям АКР педи, у 48% - минимальную активность болезни. Выявлены предикторы 90%-го улучшения по критериям АКРпеди через 1 год терапии. Они включали меньшую длительность заболевания на момент начала терапии, наличие увеита, отсутствие сопутствующей терапии глюкокортикоидами. Также определены предикторы минимальной активности

болезни через 1 год лечения этанерцептом: младший возраст и отсутствие сопутствующей терапии глюкокортикоидами на старте терапии [72].

В 2017 году Y.Su и соавт. представили анализ данных японского когортного исследования пациентов с ЮИА. В исследование включено 58 детей: 34 - с распространившимся олигоартритом, 15 – с РФ-негативным полиартритом, 7 – с системным артритом, 2 – с РФ-позитивным артритом. Всем пациентам была инициирована терапия этанерцептом с 2003 по 2015 год. Время наблюдения составило минимум 12 месяцев – максимум 136 месяцев. У 52% пациентов была зафиксирована ремиссия. По результатам анализа 70%-ое улучшение по АКРпеди к 4-му месяцу терапии этанерцетом является предиктором развития ремиссии при долгосрочном наблюдении. Возраст дебюта заболевания, длительность болезни, пол, вариант ЮИА, число суставов с активным артритом, СОЭ, СРБ, показатель индекса CHAQ на момент старта терапии не влияли на исход лечения. Также в работе изучали вероятные лабораторные предикторы эффективности этанерцепта: сывороточные уровни ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1. Связь между уровнем цитокинов и ответом на терапию не выявлена [111].

В 2018 году М.Костик и соавт. описали предикторы ремиссии у пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт: дебют ЮИА в возрасте младше 8 лет, возраст назначения этанерцепта младше 10 лет, длительность заболевания до старта терапии менее 2,4 лет, наличие HLA-B27. В исследование включено 152 пациента с ЮИА без системных проявлений, из них 92 - с РФ-негативным полиартритом. На фоне терапии этанерцептом минимум 6 месяцев и максимум 60 месяцев, хотя бы однократно ремиссия была достигнута у 58,8% пациентов. Доля пациентов, достигших ремиссии, увеличивалась соответственно длительности терапии [10].

В последние годы всё больше исследований посвящено лабораторным предикторам эффективности ГИБП. В шведское исследование по изучению уровня сывороточного ФНОα в крови было включено 53 пациента с ЮИА без системных проявлений. Все дети получали этанерцепт. Если в сыворотке крови через 6 недель терапии отмечалось нарастание циркулирующих комплексов связанных ФНОα с этанерцептом, то у этих пациентов отмечался лучший ответ на

лечение [69]. Во французское мультицентровое исследование включено 126 пациентов со всеми вариантами ЮИА, получавших этанерцепт. Изучалась возможная связь между ответом на терапию и концентрацией циркулирующего в крови этанерцепта. Однако такую взаимосвязь установить не удалось [22].

Изучение сывороточных уровней миелоид-связанного белка MRP8/14 (S100A8/A9) и S100A12 проведено у 88 пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в голландский регистр ABC, немецкий регистр BIKER и британский регистр CHARMS. Дети получали ингибиторы ФНОα: этанерцепт или адалимумаб. По результатам анализа высокие уровни MRP8/14 и S100A12 на старте терапии являются прогностическим фактором эффективности этанерцепта и адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Также у пациентов, отвечающих на лечение этанерцептом и адалимумабом, отмечалось снижение уровня MRP8/14 и S100A12 в динамике, в отличие от пациентов, у которых препараты были не эффективны. Интересно, что повышение уровней MRP8/14 и S100A12 после отмены ингибиторов ФНОα предвещало обострение заболевания [20, 56].

В датское исследование по изучению MRP8/14 включено 396 пациентов. Все с ЮИА без системных проявлений. Дети получали этанерцепт или адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб. У 23% пациентов зафиксирована стадия неактивного заболевания через 1 год терапии ингибиторами ФНОα. По результатам анализа высокий уровень MRP8/14 (S100A8/A9) на старте терапии является прогностическим фактором стадии неактивной болезни через 1 год лечения [18].

В 2016 году М.Костик и соавт. опубликовали результаты исследования факторов, влияющих на эффективность терапии адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Проводилось наблюдение 53 пациентов в течение 30 месяцев терапии. Определено, что пациенты с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантаи ЮИА быстрее достигают стадии неактивного заболевания в отличие от пациентов с энтезит-ассоациированным ЮИА [9].

Существуют работы, доказывающие высокую эффективность адалимумаба при ЮИА, ассоциированном с увеитом, при анкилозирующем спондилоартрите, а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [32, 33, 86]. При изучении тенденций использования ингибиторов ФНОα в клинической практике было отмечено, что при сопутствующем увеите и ВЗК врачи предпочитают назначать адалимумаб [62, 90]. Такие исследования указывают на то, что внесуставные проявления ЮИА являются факторами, влияющими на выбор адалимумаба для терапии.

Большое число работ посвящено изучению демографических, клинических и лабораторных предикторов ответа на терапию ингибиторами ФНОα у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) [34, 75, 123]. В клиническом мультицентровом исследовании 6610 пациентов с РА, получавших адалимумаб, выявлено, что мужской пол и более молодой возраст на старте терапии являлись предикторами минимальной активности болезни и ремиссии по DAS28 через 12 недель лечения [32]. S. Kleinert и соавт. исследовали 2625 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших адалимумаб в течение 1 года. Лучший ответ на лечение отмечался у пациентов с более высокой активностью по DAS28, при более молодом возрасте на старте терапии, отсутствии ГИБП в анамнезе, у пациентов мужского пола и при сопутствующем применении метотрексата [75].

M. Rudwaleit и соавт. провели исследование предикторов ответа на лечение адалимумабом у 1250 взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом. Более молодой возраст, наличие HLA-B27, высокий сывороточный уровень СРБ и отсутствие в анамнезе терапии ингибиторами ФНОα явились прогностическими факторами высокой эффективности адалимумаба, а именно достижения BASDAI50, ASAS40 и частичной ремиссии в течение 12 недель лечения [103].

В исследовании OPTIMA было включено 866 пациентов с РА, которые получали адалимумаб с или без метотрексата. В работе выявлено, что уменьшение индекса DAS28 (включая снижение сывороточного уровня СРБ менее 2,6 мг/л) в течение 3 месяцев лечения адалимумабом связано с ремиссией и низкой активностью заболевания через 6 месяцев терапии. Также сопутствующая

терапия БМАП и отсутствие ГИБП в анамнезе коррелировали с лучшим ответом на лечение [109].

Есть данные, что при сохранении высокого абсолютного уровня моноцитов и их субпопуляций $CD^{14+high}CD16^{-}$, $CD14^{+high}CD16^{+}$, $CD14^{+low}CD16^{+}$ в крови в течение 3х месяцев терапии адалимумабом у взрослых пациентов с РА, отмечается недостаточная эффективность проводимой терапии [37]. При изучении биоптатов синовиальной оболочки пораженных коленных суставов пациентов с РА, получавших адалимумаб, выявлено, что высокая экспрессия ИЛ-7R, CXCL11, ИЛ-18rap, MKI67 связаны с недостаточной эффективностью терапии [23]. Однако данные исследования ограничены малой выборкой: 35 и 25 человек, соответственно.

I.Choi и соавт выявили, что высокий сывороточный уровень MRP8/14 на старте терапии и снижение уровня через 4 недели связаны с лучшим ответом на ГИБП через 16 недель лечения. В исследовании 86 пациентов с РА получали адалимумаб, 60 – инфликсимаб, 23 – ритуксимаб [38].

H.Canhao и соавт. изучили данные 617 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших ингибиторы ФНОα (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), и обнаружили, что отсутствие антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), отсутствие терапии глюкокортикоидами, отсутствие курения, низкий показатель ВАШ врача на старте терапии являются предикторами лучшей эффективности ГИБП по критериям EULAR [36].

J.Cui и соавт. в исследовании 2706 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНОα (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), выявили, что высокая экспрессия гена CD84 в мононуклеарах периферической крови связана с лучшим ответом на терапию этанерцептом [40].

L.Coulthard и соавт. определили, что высокий показатель DAS28, молодой возраст, женской пол, отсутствие РФ на старте лечения и сопутствующая терапия БМАП являются предикторами эффективной терапии ингибиторами ФНОα (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб). В исследование были включены 1101

взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Авторы выявили 7 полиморфизмов в генах сигнальных путей MAP-киназы, которые влияют на ответ при лечении ингибиторами ФНОα. При изучении генетических предикторов ответа у 1115 взрослых пациентов с РА D.Plant и соавт. обнаружили, что полиморфизм rs10919563 в гене PTPRC являлся прогностическим фактором эффективности ингибиторов ФНОα [97]. В другой работе D. Plant и соавт. определили 7 локусов в генах EYA4 и PDZD2, которые связаны с ответом на терапию ингибиторами ФНОα [96]. C.Dávila-Fajardo и соавт. определили 3 полиморфизма в гене FcGR, влияющих на ответ при терапии адалимумабом у пациентов с РА [43].

Изучение синтеза антител к ингибиторам ФНОα показало, что чаще всего их появление связано с вторичной неэффективностью препаратов. При наличии АТ к одному ингибитору ФНОα возможно эффективное переключение на другой ингибитор ФНОα [25, 79]. В случае, когда неэффективность первого ингибитора ФНОα не связана с образованием антител к данному препарату, последующее использование других ингибиторов ФНОα не приводит к успешному исходу [25, 66]. Таким образом, при развитии вторичной неэффективности ГИБП определение уровня АТ к ингибиторам ФНОα позволяет определить дальнейшую стратегию лечения: переключение на другой ингибитор ФНОα при наличии АТ к предыдущему ингибитору ФНОα или переключение на препарат с другим механизмом действия при отсутствии АТ.

1.3.3. Предикторы ответа на терапию тоцилизумабом

В настоящий момент мало научных данных о факторах, связанных с ответом на тоцилизумаб при ЮИА без системных проявлений. Это связано с тем, что препарат был изначально зарегистрирован для применения при системном варианте ЮИА, в последующем использовался во второй и третьей линии терапии суставных вариантов ЮИА. Назначение тоцилизумаба как первого ГИБП при ЮИА без системных проявлений разрешено согласно клиническим рекомендациям только с 2013 года [102].

В 2017 году М.Костик и соавт. при изучении эффективности тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА определили предикторы ответа на терапию. Через 6 месяцев лечения стадия неактивного заболеваниям по критериям C.Wallace была зафиксирована у 6 пациентов, через 42 месяца – у 32 детей. Достижение стадии неактивного заболевания было связано с уровнем лейкоцитов крови менее 9х10*9/л и отсутствием предшествующей терапии ГИБП. Низкая активность болезни по критериям A.Consolaro через 6 месяцев лечения зафиксирована у 9 пациентов, через 42 месяца - у 36. Предиктором низкой активность заболевания было отсутствие ГИБП в анамнезе [11].

В литературе представлено небольшое число работ, посвященных предикторам ответа на терапию тоцилизумабом у взрослых пациентов с РА. В исследовании H.Forsblad-d'Elia и соавт. было включено 502 пациента с РА, получавших тоцилизумаб. Предикторами хорошего ответа по критериям EULAR были: низкий индекс HAQ, высокая активность по DAS28 и отсутствие глюкокортикоидов в сопутствующей терапии [48]. Y.Pers и соавт. сообщили, что молодой возраст является предиктором хорошего и среднего ответа по критериям EULAR к 24 неделе терапии тоцилизумабом. В исследование было включено 204 пациента с РА [94].

Несколько публикаций сообщают об отсутствии взаимосвязи между показателями РФ, АЦЦП и ответом на терапию тоцилизумабом [87, 94]. С другой стороны, в небольшом исследовании, в которое было включено 58 пациентов с РА, определено, что высокий титр РФ на старте терапии связан с достижением ремиссии через 24 недели лечения тоцилизумабом. [71]. Е.Насонов и соав. в 2012 году при изучении данных 42 пациентов с РА, выявили, что наличие антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и низкие уровни IgG и IgM в сыворотке крови на старте терапии можно рассматривать в качестве предикторов ремиссии к 24-й неделе терапии тоцилизумабом [1].

В работах по изучению лабораторных предикторов ответа на терапию тоцилизумабом описано, что на старте терапии высокий уровень натуральных киллеров является предиктором ремиссии через 3 месяца лечения [41], высокий

показатель ИЛ-6 –через 24 недели лечения [88], а высокие показатели Ил-1β и Д-димера – через 52 недели [89]. Экспрессия генов IFI6, MX2, OASL и MT1G в мононуклеарах периферической крови является прогностическим фактором эффективности тоцилизумаба [106]. При изучении показателя ИЛ-6 в сыворотке крови у 54 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб, выявлено, что сывороточный уровень ИЛ-6 менее 30 пг/мл на 12 неделе лечения связан с достижением ремиссии по критерию DAS28 к 52 неделе терапии.

Таким образом, анализ данных доступной литературы показал, что несмотря на многочисленные исследования в детской ревматологической практике не разработан алгоритм лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору к ИЛ6 (тоцилизумабом) с учетом сочетания демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию, который обеспечит персонализированный подход к лечению пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений и достоверно повысит вероятность достижения ремиссии как целевого показателя терапии детей с ЮИА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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). Произведено ретроспективное когортное исследование.

2.1. Критерии включения в исследование

– возраст от 0 до 18 лет;

– диагноз ЮИА без системных проявлений в соответствии с критериями Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR).

2.2. Критерии не включения в исследование

– системные проявления заболевания;

– туберкулезная инфекция.

2.3. Участники исследования

В исследование включены 506 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, которым была инициирована терапия ГИБП: этанерцептом – 197 человек (в период с декабря 2009 года по август 2014 года), адалимумабом – 214 человек (в период с августа 2008 года по август 2014 года), тоцилизумабом – 95 человек (в период с июля 2009 года по август 2017 года).

2.4. Схемы применения исследуемых генно-инженерных биологических препаратов

Этарнецепт назначали в дозе 0,8 мг/кг/неделю или 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (максимальная разовая доза 25 мг).

Адалимумаб - в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Тоцилизумаб - пациентам с массой тела < 30 кг в дозе 10 мг/кг/введение, ≥30 кг - 8 мг/кг/введение 1 раз в 4 недели внутривенно капельно.

2.5. Анализируемые показатели

В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию ГИБП изучали:

1. Демографические характеристики: пол, возраст дебюта заболевания, длительность болезни до инициации терапии.

2. Вариант ЮИА по классификации ILAR

Олигоартикулярный вариант - артрит с поражением от одного до четырех суставов в течение первых шести месяцев болезни. При сохранении поражения четырех и менее суставов в течение всей болезни устанавливают персистирующий субвариант, при увеличении числа пораженных суставов после шести месяцев болезни – распространившийся субвариант. Критерии исключения:

– псориаз у ребенка или родственников первой линии;

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

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

– наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;

– системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Полиартикулярный вариант (РФ - негативный) – артрит с поражением пяти или более суставов в течение первых шести месяцев болезни, отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови. Критерии исключения:

– псориаз у ребенка или родственников первой линии;

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

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

– наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;

– системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Полиартикулярный вариант (РФ - позитивный) – артрит с поражением пяти или более суставов в течение первых шести месяцев болезни, выявлении ревматоидного фактора минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее трех месяцев. Критерии исключения:

– псориаз у ребенка или родственников первой линии;

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

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

– системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Энтезит-ассоциированный артрит - артрит и энтезит, или артрит или энтезит в сочетании по меньшей мере с двумия из следующих признаков:

– наличие или данные анамнеза о болезненности илеосакральных сочленений и (или) воспалительная боль в спине;

– наличие HLA B27;

– начало артрита у мальчика в возрасте старше 6 лет;

– острый передний увеит;

– наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства (родители, сибсы).

Критерии исключения:

– псориаз (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства;

– наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;

– системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Псориатический артрит - поражение, характеризующееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных симптомов:

– дактилит;

– изменение ногтей: синдром «наперстка», онихолизис;

– псориаз у лиц первой линии родства.

Критерии исключения:

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

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

– наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;

– системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

3. Показатели активности болезни

Клинические:

– 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.

Лабораторные:

– скорость оседания эритроцитов (СОЭ): нормальные значения менее 20 мм/ч;

– С-реактивный белок (СРБ): нормальные значения менее 5 мг/л.

Согласно вопросникам:

– глобальная оценка активности болезни врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – отсутствие активности болезни, 100 – высокая активность. Врач ставит на линии 100 мм точку, соответствующую состоянию ребенка, а в дальнейшем измеряет линейкой расстояние от 0 до точки в мм (баллах);

– оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, где 0 – очень хорошее состояние ребенка, 100 - очень плохое. Родитель/пациент ставит на линии 100 мм точку, соответствующую состоянию ребенка, а в дальнейшем измеряет линейкой расстояние от 0 до точки в мм (баллах);

– индекс функциональной недостаточности по родительской версии вопросника Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Состоит из 30 вопросов, разделенных на 2 раздела: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у пациента. Производится оценка по 8 шкалам: 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 существует 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить».

Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – 0, максимальное – 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента;

При расчете индекса функциональной недостаточности в каждой из шкал 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 добавляется 1 балл, но сумма не должна превышать 3 балла. Таким образом, по каждой шкале

получается значение от 0 до 3 баллов. Вычисляется среднее арифметическое значение по 8 шкалам.

Значение индекса функциональной недостаточности

1) 0 – нет 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

4. Лечение: число ранее использовавшихся болезнь-модифицирующих препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, причины отмены предшествующих препаратов, сопутствующая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикоиды, иммунодепрессанты).

5. Наличие ревматоидного увеита в анамнезе. Увеит – состояние, характеризующееся воспалением сосудистой оболочки глаза (увеального тракта), является одним из внесуставных проявлений ЮИА. Наиболее распространенной формой увеита при ЮИА является хронический передний иридоциклит. В зависимости от течения заболевания делится на:

– острый (внезапное начало, короткая продолжительность);

– рецидивирующий (повторные эпизоды обострения, разделенные эпизодами ремиссии без лечения сроком 3 месяца и более);

– хронический (увеит с рецидивами менее чем через 3 месяца после окончания лечения).

2.6. Критерии эффективности терапии

Оценка эффективности терапии проводилась по временным точкам 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Учитывали:

1. Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) в соответствии 6 показателями:

– глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ);

– состояние здоровья по оценке родителя/пациента по 100 мм ВАШ;

– индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ;

– число суставов с нарушением функции;

– число суставов с активным артритом;

– показатель 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 при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

2. Критерии ремиссии/неактивной болезни C.Wallace. Стадию неактивной болезни устанавливали при:

– отсутствии увеита;

– отсутствии суставов с активным артритом;

– отсутствии системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия);

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

– отсутствии активности болезни по оценке активности болезни врачом 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. Индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71):

– число суставов с активным артритом;

– оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ; 0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивали баллам;

– оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; 0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали баллам;

– скорость оседания эритроцитов. Для формирования шкалы от 0 до 10 использовали формулу: (СОЭ – 20)/10. Значение менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – 10.

Итоговый индекс JADAS71 рассчитывался как сумма всех показателей (0-101).

Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 < 1 балла.

В последующем производилась оценка взаимосвязи между вероятными предикторами и ответом на терапию. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

2.7. Дизайн исследования

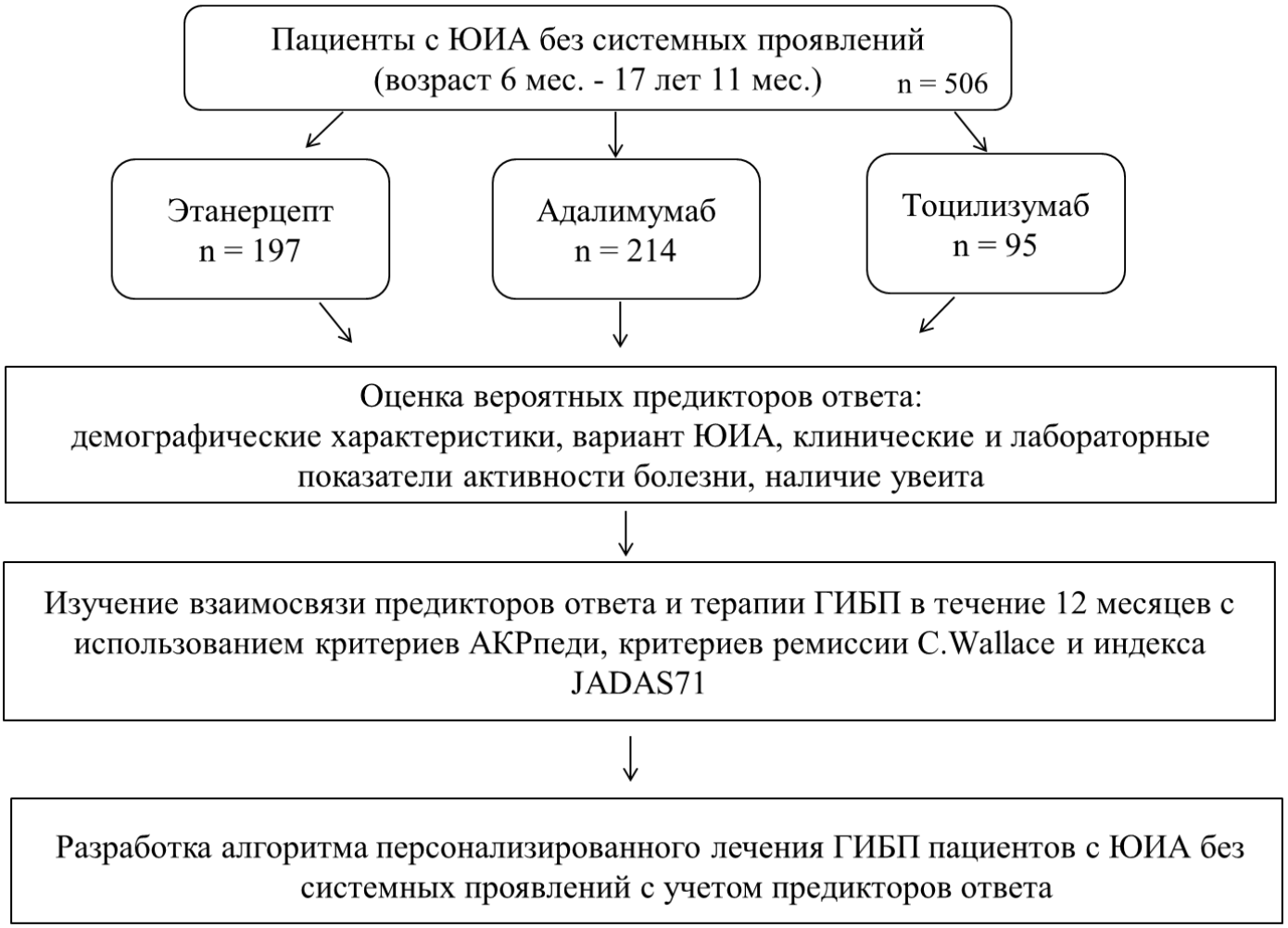


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.8. Методы статистической обработки данных

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентили). Сравнение количественных показателей в группах, зафиксированных до и после терапии, проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на терапию ГИБП, использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p<0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Построение модели ответа на терапию ГИБП (далее Модель) проводилось с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей Модели по информационному критерию Акаике (AIC, критерий улучшения – снижение значений показателя) и скорректированному коэффициенту детерминации (adjusted R2, критерий улучшения – отсутствие снижения показателя). Для итоговой Модели рассчитывалась чувствительность как доля тех, у которых Модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех детей с этим исходом; специфичность – как доля детей, у которых Модель не прогнозирует ремиссию среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio версия 1.0.136 (Free Software Foundation Inc., США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту развития стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), критериями ремиссии C. Wallace и JADAS71 на фоне терапии растворимым рецептором к ФНОα этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

2. Установить взаимосвязь различных вариантов ЮИА без системных проявлений и ответа на терапию ГИБП этанерцептом.

3. Выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию этанерцетом.

4. Выявить «ранние» предикторы развития ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом.

3.1. Характеристика участников исследования

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших этанерцепт, представлена в таблице 1.

В период с декабря 2009 г. по август 2014 г. в исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт, из них 137 (69,5%) девочек и 60 (30,5%) мальчиков. Всем пациентам установлен ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений: персистирующий олигоартрит – 84 (42,6%) пациента, РФ-негативный полиартрит - 64 (32,5%), энтезит-ассоциированный артрит – 24 (12,2%), распространившийся олигоартрит – 23 (11,7%), РФ-позитивный полиартрит – 2 (0,5%), псориатический артрит – 1 (0,5%). У 7 (3,6%) пациентов был диагностирован увеит. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 7,25 (4:12) лет, длительности болезни – 2,1 (1:5) год, возраста дебюта ЮИА - 3 (2:7) года (табл.1).

Этанерцепт назначали в дозе 0,8 мг/кг 1 раз в неделю или 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (максимальная разовая доза 25 мг).

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристики пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент старта терапии этанерцептом, n=197

Показатели	**Значение**
Демографические показатели	
Пол (девочки), абс. (%)	137 (69,5)
Возраст*, лет; Me (25;75)	7,25 (4:12)
Возраст дебюта ЮИА, лет; Me (25;75)	3 (2:7)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет; Me (25;75)	2,1 (1:5)
Диагноз по ILAR, абс. (%): РФ-позитивный полиартрит РФ-негативный полиартрит персистирующий олигоартрит распространившийся олигоартирт энтезит-ассоциированный артрит псориатический артрит	 1 (0,5) 64 (32,5) 84 (42,6) 23 (11,7) 24 (12,2) 1 (0,5)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	7 (3,6)
*Предшествующая терапия***	
НПВП, абс. (%)	194 (98,4)
Болезнь-модифицирующие препараты, абс. (%) метотрексат другие препараты лефлуномид циклофосфамид гидроксихлорохин сульфасалазин циклоспорин ≥2 препаратов помимо метотрексата одновременно глюкокортикоиды (*per os*), абс. (%)	 162 (82,2) 84 (42,6) 5 (2,5) 1 (0,5) 11 (5,6) 49 (24,9) 38 (19,3) 17 (8,6) 39 (19,8)
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	153 (77,7)
Один ГИБП в анамнезе, абс (%)	44 (22,3)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	7 (3,6)
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
метотрексат сульфасалазин НПВП глюкокортикоиды (*per os*)	136 (69,0) 6 (3,0) 121 (61,4) 10 (5,1)

Примечание.* на момент старта терапии этанерцептом. ** лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии этанерцептом.

До старта терапии этанерцептом все пациенты получали иммунодепрессанты: 162 (82,2%) – метотрексат, 38 (19,3%) – циклоспорин, 49 (24,9 %) – сульфасалазин, 11 (5,6%) - гидроксихлорохин, 5 (2,5%) – лефлуномид, 1 (0,5%) – циклофосфамид. У 39 (19,8%) пациентов в предшествующей терапии использовался преднизолон для перорального приема. У 153 (77,7%) пациентов этанерцепт являлся первым ГИБП, у 44 (22,3%) в анамнезе использовался один ГИБП, у 7 (3,6%) – два и более. На момент старта терапии этанерцептом 136 (69 %) пациентов получали метотрексат, 6 (3 %) – сульфасалазин, 121 (61,4%) – нестероидные противовоспалительные препараты, 10 (5,1%) – глюкокортикоиды перорально (табл.1).

Лабораторная и клиническая характеристика активности ЮИА у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

К моменту назначения этанерцепта у всех пациентов выявлялся активный суставной синдром, который характеризовался наличием припухших, болезненных суставов, нарушением функции пораженных суставов, утренней скованностью. Суставной синдром сопровождался повышением лабораторных показателей активности – СОЭ и сывороточного уровня СРБ. На момент старта терапии у всех пациентов выявлялись функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (индекс ФН – 1,3 (0,5:1,9) баллов, плохое самочувствие по мнению родителей/пациента (68 (50:82,5) баллов по ВАШ), высокая активность по мнению врача (60 (45: 80) баллов по ВАШ). Активность болезни по индексу JADAS71 составила 19,2 (13,8: 28,5) баллов (табл.2).

Анализ эффективности терапии этанерцептом через 1 месяц лечения показал снижение клинической активности заболевания: уменьшение числа суставов с активным артритом, болезненных суставов, числа припухших суставов, суставов с ограничением объемом движений. Утренняя скованность купировалась у всех пациентов. Также снизились лабораторные показатели заболевания: СОЭ, уровень сывороточного СРБ (табл.2).

На фоне лечения этанерцептом значимо снизилась функциональная недостаточность пациентов, о чем свидетельствует уменьшение индекса

функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ, улучшилось самочувствие детей по мнению родителей/пациентов по ВАШ и снизилась активность болезни по мнению врача по ВАШ (табл.2).

Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 мес терапии этанерцептом, n = 197

Параметр, Me (25;75)	**Исходно***	**Через 1 мес**	**Разница****	**p**
СОЭ, мм/ч	21 (12: 35)	10 (5: 16)	9 (3: 21)	<0.001
С-реактивный белок, мг/л	6,6 (1,9: 19,7)	1 (0: 4.6)	5.3 (1: 12)	<0.001
Продолжительность утренней скованности, мин	30 (0: 60)	0 (0: 0)	30 (0: 60)	<0.001
Число болезненных суставов, абс.	4 (2: 8)	0 (0: 2)	3 (1: 7)	<0.001
Число припухших суставов, абс.	4 (2: 8)	2 (0: 5)	2 (0: 3)	<0.001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	4 (2: 11)	2 (1: 6)	0 (0: 3)	<0.001
Число суставов с активным артритом, абс.	4 (2: 10)	2 (0: 6)	2 (0: 4)	<0.001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	60 (45: 80)	28 (18: 40)	30 (16: 47)	<0.001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	68 (50: 82,5)	32 (18: 46)	31 (17: 46)	<0.001
CHAQ, баллы	1,3 (0.5: 1.9)	0.3 (0.1: 1)	0.5 (0.3: 1)	<0.001
JADAS71, баллы	19.2 (13.8: 28.5)	8.1 (5: 14.9)	9.8 (5.3: 14.8)	<0.001

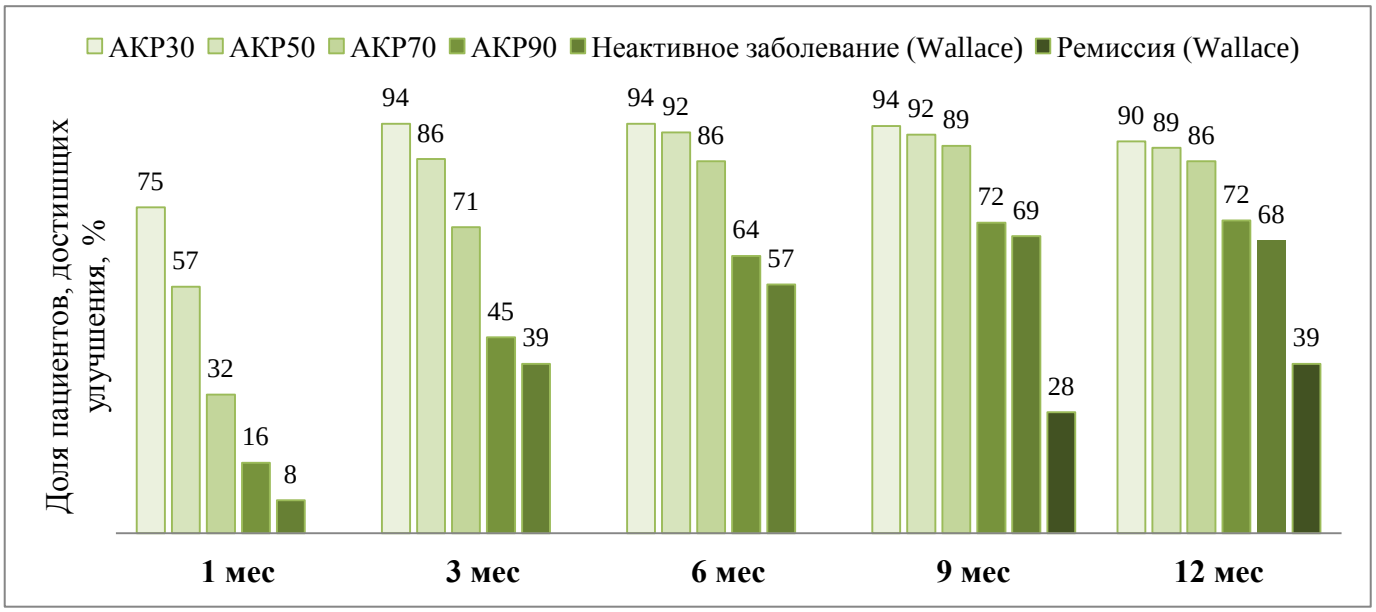
Примечание. * на момент старта терапии этанерцептом. ** разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии.

Таким образом, до начала терапии этанерцептом у всех детей, включенных в исследование, отмечался активный ЮИА, который характеризовался активным суставным синдромом, повышением островоспалительных маркеров крови, функциональной недостаточностью разной степени выраженности, а также высокой активностью болезни по мнению врача, по индексу JADAS71, плохим самочувствием детей по мнению родителей/пациентов. Через 1 месяц терапии этанерцептом клинические и лабораторные показатели активности заболевания у всех пациентов достоверно снизились, что свидетельствовало о высокой эффективности проводимого лечения.

3.2. Эффективность терапии

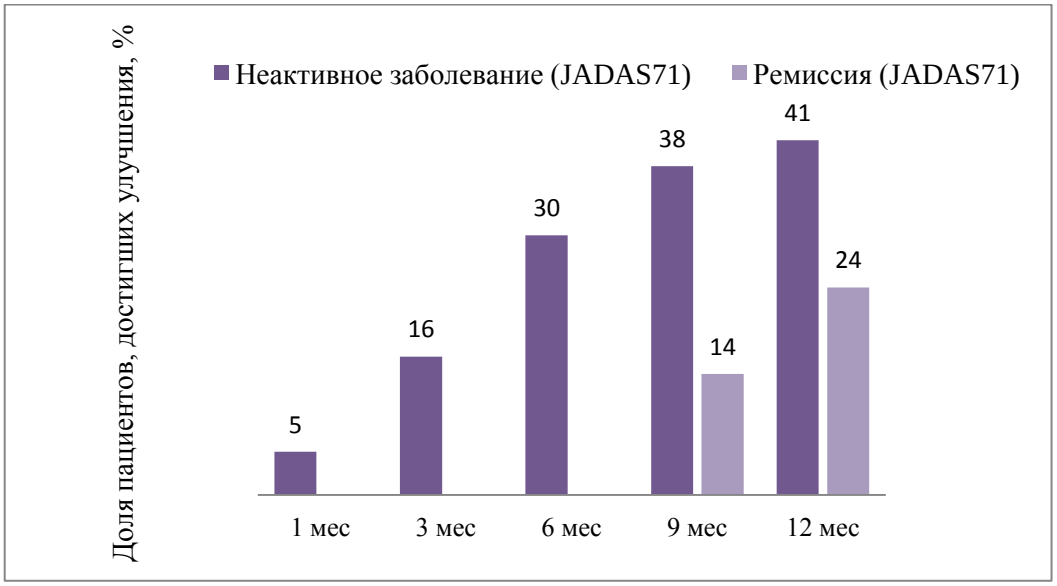
Эффективность адалимумаба по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов АКР30/50/70/90, критериям неактивного заболевания и ремиссии C.Wallace и индекса JADAS71 в течение 12 месяцев терапии этанерцептом представлена на рисунках 2,3.

В течение 12 месяцев терапии наблюдалось нарастание терапевтической эффективности этанерцепта по всем анализируемым критериям. (рис. 2, 3). Через 1 месяц стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace зарегистрирована – у 8%, по индексу JADAS71 – у 4,6% детей, получавших этанерцепт. Через 3 месяца - у 39% и 16%, через 6 месяцев - у 57%, и 30%, соответственно. Через 12 месяцев наблюдения улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90%/89%/86%/72%, стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace констатирована у 68%, по индексу JADAS71 – у 41%, медикаментозная ремиссия болезни - у 39% и 24% из 197 пациентов, соответственно (рис.2,3).



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 197 пациентов, включенных в анализ

Рисунок 2. Эффективность этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди и критериям C.Wallace в течение 12 мес наблюдения, n=197



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 197 пациентов, включенных в анализ

Рисунок 3. Эффективность этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений по индексу JADAS71 в течение 12 мес наблюдения, n=197

3.3. Безопасность терапии

Инъекционные реакции на введение этанерцепта включали: гриппоподобный синдром – у 1 (0,5%), сыпь – у 4 (2%) из 197 пациентов. Инфекции ЛОР-органов (острый ринит, острый синусит, острый фарингит) перенесли 28 (14%) детей, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония) – 10 (5%) из 197 пациентов. Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 6 (3%) пациентов.

3.4. Предикторы исходов терапии

Предикторы достижения ремиссии по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии этанерцептом согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Спустя 1 месяц терапии этанерцептом обращают на себя внимание значимые изменения клинических и лабораторных данных при сравнении с исходными данными (табл.2), в связи с чем такие переменные были рассмотрены как «ранние» предикторы наилучшего ответа на терапию через 12 месяцев терапии.

По результатам однофакторного регрессионного анализа с достижением медикаментозной ремиссии по критериям C.Wallace через 12 месяцев терапии этанерцетом были связаны: меньшая длительность болезни, младший возраст на старте терапии, меньшее число болезненных суставов, меньшее число суставов с активным артритом на старте терапии, меньшее число БМАП, сопутствующая терапия метотрексатом, женский пол, диагноз персистирующего олигоартрита

Таблица 3. Предикторы достижения ремиссии у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии этанерцептом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, n = 77

Показатели	**ОШ (% ДИ)**	**p**
Число БМАП (без учета метотрексата) в анамнезе	0.367 (0.211: 0.604)	0
Число болезненных суставов (исходно)	0.919 (0.873: 0.96)	0
Диагноз персистирующий олигоартрит	2.667 (1.486: 4.845)	0.001
Факт использования БМАП (без учета метотрексата) в анамнезе	0.339 (0.18: 0.621)	0.001
Возраст на старте терапии	0.902 (0.843: 0.962)	0.002
Длительность утренней скованности (исходно)	0.991 (0.985: 0.996)	0.002
Число суставов с ограничением движений (исходно)	0.939 (0.9: 0.974)	0.002
JADAS71 (исходно)	0.956 (0.927: 0.983)	0.003
Число суставов с активным артритом (исходно)	0.943 (0.903: 0.978)	0.004
Длительность болезни до старта терапии этанерцептом	0.86 (0.769: 0.952)	0.005
Диагноз РФ-негативный полиартрит	0.393 (0.199: 0.749)	0.006
Изменение показателя оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	1.018 (1.005: 1.033)	0.009
Сопутствующая терапия метотрексатом (исходно)	0.953 (0.917: 0.988)	0.011
Число припухших суставов (исходно)	0.945 (0.901: 0.984)	0.011
Изменение длительности утренней скованности*	0.993 (0.987: 0.998)	0.013
Изменение показателя оценки состояния здоровья по ВАШ врача*	1.018 (1.004: 1.033)	0.014
Женский пол	2.207 (1.154: 4.383)	0.019
Изменение числа болезненных суставов*	0.944 (0.893: 0.989)	0.028
Число ГИБП в анамнезе	0.541 (0.277: 0.962)	0.052
С-реактивный белок (исходно)	0.989 (0.976: 0.999)	0.056
CHAQ (исходно)	0.694 (0.473: 1.006)	0.057
Пероральные глюкокортикоиды в анамнезе	0.481 (0.212: 0.948)	0.063
Факт использования ГИБП в анамнезе	0.508 (0.235: 1.038)	0.071
ВАШ врача (исходно)	0.987 (0.973: 1.001)	0.08
Изменение индекса CHAQ*	1.556 (0.949: 2.583)	0.082
Диагноз энтезит-ассоциированный артрит	0.479 (0.167: 1.205)	0.138
Возраст дебюта заболевания	0.944 (0.869: 1.02)	0.156
Инфликсимаб в анамнезе	0.574 (0.257: 1.211)	0.157
Сульфасалазин в анамнезе	0.612 (0.3: 1.202)	0.163
СОЭ (исходно)	0.991 (0.976: 1.004)	0.188
Изменение индекса JADAS71*	1.022 (0.989: 1.058)	0.197
Изменение показателя уровня С-реактивного белка*	0.992 (0.978: 1.003)	0.201

Примечание. *Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии этанерцептом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p<0,2$.

Все выявленные статистически и клинически значимые параметры в однофакторном анализе были использованы для построения многофакторных Моделей наилучшего ответа на терапию.

В таблице 4 представлены предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии болезни по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии этанерцетом по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа.

Таблица 4. Предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, n = 77

Параметр	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом	0.89 (0.79 - 0.99)	0.036
Снижение активности заболевания по индексу JADAS-71 через 1 мес терапии	1.08 (1.03 - 1.14)	0.001
Число болезненных суставов (исходно)	0.89 (0.84 - 0.94)	<0.001

Примечание. * - расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии этанерцептом.

Наилучшими характеристиками качества обладала Модель, включавшая в себя длительность ЮИА не более 2 лет (ОШ = 0.89, p = 0,036), число болезненных суставов не более 4 до старта терапии этанерцептом (ОШ = 0.89, p<0.001), снижение активности заболевания по индексу JADAS-71 на 10 и более баллов через 1 месяц терапии (ОШ = 1.08, p= 0.001). Одновременный учет данных трёх параметров анализируемой Модели позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом с чувствительностью Модели 32,5% и специфичностью – 94,2%.

3.5. Резюме основного результата исследования

1. Через 12 месяцев терапии этанерцептом улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90%/89%/86%/72%, стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace – у 68%, согласно индексу JADAS71 – у 41%, медикаментозная ремиссия болезни по критериям C.Wallace - у 77 (39%), по индексу JADAS71 – у 81 (41%) из 197 пациентов.

2. Достоверной связи между определенным вариантом ЮИА и ответом на терапию этанерцептом выявлено не было.

3. Предикторы ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системным проявлений включали длительность болезни менее 2-х лет до старта терапии, число болезненных суставов не более 4 на момент старта терапии, «ранние» предикторы - снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным значением.

4. Одновременное наличие у пациента 3 прогностических факторов (длительность болезни менее 2х лет до старта терапии, число болезненных суставов не более 4 на момент старта терапии, а также снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным) позволяет прогнозировать ремиссию болезни через 12 месяцев терапии этанерцептом с чувствительностью Модели 32,5% и специфичностью – 94,2%.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ АДАЛИМУМАБОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту развития стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), критериями ремиссии C. Wallace и JADAS71 на фоне терапии моноклональным антителом к ФНОα адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

2. Установить взаимосвязь различных вариантов ЮИА без системных проявлений и ответа на терапию ГИБП адалимумабом.

3. Выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию адалимумабом.

4. Выявить «ранние» предикторы развития ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом.

4.1. Характеристика участников исследования

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших адалимумаб, представлена в таблице 5.

В период с августа 2008 г. по август 2014 г. адалимумаб был назначен 214 пациентам. В исследование включены 128 (59,8%) девочек и 86 (40,2%) мальчиков. Всем пациентам установлен ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений: персистирующий олигоартрит – 62 (23,4%) пациента, энтезит-ассоциированный артрит – 50 (23,4%), РФ-негативный полиартрит - 50 (23,4%), распространившийся олигоартрит – 30 (14%), псориатический артрит – 13 (6,1%), РФ-позитивный полиартрит – 3 (1,4%) пациентов. У 105 (49,1%) пациентов был диагностирован увеит. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 10,3 (7:13,7) лет, медиана длительности болезни – 4 (2:7) года, возраста дебюта заболевания – 4,0 (2:7) года (табл.5).

Адалимумаб вводили подкожно 1 раз в 2 недели в дозе 40 мг независимо от веса и возраста ребенка.

Таблица 5. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений на старте терапии адалимумабом, n=214.

Показатели	**Значение**
Демографические показатели	
Пол (девочки), абс. (%)	128 (59,8)
Возраст*, лет; Me (25;75)	10,3 (7:13,7)
Возраст дебюта ЮИА, лет; Me (25;75)	4 (2:7)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет; Me (25;75)	4 (2:7,2)
Диагноз по ILAR, абс. (%): РФ-позитивный полиартрит РФ-негативный полиартрит персистирующий олигоартрит распространившийся олигоартирт энтезит-ассоциированный артрит псориатический артрит	 3 (1,4) 50 (23,4) 62 (29,0) 30 (14,0) 56 (26,2) 13 (6,1)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	105 (49,1)
Обострение увеита*, абс. (%)	103 (48,1)
*Предшествующая терапия***	
НПВП, абс. (%)	213 (99,5)
Один БМАП в анамнезе	163 (82,7)
Два и более БМАП в анамнезе	17 (8,6)
Болезнь-модифицирующие препараты, абс. (%) метотрексат другие препараты азатиоприн лефлуномид циклофосфамид гидроксихлорохин сульфасалазин циклоспорин ≥2 препарата одновременно глюкокортикоиды (*per os*), абс. (%)	 197 (92,1) 149 (69,6) 5 (2,3) 14 (6,5) 8 (3,7) 27 (12,6) 71 (33,2) 94 (43,9) 55 (25,7) 65 (30,4)
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	120 (56,1)
Один ГИБП в анамнезе, абс (%)	79 (36,9)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	12 (5,6)
Анти-ФНО препараты в анамнезе, абс. (%)	87 (40,7)
*Сопутствующая терапия**, абс. (%)	
метотрексат сульфасалазин НПВП глюкокортикоиды (*per os*)	173 (80,8) 16 (7,5) 136 (63,6) 19 (8,9)

Примечание. * на момент старта терапии адалимумабом. ** лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии адалимумабом.

До старта терапии адалимумабом все пациенты получали иммунодепрессанты: 197 (92,1%) – метотрексат, 94 (43,9%) – циклоспорин, 71 (33,2%) – сульфасалазин, 27 (12,6%) - гидроксихлорохин, 14 (6,5%) – лефлуномид, 8 (3,7%) – циклофосфамид, 5 (2,3%) – азатиоприн. У 65 (30,4%) пациентов в предшествующей терапии использовался преднизолон для перорального приема. У 120 детей (56,1%) адалимумаб являлся первым ГИБП, у 79 (36,9%) в анамнезе использовался один ГИБП, у 12 (5,6%) – два и более. Анти-ФНО препараты получали 87 (40,7%) пациентов. На момент старта терапии адалимумабом 173 пациента (80,8%) получали метотрексат, 16 (7,5%) – сульфасалазин, 136 (63,6%) – нестероидные противовоспалительные препараты, 19 (8,9%) – глюкокортикоиды перорально.

Лабораторная и клиническая характеристика активности ЮИА у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 6.

К моменту назначения адалимумаба у всех пациентов выявлялся активный суставной синдром, который характеризовался наличием припухших, болезненных суставов, нарушением функции пораженных суставов, утренней скованностью. Суставной синдром сопровождался повышением лабораторных показателей активности – СОЭ и сывороточного уровня СРБ. На момент старта терапии у всех пациентов выявлялись функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (индекс ФН – 1 (0,5:1,8) баллов, плохое самочувствие по мнению родителей/пациента (73 (63:88) баллов по ВАШ), высокая активность болезни по мнению врача (60,5 (50: 74) баллов по ВАШ). Активность болезни по индексу JADAS71 составила 19,5 (14.9: 28.1) баллов (табл.6).

Анализ эффективности терапии адалимумабом через 1 месяц лечения показал снижение клинической активности заболевания: уменьшение числа суставов с активным артритом, болезненных суставов, числа припухших суставов, суставов с ограничением объем движений, длительности утренней скованности. Также снизились лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, уровень сывороточного СРБ. На фоне лечения адалимумабом значимо

снизилась функциональная недостаточность пациентов, о чем свидетельствует уменьшение индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ, улучшилось самочувствие детей по мнению родителей/пациентов по ВАШ и снизилась активность болезни по мнению врача по ВАШ (табл.6).

Таблица 6. Динамика лабораторных и клинических показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 мес терапии адалимумабом, n = 214

Параметр, Me (25;75)	**Исходно***	**Через 1 мес**	**Разница****	**p**
СОЭ, мм/ч	23 (11: 40)	10 (5: 19)	11 (-3: 24)	0.001
С-реактивный белок, мг/л	5.9 (1: 18)	0.8 (0: 4.5)	3.9 (0.3: 13)	0.001
Длительность утренней скованности, мин	60 (20: 120)	0 (0: 15)	60 (15: 120)	0.001
Число болезненных суставов, абс.	4 (2: 10)	0 (0: 1)	4 (2: 8)	0.001
Число припухших суставов, абс.	4 (2: 8)	2 (0: 4)	1 (0: 4)	0.001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	4 (2: 11)	3 (0: 7)	0 (0: 2)	0.001
Число суставов с активным артритом, абс.	4 (2: 10)	2 (0: 4)	2 (0: 5)	0.001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	60.5 (50: 74)	30 (9: 40)	30.5 (23: 44)	0.001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	73 (63: 88)	33 (12: 48)	37 (29: 50)	0.001
CHAQ, баллы	1 (0.5: 1.8)	0.3 (0: 0.8)	0.6 (0.3: 1)	0.001
JADAS71, баллы	19.5 (14.9: 28.1)	8.3 (2.2: 14)	10.5 (7.2: 15.9)	0.001

Примечание. * на момент начала терапии адалимумабом. ** разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии.

Таким образом, до начала терапии адалимумабом у всех детей с ЮИА отмечались активный суставной синдром, повышение лабораторных показателей активности, функциональная недостаточность разной степени выраженности, а также высокая активность болезни по мнению врача и по индексу JADAS71, плохое самочувствие по мнению родителей/пациента. Через 1 месяц терапии

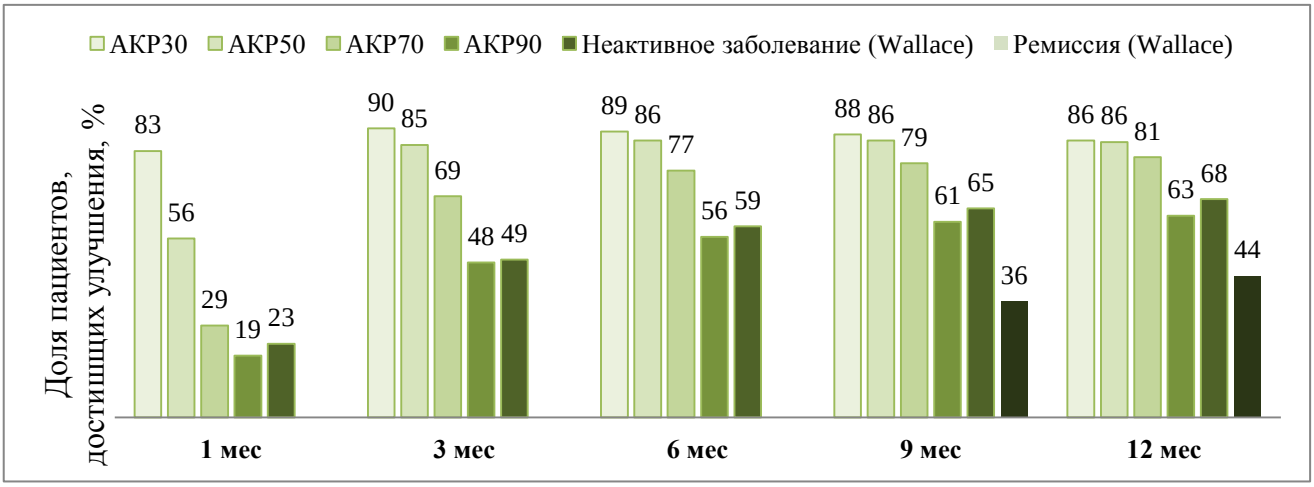
адалимумабом отмечено снижение клинических и лабораторных показателей активности заболевания у всех пациентов, что говорит о высокой эффективности проводимой терапии.

4.2. Эффективность терапии

Эффективность адалимумаба по педиатрическим критериям АКР30/50/70/90, критериям стадии неактивной болезни/ремиссии C.Wallace и индексу JADAS71 в течение 12 месяцев наблюдения представлена на рисунках 4 и 5.

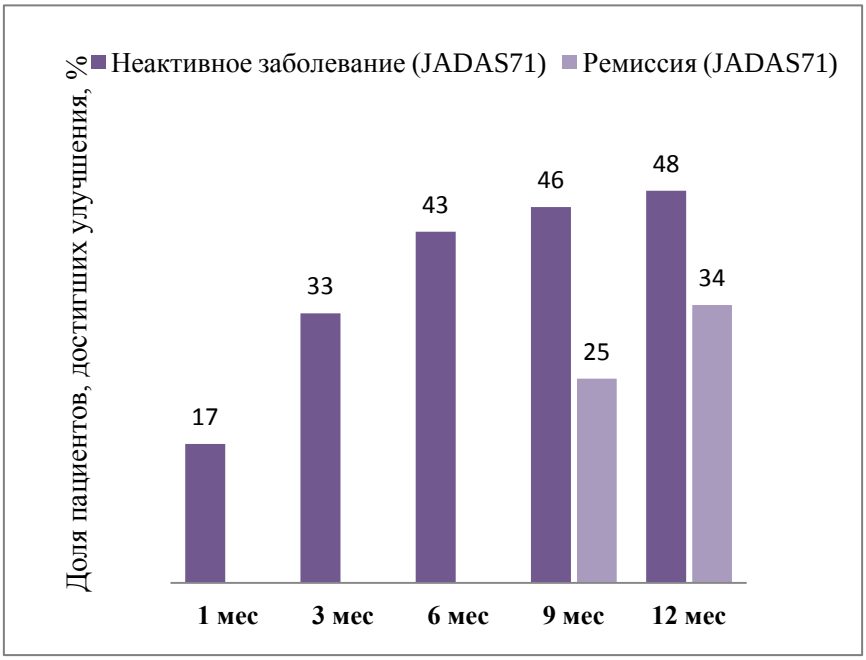
В течение 12 месяцев наблюдения упациентов, включенных в исследование, зарегистрировано нарастание терапевтической эффективности адалимумаба по всем анализируемым критериям (рис. 4, 5).

Через 1 месяц стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace зарегистрирована – у 17%, по индексу JADAS71 – у 23% детей, получавших адалимумаб. Через 3 месяца - у 49% и 33%, через 6 месяцев - у 59%, и 43%, соответственно. Через 12 месяцев наблюдения улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано у 86%/86%/81%/63% пациентов; стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace констатирована у 68%, по индексу JADAS71 – у 48%, медикаментозная ремиссия болезни - у 44% и 34% из 214 пациентов, соответственно (рис.4,5).



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 214 пациентов, включенных в анализ.

Рисунок 4. Эффективность адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди и критериям C.Wallace в течение 12 мес наблюдения, n=214



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 214 пациентов, включенных в анализ

Рисунок 5. Эффективность адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений по по индексу JADAS71 в течение 12 мес наблюдения, n=214

.

4.3. Безопасность терапии

В течение 12 месяцев у 36 (16,8%) из 214 пациентов отмечено возникновение боли в месте введения адалимумаба. Инфекционные заболевания ЛОР-органов (тонзиллиты, отиты) были зарегистрированы у 85 (39,5%) пациентов, дыхательных путей (бронхит, пневмония) — у 17 (7,9%). У 13 (6,1%) детей была выявлена тубинфицированность.

4.4. Предикторы исходов терапии

Предикторы достижения ремиссии по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии адалимумабом согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 7.

Спустя 1 месяц терапии адалимумабом обращают на себя внимание значимые изменения клинических и лабораторных данных при сравнении с исходными данными (табл.6). Такие переменные были рассмотрены как «ранние» предикторы наилучшего ответа на терапию через 12 месяцев совместно с исходными переменными на момент старта терапии. Однофакторный регрессионный анализ показал, что большее число суставов с ограничением движений, наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе), высокие показатели JADAS71 и CHAQ до начала лечения, снижение показателей сывороточного С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, показателя ВАШ родителей/пациентов и улучшение состояния пациента на 70% по критериям АКРпеди через 1 месяц лечения ассоциированы с достижением ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом.

Выявленные лабораторные и клинически параметры в однофакторном анализе с уровнем значимости $p<0,2$ были использованы для построения многофакторных Моделей наилучшего ответа на терапию.

Таблица 7. Предикторы достижения ремиссии по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, n=94

Показатели	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Число суставов с ограничением объема движений (исходно)	1.076 (1.037 - 1.121)	0.001
Достижение АКР70 через 1 мес терапии	3.069 (1.637 - 5.966)	0,001
JADAS71 (исходно)	1.046 (1.02 - 1.074)	0,001
Наличие увеита	2.326 (1.348 - 4.055)	0,003
Индекс CHAQ (исходно)	1.636 (1.165 - 2.326)	0,005
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0.977 (0.96 - 0.992)	0,005
Достижение стадии неактивной болезни по C.Wallace через 1 мес терапии	2.722 (1.389 - 5.578)	0,005
Достижение АКР30 через 1 мес терапии	2.833 (1.363 - 6.181)	0,007
Изменение числа суставов с активным артритом*	1.084 (1.026 - 1.154)	0,007
Изменение концентрации СРБ*	1.056 (1.017 - 1.107)	0,012
Изменение СОЭ*	1.03 (1.007 - 1.057)	0,015
Изменение числа болезненных суставов*	1.051 (1.01 - 1.098)	0,018
Изменение числа припухших суставов*	1.055 (0.99 - 1.132)	0,109
Применение не-анти-ФНО ГИБП в анамнезе	2.422 (0.829 - 8.013)	0,118
Длительность утренней скованности (исходно)	1.002 (0.999 - 1.004)	0,142
Возраст начала заболевания	1.052 (0.981 - 1.13)	0,159
Возраст начала терапии адалимумабом	1.043 (0.979 - 1.112)	0,197

Примечание. * Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров (всего 107) приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p<0,2$.

В таблице 8 представлены предикторы достижения ремиссии болезни по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии адалимумабом по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа.

Наилучшими характеристиками качества в соответствии с наименьшим показателем информационного критерия Акаике (AIC) обладала Модель, включающая в себя достижение улучшения на 70% по критерию АКРпеди через 1 месяц терапии (ОШ = 3,257, p = 0,001), наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе) (ОШ = 1,855, p = 0,04), уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц терапии на 2 и более суставов (ОШ = 1,089, p = 0,01), использование в анамнезе ГИБП с другим механизмом действия (ОШ = 1,919, p = 0,289).

Факт применения не-анти-ФНО ГИБП в анамнезе, хотя и не оказался значимым в многофакторной Модели, может иметь существенное влияние на достижение ремиссии, так как при удалении данного показателя значение AIC увеличивалось, что указывает на ухудшение прогностических характеристик Модели.

Таблица 8. Предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии по критериям C. Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, n=94

Показатели	**ОШ (95% ДИ)***	**p**
Достижение АКР70 после 1 мес терапии	3.257 (1.667 - 6.667)	0,001
Наличие увеита	1.855 (1.031 - 3.333)	0,041
Уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии**	1.089 (1.02 - 1.163)	0,01
Применение не-анти-ФНО ГИБП в анамнезе***	1.919 (0.592 - 6.667)	0,289

Примечание.* Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей

величина ОШ (95% ДИ) рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. ** Для изменения количества суставов взято медианное изменение на 2 активных сустава. *** Показатель использован в Модели, т.к. при его удалении значение AIC увеличивалось, что указывает на ухудшение прогностических характеристик Модели (подробнее см. в разделе «Материалы и методы»). Характеристики Модели: AIC=276,4; R2=16%

Одновременный учет 3 параметров анализируемой Модели (достижение улучшения по критерию АКР70 через 1 месяц терапии, наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе), уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц терапии на 2 и более) позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом с чувствительностью Модели 34% и специфичностью – 91%.

4.5. Резюме основного результата исследования

1.Через 12 месяцев наблюдения, улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано у 86%/86%/81%/63%; пациентов, лечившихся адалимумабом, стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace констатирована у 68%, по индексу JADAS71 – у 48%, медикаментозная ремиссия болезни - у 94 (44%) и 72 (34%) из 214 пациентов, соответственно (рис.4,5).

2. Достоверной связи между определенным вариантом ЮИА и ответом на терапию адалимумабом выявлено не было. Однако было определено, что наличие увеита является прогностическим фактором развития ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом.

3. Предикторы ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом у пациентов с ЮИА без системным проявлений включали наличие увеита, 70% улучшение по критерию АКРпеди, уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более через 1 месяц терапии.

4. Одновременное наличие у пациента 3 прогностических факторов (наличие увеита в анамнезе, уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более, достижение улучшения по критерию АКР70 через 1 месяц терапии) позволяет прогнозировать ремиссию болезни через 12 месяцев терапии адалимумабом с чувствительностью Модели 34% и специфичностью – 91%.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту развития стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), критериями ремиссии C.Wallace и JADAS71 на фоне терапии моноклональным антителом к рецептору ИЛ-6 тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

2. Установить взаимосвязь различных вариантов ЮИА без системных проявлений и ответа на терапию ГИБП тоцилизумабом.

3. Выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию тоцилизумабом.

4. Выявить «ранние» предикторы развития ремиссии через 12 месяцев терапии тоцилизумабом.

5.1. Характеристика участников исследования

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших тоцилизумаб, представлена в таблице 9.

В период с июля 2009 г. по август 2017 г. тоцилизумаб был назначен 95 пациентам с ЮИА без системных проявлений. В исследование включены 81 (85%) девочка и 14 (15%) мальчиков. Всем пациентам установлен ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений: РФ-негативный полиартрит - 63 (66%), персистирующий олигоартрит – 21 (22%), РФ-позитивный полиартрит – 4 (4%), энтезит-ассоциированный артрит – 4 (4%), распространившийся олигоартрит – 3 (3%). У 42 (44%) пациентов был диагностирован увеит. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 10,3 (6:13,6) года, медиана длительности болезни – 4,9 (1,7:8,7) года, возраста дебюта ЮИА - 3 (1,7:5,4) года.

Тоцилизумаб назначался пациентам с массой тела менее 30 кг – 10 мг/кг, ≥30 кг – 8 мг/кг 1 раз в 4 неделю внутривенно капельно.

Таблица 9. Демографическая и клиническая характеристики пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент старта терапии тоцилизумабом, n = 95.

Показатели	**Значение**
Демографические показатели	
Пол (девочки), абс. (%)	81 (85)
Возраст*, лет; Me (25;75)	10,3 (6,0:13,6)
Возраст дебюта ЮИА, лет; Me (25;75)	3,0 (1,7:5,4)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет; Me (25;75)	4,9 (1,7:8,7)
Диагноз по ILAR, абс. (%): РФ-позитивный полиартрит РФ-негативный полиартрит персистирующий олигоартрит распространившийся олигоартирт энтезит-ассоциированный артрит	 4 (4) 63 (66) 21 (22) 3 (3) 4 (4)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	42 (44)
Возраст дебюта увеита, лет; Me (25;75)	5,0 (3,8:8,1)
*Предшествующая терапия***	
НПВП, абс. (%)	95 (100)
Болезнь-модифицирующие препараты, абс. (%) метотрексат другие препараты лефлуномид циклофосфамид гидроксихлорохин сульфасалазин циклоспорин ≥2 препарата одновременно помимо МТХ глюкокортикоиды (*per os*), абс. (%)	 93 (98) 40 (42) 9 (9,5) 2 (2) 4 (4) 14 (15) 25 (26) 10 (10,5) 26 (27)
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	30 (31,6)
Один ГИБП а анамнезе, абс (%)	31 (32,6)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	34 (35,8)
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
Метотрексат сульфасалазин НПВП глюкокортикоиды (*per os*)	68 (71,6) 8 (8,4) 31 (32,6) 12 (12,6)

Примечание. * на момент старта терапии тоцилизумабом. ** лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии тоцилизумабом.

До старта терапии тоцилизумабом все пациенты получали иммунодепрессанты: 93 (98%) – метотрексат, 25 (26%) – циклоспорин, 14 (15 %) – сульфасалазин, 4 (4%) - гидроксихлорохин, 9 (9,5%) – лефлуномид, 2 (2%) – циклофосфамид. У 26 (27%) пациентов в предшествующей терапии использовался преднизолон для перорального приема. У 30 (31,6%) детей тоцилизумаб являлся первым ГИБП, у 31 (32,6%) пациента в анамнезе использовался один ГИБП, у 34 (35,8 %) – два и более. На момент старта терапии тоцилизумабом 68 (71,6%) пациентов получали метотрексат, 8 (8,4%) – сульфасалазин, 31 (32,6%) – нестероидные противовоспалительные препараты, 12 (12,6%) – глюкокортикоиды перорально.

Лабораторная и клиническая характеристика активности ЮИА у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 10.

К моменту назначения тоцилизумаба у всех пациентов выявлялся активный суставной синдром, который характеризовался наличием припухших, болезненных суставов, нарушением функции пораженных суставов, утренней скованностью. Суставной синдром сопровождался повышением лабораторных показателей активности болезни – СОЭ и сывороточного уровня СРБ. На момент старта терапии у всех пациентов выявлялись функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (индекс ФН – 2 (1,5:2) баллов, плохое самочувствие по мнению родителей/пациента (67 (53:77) баллов по ВАШ), высокая активность болезни по мнению врача (62 (50: 72) баллов по ВАШ). Активность болезни по индексу JADAS71 составила 18,5 (13: 29) баллов (табл.10).

Анализ эффективности терапии тоцилизумабом через 1 месяц лечения показал снижение клинической активности заболевания: уменьшение числа суставов с активным артритом, болезненных суставов, числа припухших суставов, суставов с ограничением объем движений, длительности утренней скованности. Также снизились лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, уровень сывороточного СРБ. На фоне лечения тоцилизумабом значимо снизилась функциональная недостаточность пациентов, о чем свидетельствует

уменьшение индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ, улучшилось самочувствие детей по мнению родителей/пациентов по ВАШ и снизилась активность болезни по мнению врача по ВАШ (табл.10).

Таблица 10. Динамика лабораторных и клинических показателей активности заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 мес лечения тоцилизумабом, n = 95

Параметр, Me (25;75)	**Исходно***	**Через 1 мес**	**Разница****	**p**
СОЭ, мм/ч	14 (6;30)	3 (2;5)	9 (2.5 - 23)	0,001
С-реактивный белок, мг/л	6,8 (1;17)	0 (0;2)	6.1 (0 - 16.675)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	15 (0;60)	0 (0;15)	15 (0 - 60)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (1;17)	1 (0;4)	2 (0 - 8.5)	0,001
Число припухших суставов, абс.	2 (1;9)	0 (0;2)	2 (0 - 5)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	6 (2;17)	4 (2;10)	0 (0 - 3)	0,001
Число суставов с активным артритом, абс.	3 (1;14)	0 (0;2)	2 (0 - 8.5)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	62 (50;72)	37 (23;50)	20 (9.5 - 31)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (родитель/пациент), баллы	67 (53;77)	42 (27;53)	21 (8.5 - 34)	0,001
CHAQ, баллы	2 (1,5; 2)	1,25 (1; 1,5)	0.5 (0.25 - 1)	0,001
JADAS71, баллы	18,5 (13; 29)	9 (5; 14)	8.1 (3.7 - 16.1)	0,001

Примечание. * на момент старта терапии тоцилизумабом. ** разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии.

Таким образом, до начала терапии тоцилизумабом у всех детей, включенных в исследование, отмечались признаки активности ЮИА: суставной синдром, повышение островоспалительных маркеров крови, функциональная недостаточность разной степени выраженности, а также высокая активность болезни по мнению пациентов врача, по индексу JADAS71, плохое самочувствие детей по мнению родитилей/пациента. Через 1 месяц терапии тоцилизумабом

отмечено снижение активности заболевания у всех пациентов, что говорит о высокой эффективности проводимой терапии.

5.2. Эффективность терапии

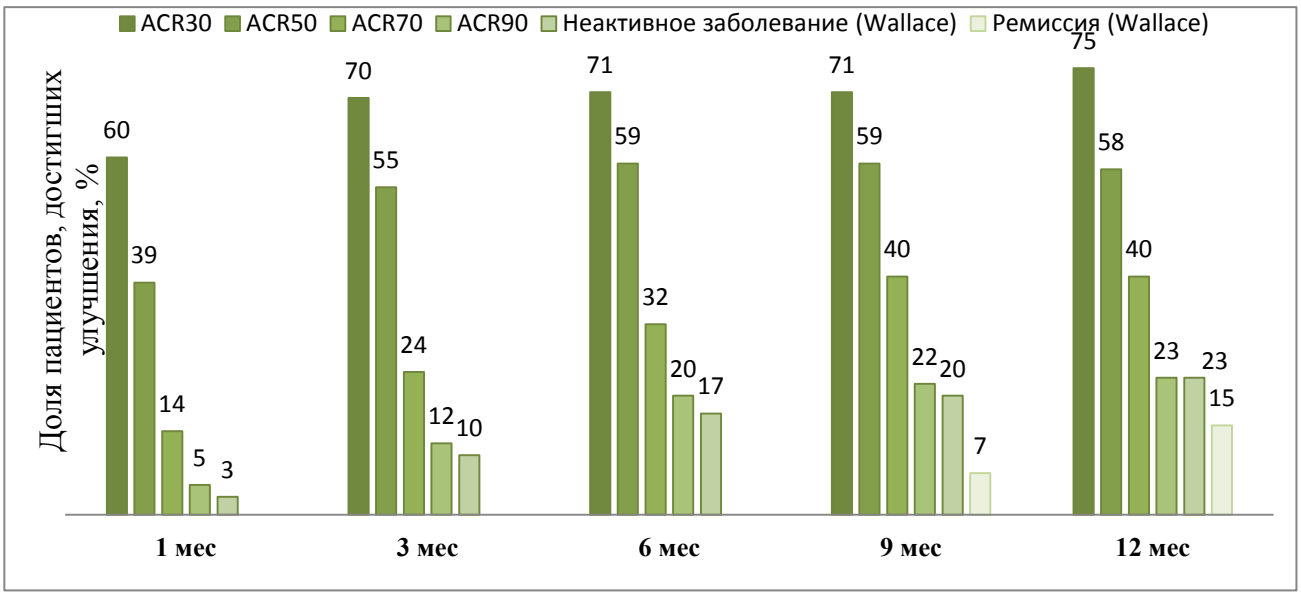
Эффективность тоцилизумаба по педиатрическим критериям АКР30/50/70/90, критериям стадии неактивной болезни/ремиссии C.Wallace и индексу JADAS71 в течение 12 месяцев наблюдения представлена на рисунках 6,7.

В течение 12 месяцев наблюдения упациентов, включенных в исследование, зарегистрировано нарастание терапевтической эффективности тоцилизумаба по всем анализируемым критериям (рис. 6,7).

Через 1 месяц стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace зарегистрирована – у 5% пациентов. Через 3 месяца - у 9% по критериям C.Wallace и 3% - по индексу JADAS71.

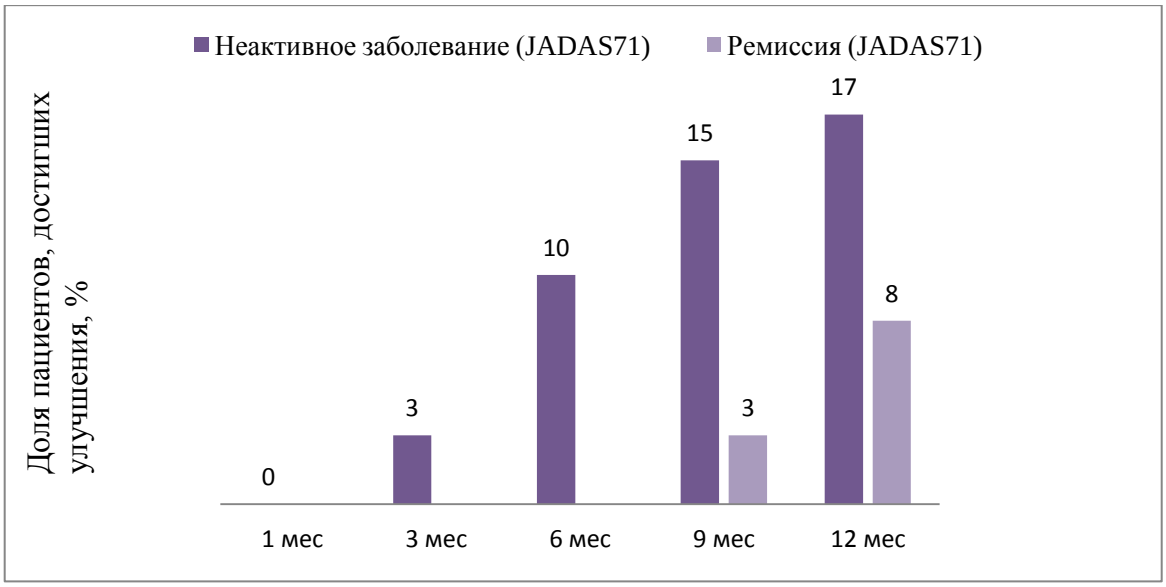
Через 6 месяцев терапии тоцилизумабом улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов АКР30/50/70/90 было зафиксировано у 71%/59%/у 32%/20%, пациентов, стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace – у 17%, по индексу JADAS71 – у 10%.

Через 12 месяцев наблюдения улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 было зафиксировано у 75%/58%/40%/23%, стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace – у 23%, по индексу JADAS71 – у 17%, медикаментозная ремиссия болезни по критериям C.Wallace - у 15%, по индексу JADAS71 – у 8% из 95 пациентов, получавших тоцилизумаб (рис. 6, 7).



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 95 пациентов, включенных в анализ.

Рисунок 6. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди и критериям C.Wallace в течение 12 мес наблюдения, n = 95



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 95 пациентов, включенных в анализ.

Рисунок 7. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений по индексу JADAS71 в течение 12 мес наблюдения, n=95

5.3. Безопасность терапии

В течение 1 года терапии у 1 (1%) пациента через 6 месяцев после начала лечения однократно выявлена нейтропения (снижение числа нейтрофилов <1,5 $x10^9$/л) на следующий день после применения тоцилизумаба. С целью коррекции уровня нейтрофилов был использован колониестимулирующий фактор (филграстим). У 3 (3%) пациентов однократно отмечалась лейкопения (снижение уровня лейкоцитов <4 $x10^9$/л) на следующий день после введения тоцилизумаба (после первого введения, на 3 месяц и 6 месяц терапии). При оценке в динамике уровень лейкоцитов нормализовался без дополнительных назначений. Через 3 месяца от начала терапии у 1 (1%) пациента развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен. За 12 месяцев лечения тоцилизумабом инфекции ЛОР-органов (острый ринит, острый синусит, острый фарингит) перенесли 16 (17%) детей, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония) – 3 (3%) из 95 пациентов. Вираж туберкулиновых проб зарегистрирован у 2 (2%) пациентов.

5.4. Предикторы исходов терапии

Спустя 1 месяц терапии тоцилизумабом обращают на себя внимание значимые изменения клинических и лабораторных показателей при сравнении с исходными данными (табл.10), в связи с чем такие переменные были рассмотрены как ранние предикторы наилучшего ответа на терапию через 12 месяцев терапии.

Учитывая малое число пациентов, достигших ремиссии через 12 месяцев наблюдения, невозможность выявить статистически значимые предикторы ремиссии, произведена оценка предикторов достижения 90% улучшения по АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом.

Предикторы и «ранние» предикторы достижения улучшения покритерию АКР90 у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии тоцилизумабом согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 11.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что дебют заболевания в младшем возрасте, младший возраст на момент старта терапии, отсутствие

лечения этанерцептом в анамнезе, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди, снижение показателя СОЭ и сывороточного уровня СРБ через 1 месяц терапии ассоциированы с достижением улучшения по критерию АКР90 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом.

Таблица 11. Предикторы достижения улучшения по критерию АКР90 через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших тоцилизумаб: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, n=22

Фактор	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Возраст начала терапии тоцилизумабом	1,222 (1,086 – 1,395)	0.002
Изменение СОЭ*	0,966 (0,941 – 0,99)	0.008
Возраст дебюта ЮИА	1,428 (1,128 – 1,975)	0.012
Изменение СРБ*	0,985 (0,97 – 0,996)	0.023
Достижение АКР50 через 1 мес	2,949 (1,119 – 8,091)	0.031
Использование этанерцепта (в анамнезе)	0,254 (0,056 – 0,831)	0.040
Изменение оценки активности болезни по ВАШ (врач)*	0,973 (0,944 – 1,000)	0.057
Активный увеит через 1 мес терапии	2,461 (0,939 – 6,704)	0.070
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	2,637 (0,897 – 7,574)	0.072
Возраст дебюта увеита	1,243 (0,983 – 1,676)	0.102
Число отмен ГИБП по причине ремиссии (в анамнезе)	0,26 (0,034 – 1,332)	0.121
CHAQ через 1 месяц терапии	2,094 (0,823 – 5,615)	0.128
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0,982 (0,958 – 1,006)	0.145
Переключение на тоцилизумаб с этанерцепта	0,225 (0,012 – 1,307)	0.170
Изменение длительности утренней скованности*	0,996 (0,991 – 1,002)	0.175
Наличие увеита в анамнезе	1,929 (0,738 – 5,147)	0.181
Изменение CHAQ*	0,491 (0,168 – 1,389)	0.181
Диагноза RF-негативного полиартрита по ILAR	0,518 (0,194 – 1,392)	0.186

Примечание. * Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p<0.2$

Выявленные в однофакторном анализе статистически и клинически значимые параметры были использованы для построения многофакторных Моделей наилучшего ответа на терапию. В таблице 12 представлены предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии болезни по критериям C.Wallace у детей с ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии тоцилизумабом по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа.

Наилучшими характеристиками качества в соответствии с наиболее высоким скорректированным коэффициентом детерминации обладала Модель, включавшая снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л (ОШ = 1,024, p = 0.024), показателя ВАШ родителя/пациента минимум на 15 пунктов (ОШ = 1,048, p = 0,046) через 1 месяц терапии тоцилизумабом, возраст начала заболевания до 2 лет (ОШ = 0,375, p = 0,011), диагноз персистирующего олигоартрита по ILAR (ОШ = 9,9. p = 0.03), а также использование другого ГИБП с достижением стабильной ремиссии на фоне его применения и отменой в связи с достижением ремиссии (ОШ = 6,342, p = 0.088)

Таблица 12. Предикторы достижения улучшения по критерию АКР90 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, n = 22

Параметр	**ОШ (95% ДИ)**	**p**
Изменение СРБ*	1,024 (1,007 – 1,051)	0.024
Возраст начала заболевания	0,375 (0,155 – 0,72)	0.011
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	9,9 (1,5 – 109,3)	0.030
Отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе	6,342 (0,658 – 59,787)	0.088
Изменение оценки активности болезни по ВАШ (родитель/пациент)*	1,048 (1,005 – 1,105)	0.046

Примечание. * Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу.

Одновременный учет всех 5 параметров анализируемой Модели (дебют ЮИА в возрасте младше 2х лет, диагноз персистирующего олигоартрита, отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе, улучшение самочувствия по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов, снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения) позволяет прогнозировать достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом с чувствительностью Модели 23% и специфичностью – 93%.

5.5. Резюме основного результата исследования

1. Через 12 месяцев терапии тоцилизумабом улучшение по критерию АКР30 было зафиксировано у 75% пациентов, АКР50 – у 58%, АКР70 – у 40%, АКР90 – у 23%, стадия неактивной болезни согласно критериям C.Wallace – у 23%, согласно индексу JADAS71 – у 17%, медикаментозная ремиссия болезни по критериям C.Wallace была зафиксирована у 14 (15%), по индексу JADAS71 – у 8 (8%) из 95 больных.

2. Диагноз персистирующего олигоартрита по классификации ILAR являлся прогностическим фактором достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системным проявлений.

3. Предикторы достижения улучшения АКР90 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системным проявлений включают: дебют ЮИА в возрасте младше 2х лет, диагноз персистирующего олигоартрита, отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе, улучшение самочувствия по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов, снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения.

4. Одновременное наличие у пациента 5 прогностических факторов (дебют ЮИА в возрасте младше 2х лет, диагноз персистирующего олигоартрита, отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе, улучшение самочувствия по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов, снижение

сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения) позволяет прогнозировать достижение АКР90 через 12 месяцев терапии тоцилизумабом с чувствительностью Модели 23% и специфичностью – 93%.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГИБП ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

На данном этапе работы была поставлена задача разработать персонализированный алгоритм лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом), моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа на терапию.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами и «ранними» предикторами ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом являются:

- длительность болезни менее 2х лет до старта терапии;
- число болезненных суставов не более 4 на момент старта терапии;
- снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным.

Предикторами и «ранними» предикторами ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом являются:

- наличие увеита;
- улучшение на 70% по критериям АКРпеди через 1 месяц терапии;
- уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более через 1 месяц лечения.

Предикторами и «ранними» предикторами достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 м есяцев терапии тоцилизумабом являются:

- дебют ЮИА в возрасте младше 2х лет;
- диагноз персистирующего олигоартрита;
- отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе;
- улучшение самочувствия пациента по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов через 1 месяц лечения;

– снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения.

Учитывая полученные данные, мы разработали алгоритм персонализированного лечения ГИБП пациентов с ЮИА без системных проявлении (рис. 8).

У пациентов с ревматоидным увеитом рекомендовано использовать адалимумаб. В случае отсутствия увеита необходимо уточнить использовались ли ранее в терапии генно-инженерные биологические препараты. Если да, то необходимо определиться в связи с чем был отменен ГИБП. Если отмена препарата была произведена по причине достижения пациентом ремиссии, то при возникновении обострения заболевания и назначении другого ГИБП рекомендовано выбирать тоцилизумаб. Если причина отмены ГИБП была другой или ранее ГИБП не использовались, то необходимо уточнить возраст пациента на момент дебюта заболевания. Если дебют болезни был в возрасте двух лет и ранее, то предпочтительнее назначать тоцилизумаб. В случае дебюта ЮИА в возрасте старше двух лет необходимо обратить внимание на число болезненных суставов у пациента. Если число болезненных суставов более четырех, то рекомендовано использовать адалимумаб. Если число болезненных суставов менее или равно четырем, необходимо обратить внимание на вариант ЮИА. Если у ребенка персистирующий олигоартрит, предпочтительна терапия тоцилизумабом. Если другие варианты ЮИА без системных проявлений, необходимо уточнить длительность болезни. В случае длительности болезни 2 года и менее, рекомендована терапия этанерцептом. Если длительность заболевания превышает 2 года, рекомендована терапия адалимумабом.

После назначения ГИБП для прогноза долгосрочного успеха терапии необходимо оценить активность заболевания пациента через 1 месяц лечения. Мы оптимизировали алгоритм лечения ГИБП после оценки активности заболевания

через 1 месяц лечения, на основе «ранних» предикторов развития ремиссии (рис. 9).

Если пациенту был назначен этанерцепт, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на показатель индекса JADAS71. Если показатель снизился на 10 и более баллов, рекомендовано продолжить терапию этанерцептом. Если показатель индекса JADAS71 снизился менее чем на 10 баллов, то рекомендовано рассмотреть вопрос о переключении на другой ГИБП.

Если пациенту был назначен адалимумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на процент улучшения по критерию АКРпеди, а также число суставов с активным артритом. Если зафиксировано 70% улучшение по критерию АКРпеди и число суставов с активным артритом уменьшилось на 2 и более, то терапию адалимумабом рекомендовано продолжить. Если нет, то рекомендовано рассмотреть вопрос о переключении другой ГИБП.

Если пациенту был назначен тоцилизумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на оценку самочувствия ребенка по ВАШ родителя/пациента, а также уровень сывороточного С-реактивного белка. Если показатель по ВАШ родителя/пациента уменьшился на 15 и более баллов, сывороточный уровень СРБ снизился на 20 и более мг/л, то терапию тоцилизумабом рекомендовано продолжить. Если нет, то рекомендовано рассмотреть вопрос о коррекции терапии: переключении на другой ГИБП или смены сопутствующего БМАП/добавлении БМАП.

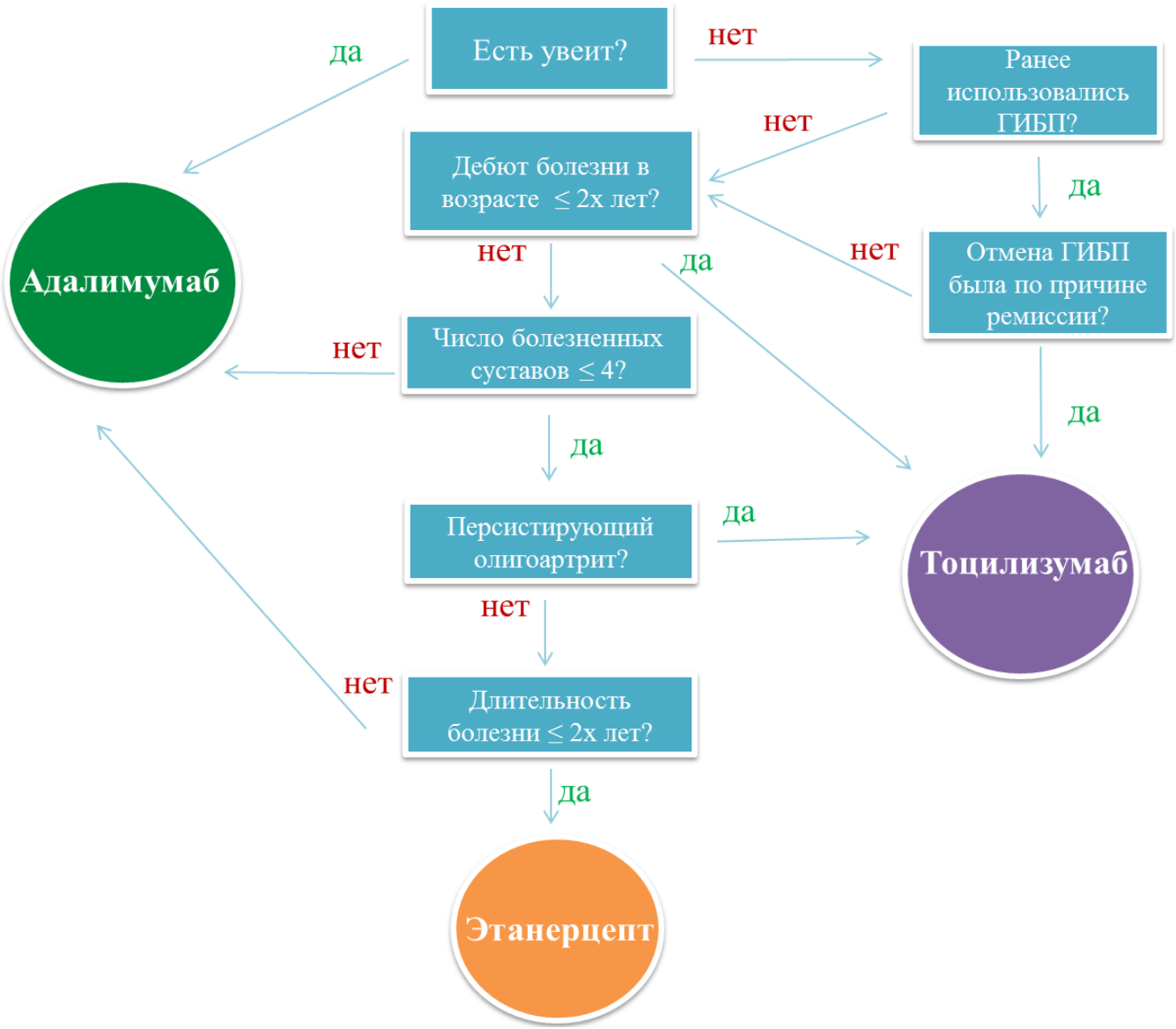


Рисунок 8. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа на биологическую терапию

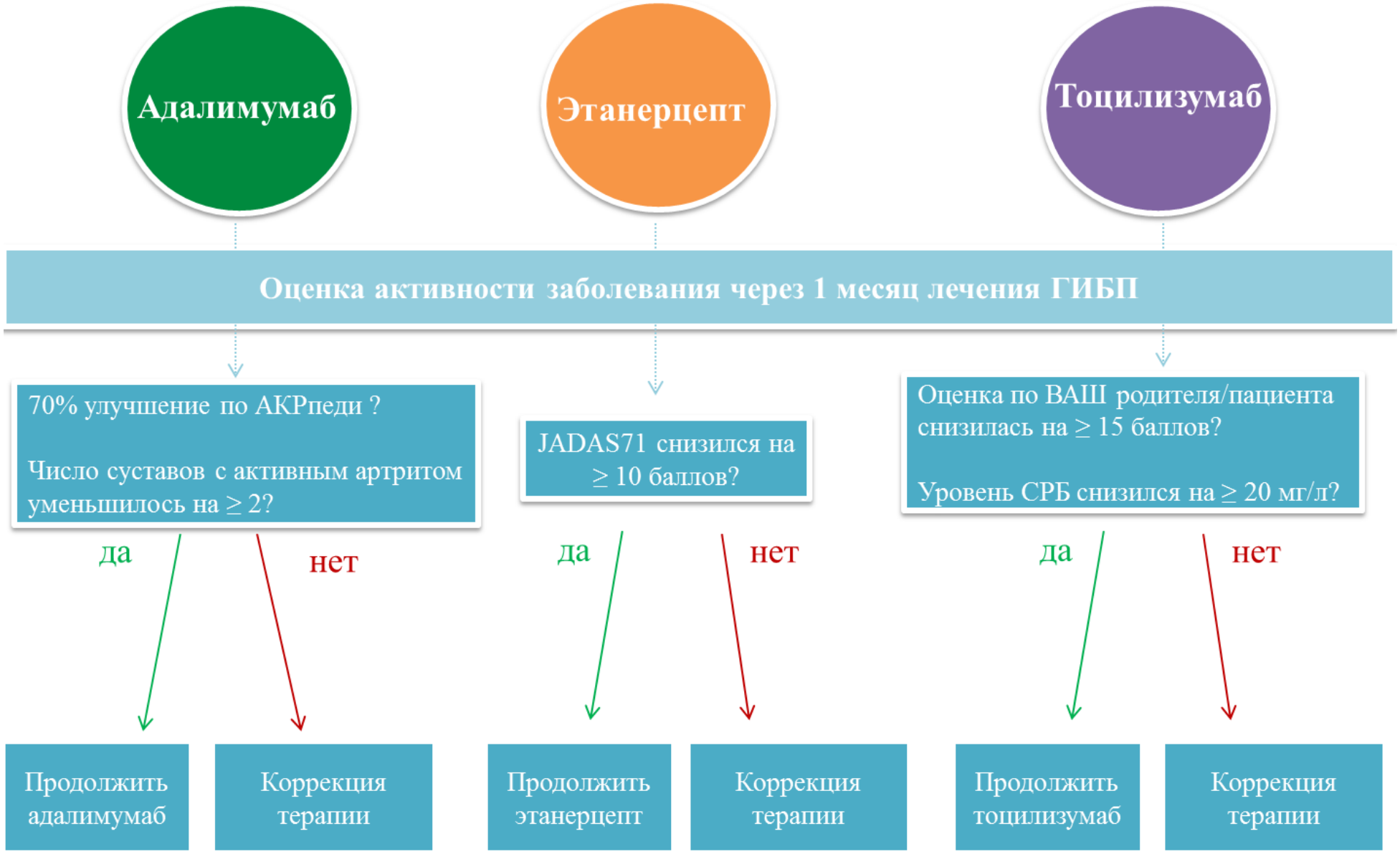


Рисунок 9. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия с учетом «ранних» предикторов развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1.

Пациент Б., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с апреля 2012 года, страдает пауциартикулярным юношеским артритом – по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код М08.4 (Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит (персистирующий) - по классификации ILAR 2007).

Ребенок от 1 беременности, срочных физиологических родов. Масса при рождении составила 3320 г, длина - 52 см, оценка по шкале АПГАР 7/8 баллов. Перенесенные заболевания: ОРИ 1-2 раза в год. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем до августа 2011 года. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок болен с августа 2011 года (возраст 1 год 1 месяц), когда появились боль, отек правого коленного сустава, утренняя скованность, нарушение походки. За 3 недели до этого болел ангиной. Госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении правый коленный сустав был увеличен в объеме, шаровидной формы, отмечалась боль при движениях, сгибание и разгибание были ограничены. В анализах крови уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ - 3 мм/ч, сывороточный уровень СРБ - менее 1 мг/л. По результатам УЗИ коленных суставов выявлен синовит правого коленного сустава. Установлен диагноз: «Реактивный артрит правого коленного сустава». Назначена терапия мелоксикамом, цефиксимом. Временно отмечалось уменьшение болевого синдрома, однако через 1,5 месяца вновь появились боль и отек в правом коленном суставе.

В октябре 2011 года года ребенку был установлен диагноз: "Пауциартикулярный юношеский артрит". В стационаре по месту жительства был назначен метотрексат в дозе 10 мг/м^2/нед внутримышечно. На фоне проводимой терапии боль купировалась, однако у ребенка наросла сгибательная контрактура правого коленного сустава. В январе 2013 года доза метотрексата увеличена до 15

мг/м^2/нед. Пациент наблюдался ортопедом, ему проводили вытяжение конечности. Однако спустя 1 месяц в связи с несостоятельностью вытяжения ребенку была нанесена циркулярная гипсовая повязка на правую ногу до паховой складки. Гипс снят через 1,5 месяца. Значимой положительной динамики в состоянии ребенка не отмечалось. Накладывался тутор. Для определения тактики дальнейшего лечения мальчик был направлена в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

При поступлении в апреле 2012 года (возраст 1 год 9 месяцев) состояние ребенка расценивалось как средней тяжести за счет функциональной недостаточности в правом коленном суставе. У мальчика отмечались выраженное нарушение походки, хромота на правую ногу. При осмотре выявлена сгибательная контрактура, припухлость в правом коленном суставе, мальчик отказывался сгибать правый коленный сустав в связи с выраженным болевым синдромом (рис. 10, 11). Островоспалительных изменений в других суставах не выявлено, объем движений в них был полным. Энтезопатий и ригидности позвоночного столба не выявлено. Отмечалась утренняя скованность длительностью до 1 часа.

Мальчику было проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. По данным лабораторных исследований отмечалось незначительное повышение сывороточного уровня СРБ - 10 мг/л (при норме до 5 мг/л). Показатель СОЭ соответствовал референсным значениям - 2 мм/ч (при норме до 20 мм/ч). Уровень антинуклеарного фактора составил 1,2 (при норме до 1,5), ревматоидного фактора менее 20 МЕд/мл (при норме менее 20 МЕд/мл). По результатам компьютерной томографии коленных суставов данных за костно-деструктивные изменения не выявлено, отмечены явления остеопороза и атрофия мышц в области правого коленного сустава. При проведении магнитно-резонансной томографии коленных суставов выявлена картина диффузного поражения гиалинового хряща бедренно-большеберцового и пателло-феморального сочленения, сужения суставной щели, умеренного синовита, а также выраженного неравномерного утолщения синовиальной оболочки (паннус) в области правого коленного сустава. Офтальмологом исключен увеит. На

основании проведенного обследования у ребенка подтвержден диагноз олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит, персистирующий - по критериям ILAR (Пауциартикулярный юношеский артрит - по классификации МКБ-10, код М08.4). Учитывая отсутствие улучшения в состоянии ребенка на фоне терапии метотрексатом, прогрессирующий суставной синдром, с целью предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставе и инвалидизации, ребенку был назначен ингибитор ФНОα - этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в неделю.

Перед назначением ГИБП с целью исключения туберкулезной инфекции были проведены компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновая проба и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Патологических изменений в легких не обнаружено, реакция Манту и Диаскинтест были отрицательными. Первая инъекция этанерцепта была проведена 15 апреля 2012 года. Побочных реакций на введение этанерцепта не отмечено. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2/внутримышечно продолжена.

Уже на следующий день после первого введения этанерцепта у мальчика уменьшились длительность утренней скованности и выраженность болевого синдрома. Через 1 месяц от начала терапии - наросла общая активность ребенка, нормализировался уровень С-реактивного белка. Через 3 месяца наблюдения - утренняя скованность не превышала 5 минут, значительно увеличился объем движений в правом коленном суставе, что позволило констатировать 90% улучшение по критериям АКРпеди. К 6-му месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям C.Wallace. К 9-му месяцу состояние ребенка оставалось стабильным, обострения заболевания за этот период не было.

На фоне лечения этанерцептом в течение 1 года мальчик стал более активным, полностью купировались экссудативные проявления, значительно увеличился объем движений в правом коленном суставе (рис. 10а, 11а), купировалась утренняя скованность, уменьшилась активность заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по оценке врача, улучшилось самочувствие по оценке родителей/пациента, островоспалительные маркеры крови

нормализовались. Также повысилась функциональная активность ребенка, которая определялась по вопроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ). До начала терапии этанерцептом показатель индекса CHAQ составил 2.25, что говорит о функциональной недостаточности. Через год терапии этанерцептом индекс CHAQ снизился, что говорит о восстановлении функциональной активности ребенка (табл 13).

Таблица 13. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии этанерцептом у больного Б.

Показатели	Длительность терапии этарнецептом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	1 ч	30 мин	5 мин	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	1	1	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	2	2	1	1	1	1
СРБ (мг/л), норма до 5	10	4,5	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
ВАШ врача, баллы	83	27	7	0	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	89	33	8	0	0	0
Индекс CHAQ, баллы	2,25	1,75	0,5	0,5	0	0
JADAS71, баллы	18	7	1,5	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %		50	90	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace				+	+	+



Рисунок 10. Общий вид больного до начала терапии этанерцептом



Рисунок 10а. Общий вид больного через 12 месяцев терапии этанерцептом



Рисунок 11. Функциональная способность правого коленного сустава до начала терапии этанерцептом



Рисунок 11а. Функциональная способность правого коленного сустава через 12 месяцев терапии этанерцептом

Представленный клинический случай демонстрирует эффективное лечение пациента этанерцептом, что позволяет на примере данной истории болезни проанализировать предикторы хорошего ответа на терапию в соответствии с результатами представленных исследований. В нашем исследовании выявлены следующие предикторы эффективности этанерцепта: длительность болезни не

более 2х лет до старта терапии, число болезненных суставов не более 4 на момент старта терапии, снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным

Это подтверждает описанный клинический пример успешного применения терапии этанерцептом: длительность заболевания до старта терапии этанерцептом составила 8 месяцев, у ребенка отмечался один болезненный сустав до назначения терапии, за 1 месяц лечения показатель JADAS71 снизился на 11 баллов.

Клинический пример 2.

Пациентка Д., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с декабря 2009 года, страдает юношеским полиартритом (серонегативный по ревматоидному фактору) - по МКБ-10, код М08.3 (Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит - по классификации ILAR 2007).

Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне токсикоза, от 1 срочных родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении составила 3000 г, рост при рождении - 50 см. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем. Перенесенные заболевания: ОРИ 3-4 раза в год. Наследственность по ревматически заболеваниям не отягощена.

Впервые нарушение походки родители заметили в июле 2009 года (возраст 3 года 3 месяца). Девочка была обследована в стационаре по месту жительства, установлен диагноз «Реактивная артропатия». Получала НПВП, внутрисуставно бетаметазон. Через 3 недели после выписки из стационара вновь появились припухлость и ограничение движений в коленных суставах, нарушение походки. При повторной госпитализации ребенку был установлен диагноз «Ювенильный идиопатический артрит», назначен гидроксихлорохин, затем сульфасалазин. Однако на фоне терапии суставной синдром прогрессировал. С целью подбора адекватной терапии девочка направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с декабря 2009 года. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет выраженной функциональной недостаточности в пораженных суставах, девочка отказывалась самостоятельно ходить. Отмечались жалобы на припухлость, боль и ограничение движений в коленных суставах и втором пястно-фаланговом суставе правой стопы, утреннюю скованность. При физикальном осмотре ребенка были выявлены экссудативные изменения, боль, сгибательные контрактуры в коленных суставах, экссудативные изменения, боль в правом голеностопном суставе и втором пястно-фаланговом суставе левой стопы, боль и ограничение движений в межфаланговых суставах кистей, ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах (рис. 12, 13, 14). Энтезопатий не выявлено. Утренняя скованность сохранялась в течение 5 часов. В анализах крови выявлено повышение сывороточного уровня С-реактивного белка до 36 мг/л (при норме до 5 мг/л), ускорение СОЭ до 49 мм/ч (при норме до 20 мм/ч). По результатам МРТ коленных суставов выявлен синовит с двух сторон с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки (паннус). По данным КТ коленных суставов костно-деструктивных изменений не обнаружено. Девочка осмотрена офтальмологом, выявлен двусторонний ревматоидный увеит в стадии обострения. По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Реакция Манту, Диаскинтест – отрицательные.

На основании проведенного обследования ребенку установлен диагноз: Ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант (серонегативный по ревматоидному фактору) – по классификации ILAR. (Юношеский полиартрит (серонегативный) – по МКБ-10, код М08.3).

Учитывая прогрессирующее течение аутоагрессивного заболевания, неэффективность терапии сульфасалазином, высокие лабораторные показатели, наличие увеита, с целью предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах и прогрессирования поражения глаз ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: моноклональные антитела к

ФНОα адалимумаб подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м^2/нед.

Уже после первой инъекции адалимумаба отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: уменьшились болевой синдром, экссудативные изменения в пораженных суставах; девочка начала самостоятельно ходить. Через 1 месяц от начала терапии – нормализовались островоспалительные маркеры крови, увеличился объем движений в коленных суставах, зафиксирована ремиссия увеита, длительность утренней скованности уменьшилась до 30 минут. Через 3 месяца наблюдения полностью восстановился объем движений в коленных суставах, сохранялись пролиферативные изменения в них, купировалась утренняя скованность. К 6-му месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям C.Wallace. К 9-му месяцу терапии состояние ребенка оставалось стабильным, обострений суставного синдрома и увеита не наблюдалось. На фоне лечения адалимумабом в течение 12 месяцев девочка стала отмечать значительное улучшение общего самочувствия, полностью купировались утренняя скованность, экссудативные изменения и восстановились движения во всех пораженных суставах (рис. 12а, 13а, 14а), нормализовались островоспалительные маркеры крови, уменьшилась активность заболевания по ВАШ врача и улучшилось самочувствие ребенка по ВАШ родителя/пациента, также повысилась функциональная активность пациента по индексу CHAQ, зафиксирована ремиссия увеита (табл.14).

Таблица 14. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у пациентки Д.

Показатели	Длительность терапии этарнецептом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	5 ч	30 мин	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	14	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	49	17	3	2	2	2
СРБ (мг/л), норма до 5	36	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
ВАШ врача, баллы	95	22	15	3	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	97	28	15	6	0	0
Индекс CHAQ, баллы	3	1	0,5	0,25	0,25	0,25
JADAS71, баллы	36,1	4,9	3	0,9	0,9	0,7
Улучшение по критерию АКРпеди, %		70	90	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace				+	+	+
Активность увеита	+	-	-	-	-	-



Рисунок 12. Общий вид больной до начала терапии адалимумабом



Рисунок 12а Общий вид больной через 12 месяцев терапии адалимумабом



Рисунок 13. Функциональная способность коленных суставов до начала терапии адалимумабом



Рисунок 13а. Функциональная способность коленных суставов через 12 месяцев терапии адалимумабом



Рисунок 14. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до начала терапии адалимумабом



Рисунок 14а. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов через 12 месяцев терапии адалимумабом

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность адалимумаба у пациентки с ЮИА без системных проявлений. Через 12 месяцев терапии адалимумабом у ребенка зафиксирована ремиссия заболевания по критериям C.Wallace, а также ремиссия увеита. По результатам нашего исследования предикторами ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом являются: наличие увеита, уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц лечения на 2 и более, достижение улучшения по критерию АКР70 через 1 месяц лечения. У пациентки Д. был выявлен увеит до начала терапии адалимумабом, через 1 месяц число суставов с активным артритом уменьшилось на 14, а также было отмечено 70% улучшение по критериям АКРпеди.

Клинический пример 3.

Пациентка С., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с июня 2015 года, страдает олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (распространившийся) - по классификации ILAR 2007 (Юношеский полиартрит (серонегативный) – по МКБ-10).

Ребенок от третьей беременности, вторых срочных родов. Масса при рождении составила 3400 г, длина - 53 см. Девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Вакцинирована в соответствии с национальным календарем.

С возраста 1,5 лет у девочки периодически отмечались боли и припухлость в коленных суставах, которые купировались на фоне приема НПВП. В феврале 2015 года (возраст 14 лет) после острой респираторной инфекции (ОРИ) было отмечено ухудшение в состоянии ребенка: увеличение отека, ограничение движений коленных суставов, локальная гипертермия, появилась боль в мелких суставах кистей. В апреле 2015 года девочка находилась в стационаре по месту жительства. При поступлении отмечались жалобы на боли в области шеи, в

коленных, локтевых и лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и утреннюю скованность длительностью 2 часа, субфебрильную лихорадку, головные боли. Объективно были выявлены экссудативные изменения в коленных и локтевых суставов, боль и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, боль при движениях в мелких суставах кистей. В анализах крови: СОЭ - 33 мм/час, сывороточный уровень СРБ - 30 мг/л. По данным ультразвукового исследования коленных суставов определялись признаки супрапателлярного бурсита, двустороннего подкапсульного синовита, кист Бейкера. Девочка консультирована офтальмологом: данных за увеит не выявлено. Пациентке установлен диагноз: "Ювенильный идиопатический артрит, олигоартикулярный вариант (распространившийся)" (Пауциартикулярный юношеский артрит – по МКБ-10). Ребенок получал НПВП (диклофенак, нимесулид), был назначен метотрексат в дозе 12,5 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в неделю.

После выписки из стационара состояние девочки ухудшилось. Возникла левосторонняя кривошея. Девочка консультирована ревматологом, неврологом. Проведена магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, выявлены признаки нарушения статики (выпрямление физиологического шейного лордоза, формирование минимальной кифотической деформации). Назначены толперизон, финлепсин, НПВП. На фоне терапии – состояние не улучшалось. Девочке проведено 5 сеансов мануальной терапии, использовался воротник Шанца, явления левосторонней кривошеи сохранялись. Повторно госпитализирована в стационар по месту жительства в кардиоревматологическое отделение, где были проведены 2 внутривенных инфузии метотрексата. Однако улучшения в состоянии ребенка не отмечалось.

При поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в июне 2015 года состояние ребенка было средней тяжести за счет функциональной недостаточности в пораженных суставах. Девочка жаловалась на нарушение движений в шейном отделе позвоночника и коленных суставах, периодические боли в локтевых, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей и стоп. При

осмотре отмечались выраженная боль, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, ограничение движений и боль в коленных суставах. Ограничений движений и боли в других суставах на момент осмотра не было. Энтезопатий и ригидности позвоночного столба не выявлено. Длительность утренней скованности составляла 3 часа (рис. 15). В анализах крови выявлено повышение сывороточного уровня С-реактивного белка до 25 мг/л (при норме до 5 мг/л). Показатель СОЭ составил 30 мм/ч (при норме до 20 мм/ч). По результатам МРТ коленных суставов выявлена картина умеренного синовита с двух сторон с неравномерным разрастанием синовиальной оболочки; киста Бейкера справа. По результатам компьютерной томографии шейного отдела позвоночника выявлен анкилоз левого атланто-аксиального сустава, сужение суставной щели правого атланто-аксиального сустава. Девочка осмотрена офтальмологом, увеит исключен. По результатам КТ органов грудной клетки выявлен кальцинат в области S4/5 правого легкого. Реакция Манту – папула 15 мм, диаскинтест – отрицательный. Девочка консультирована фтизиатром, рекомендован курс профилактической противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом в течение 6 месяцев, терапия генно-инженерными биологическими препаратами не противопоказана.

Учитывая высокую активность аутоагрессивного процесса, непрерывное течение заболевания, отсутствие эффекта предшествующей терапии метотрексатом, с целью снижения активности заболевания, предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах, повышения функционального класса и качества жизни, принято решение об эскалации терапии. Назначен тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг на введение 1 раз в 4 недели, терапия метотрексатом продолжена.

Уже через 3 дня после первого введения тоцилизумаба девочка стала отмечать улучшение общего самочувствия, длительность утренней скованности уменьшилась до 1 часа. Через 1 месяц лечения нормализировались сывороточный уровень СРБ и показатель СОЭ, длительность утренней скованности уменьшилась до 15 минут, девочка стала более активной, значительно уменьшился болевой

синдром. Через 3 месяца наблюдения купировались утренняя скованность, болевой синдром, увеличился объем движений в коленных суставах. К 6-му месяцу терапии тоцилизумабом отмечено увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника. К 9-му месяцу – зафиксирована стадия неактивного заболевания по C.Wallace.

На фоне лечения тоцилизумабом в течение 12 месяцев девочка стала отмечать значительное улучшение общего самочувствия, купировалась утренняя скованность, отмечено полное восстановление движений в коленных суставах, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника, (рис. 15а), нормализовались островоспалительные маркеры крови, уменьшилась активность заболевания по ВАШ родителя/пациента и врача, также повысилась функциональная активность пациента по индексу CHAQ (табл.15).

Таблица 15. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии тоцилизумабом у пациентки С.

Показатели	Длительность терапии этарнецептом					
	до	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	1 год
Утренняя скованность	3 ч	15 мин	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	4	1	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч) норма до 20	30	2	3	2	1	1
СРБ (мг/л), норма до 5	25	3	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
ВАШ врача, баллы	85	60	25	11	3	2
ВАШ родителя/пациента, баллы	95	62	33	15	6	5
Индекс CHAQ, баллы	2,75	2	1,5	1	0,25	0,25
JADAS71, баллы	23	13,2	5,8	2,6	0,9	0,7
Улучшение по критерию АКРпеди, %		30	50	90	90	90
Стадия неактивного заболевания по C.Wallace					+	+



Рисунок 15. Функциональная способность шейного отдела позвоночника и коленных суставов пациентки С. до назначения тоцилизумаба.



Рисунок 15а. Функциональная способность шейного отдела позвоночника и коленных суставов пациентки С. через 12 месяцев терапии тоцилизумабом.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность тоцилизумаба у пациентки с ЮИА без системных проявлений. По результатам нашего исследования предикторами эффективности тоцилизумаба являются диагноз персистирующего олигоартрита, снижение активности заболевания по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов, снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения, дебют ЮИА в возрасте младше 2х лет. У пациентки С. через 1 месяц лечения показатель ВАШ родителя/пациента снизился на 33 балла, уровень СРБ на 22 мг/л, по данным анамнеза определено, что дебют заболевания был в возрасте младше 2х лет. Учитывая, что у ребенка было отмечено увеличение числа пораженных

суставов свыше 5 после 6 месяцев заболевания, ребенку был установлен диагноз распространившегося олигоартрита, что не является предиктором эффективности терапии тоцилизумабом согласно нашим данным. Однако сочетание других трёх вышеописанных прогностических факторов эффективности тоцилизумаба обеспечило достижение успеха в лечении данной пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – группа воспалительных заболеваний суставов, а не одна болезнь [52]. Диагноз устанавливается пациентам в возрасте младше 16 лет с длительностью болезни более 6 недель при исключении инфекционных заболеваний, туберкулезной инфекции, неопластических процессов.

ЮИА с системным началом патогенетически значимо отличается от суставных форм ЮИА. Суставные варианты ЮИА также имеют гетерогенность в механизмах развития и клинических проявлениях [102].

До начала использования болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАП) в 1980х годах ЮИА считался практически неизлечимым и глубоко инвалидизирующим заболеванием. У части пациентов БМАП оказались не эффективны [51, 54]. С начала 1990х годов для лечения ревматических заболеваний используют генно-инженерные биологические препараты [47, 73, 78]. Чтобы определить в каких случаях метотрексат будет эффективен или нет, и стоит ли инициировать ГИБП, исследователи изучают предикторы ответа на терапию метотрексатом [117]. Чаще всего авторы указывают на то, что чем меньше длительность заболевания, тем эффективней будет терапия МТ [119, 121]. Учитывая неоднородность полученных клинических предикторов ответа, появляются исследования лабораторных и генетических предикторов эффективности МТ [49, 84].

У пациентов с ЮИА без системных проявлений этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб рекомендованы в первой линии ГИБП терапии [15, 102]. Однако не описаны алгоритмы, как выбирать тот или иной препарат при первичном назначении и при переключениях. При изучении трендов назначения ГИБП пациентам с ЮИА без системных проявлений определено, что первым в терапии чаще всего используется этанерцепт, адалимумаб назначают первым преимущественно при выявлении увеита у пациента [62, 90]. Тоцилизумаб чаще используют как препарат второй или третьей линии терапии, также принимая во внимание, что он применяется у детей в виде внутривенных инфузий, что требует

введения препарата в медицинских центрах, в отличии от подкожного введения этанерцепта и адалимумаба [62].

ГИБП применяют при отсутствии должного эффекта терапии метотрексатом. Целевое воздействие на определенные цитокины позволило ГИБП справиться с ранее резистентными формами ЮИА, однако и сейчас у 30% больных отсутствует клинический ответ. Выявление прогностических факторов ответа на терапию ГИБП может обеспечить индивидуальный подход в лечении пациентов с ЮИА [62, 91].

Проведено большое число исследований предикторов ответа на терапию ГИБП у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [123, 33, 75]. Однако ревматоидный артрит взрослых отличается от ЮИА. Полученные данные могут быть экстраполированы для пациентов с РФ-позитивным полиартикулярным вариантом ЮИА, который патогенетически схож с ревматоидным артритом взрослых [82].

Этанерцепт одобрен для использования у пациентов с ЮИА раньше, чем адалимумаб и тоцилизумаб, что объясняет больший мировой опыт его использования. По результатам изучения предикторов ответа на терапию этанерцептом у пациентов с ЮИА получены разнородные данные. Однако чаще всего этанерцепт эффективен у пациентов младшего возраста, с меньшей длительностью заболевания и низким показателем индекса CHAQ на момент начала лечения [10, 50, 72, 91]. Этанерцепт малоэффективен при системном варианте ЮИА [92, 98].

Предикторы эффективности терапии адалимумабом изучены в одном российском исследовании, в которое включены 53 пациента без системных проявлений [9].

Прогностические факторы на терапию тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений выявлены только в одном сравнительно небольшом исследовании, которое включало 40 пациентов [11].

Учитывая стремление современного сообщества детских ревматологов обеспечить всем пациентам с ЮИА наилучший исход заболевания, а именно

длительную ремиссию, необходимость индивидуального терапевтического подхода для каждого пациента, в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России было инициировано настоящее исследование.

Целью исследования было разработать персонализированный алгоритм лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на основе предикторов ответа на биологическую терапию.

Мы поставили следующие задачи: оценить частоту достижения улучшения по Критерию АКРпеди90, стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями ремиссии C. Wallace и JADAS71 через 12 месяцев терапии ГИБП с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений; установить взаимосвязь различных вариантов ЮИА без системных проявлений и ответа на терапию этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом; выявить демографические, клинические и лабораторные предикторы ответа на терапию ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с ЮИА без системных проявлений методом многофакторного регрессионного анализа; определить «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших растворимый рецептор к ФНОα, моноклональные антитела к ФНОα и рецептору ИЛ-6.

Исследование было ретроспективным, когортным, включало 506 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначались этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб. Оценка эффективности препаратов производилась по временным точкам: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии.

Учитывая различия в механизмах развития вариантов ЮИА [102], критерием исключения из исследования был ЮИА с системным началом. Пациенты были разделены на три группы: 197 человек, которым был назначен

этанерцепт, 214 – адалимумаб и 95- тоцилизумаб. У всех детей произведена оценка вероятных предикторов ответа: демографические характеристики, вариант ЮИА по классификации ILAR, клинические и лабораторные показатели активности заболевания, оценка активности болезни согласно вопросникам (индекс CHAQ, показатели ВАШ пациента/родителя и врача), предшествующая терапия, наличие увеита. Изучена взаимосвязь вероятных предикторов ответа и эффективности терапии ГИБП в течение 12 месяцев с использованием критериев АКРпеди, C.Wallace и индекса JADAS71. Определены предикторы ответа на терапию этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. В последующем, учитывая полученные данные, был разработан алгоритм лечения ГИБП пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Среди работ, изучающих предикторы ответа на терапию ГИБП у пациентов с ЮИА, в настоящий момент больше всего посвящено предикторам ответа на этанерцепт. Это связано с тем, что этанерцепт был первым ГИБП, одобренным для использования при ЮИА. При изучении прогностических факторов эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА P.Quartier, M.Otten, T.Geikowski и соавт. указывают на то, что недостаточный эффект терапии связан с системным вариантом ЮИА [50, 90, 98]. Это в очередной раз подтверждает отличие сЮИА от суставных форм ЮИА.

При изучении доступной отечественной и иностранной литературы мы нашли 8 исследований клинических предикторов эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА. Для оценки прогностических факторов исследователи выбирали разные исходы терапии – 70%, 90% улучшение по критериям АКРпеди, стадия неактивной болезни, ремиссия по критериям C.Wallace, минимальная активность болезни по критериям JADAS71. Это связано как с разным сроком наблюдения, так и с тем, что в ряде работ не удавалось выявить достоверно значимых связей с определенными исходами. Данные отличия, а также большой разброс в выборке пациентов (от 58 до 863 человек) могли повлиять на разнородность выявленных прогностических факторов в работах.

В нашем исследовании изучались прогностические факторы ремиссии заболевания через 12 месяцев лечения этанерцептом. Данный исход был выбран как наилучший исход заболевания в целом, а также учитывая рекомендации международной экспертной группы детских ревматологов по лечению ЮИА от апреля 2018 [99]. В них подчеркивается, что целью терапии ЮИА должно быть достижение клинической ремиссии, независимо от страны и обеспечения лекарственными средствами.

В нашем исследовании в группе пациентов, которым была назначена терапия этанерцептом, у большинства детей были диагностированы персистирующий олигоартрит (42,6%) и РФ-негативный полиартрит (32,5%). Все пациенты в анамнезе получали иммунодепрессанты, у большинства (77,7%) этанерцепт являлся первым ГИБП. На момент старта исследования у всех детей отмечалась высокая активность заболевания.

Через 12 месяцев лечения этанерцептом ремиссия болезни по критериям C.Wallace была зафиксирована у 77 (39%) из 197 пациентов. Во время оценки эффективности проводимой терапии через 1 месяц лечения этанерцептом отмечены значимые изменения клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Такие показатели рассмотрены как вероятные «ранние» предикторы развития ремиссии через 12 месяцев терапии этанерцептом. По результатам однофакторного и многофакторного регрессионных анализов определена взаимосвязь вероятных прогностических факторов с ответом на терапию этанерцептом.

В нашей работе, как и в исследованиях L.Kearsley-Fleet и соавт., М.Костик и соавт., определено, что меньшая длительность заболевания является предиктором наилучшего исхода лечения [10, 72]. Этот результат в очередной раз указывает на верность стратегии ранней агрессивной терапии пациентов с тяжелым течением ЮИА.

По результатам многофакторного анализа нами не было обнаружено взаимосвязи между вариантом ЮИА без системных проявлений и прогнозом

эффективности терапии этанерцептом. В других исследованиях также такой связи выявлено не было.

Нами определено, что число болезненных суставов менее 4 на момент назначения этанерцепта является предиктором ремиссии через 12 месяцев терапии.

В других работах число болезненных суставов не определено как прогностический фактор ответа, однако в исследовании G.Horneff и V.Papsdorf выявлено, что меньшее число суставов с активным артритом является прогностическим фактором достижения стадии неактивного заболевания через 12 месяцев лечения [92].

Только в исследовании Y.Su и соавт. изучались «ранние» предикторы, однако выборка пациентов была малой – 58 пациентов [111]. Улучшение на 70% по АКРпеди к 4 месяцу терапии этанерцетом являлось предиктором развития ремиссии при долгосрочном наблюдении. Время наблюдения составило минимум 12 месяцев – максимум 136 месяцев. Наша работа показала, что уже через 1 месяц лечения этанерцептом при снижении оценки активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов по сравнению с исходным можно прогнозировать ремиссию через 12 месяцев лечения.

Низкий показатель индекса CHAQ являлся предиктором эффективности этанерцепта в работах G.Horneff и M.Otten и соавт. [91, 92]. Однако при изучении наших данных статистически значимой связи между значением показателя CHAQ и достижением ремиссии получено не было.

Активно изучаются лабораторные факторы, влияющие на эффективность, ГИБП. По данным нескольких исследований высокие уровни MRP8/14 и S100A12 на старте терапии являются прогностическим фактором эффективности ингибиторов ФНОα у пациентов с ЮИА без системных появлений [20, 56]. В нашей работе из лабораторных показателей определялись только СОЭ и сывороточный уровень СРБ для оценки активности заболевания. Данные показатели не оказались статистически значимыми предикторами ответа на этанерцепт у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

В нашем исследовании определено, что Модель, включающая в себя в качестве предикторов длительность ЮИА не более 2 лет, число болезненных суставов не более 4 до старта терапии этанерцептом, снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 месяц лечения на 10 и более баллов, обладала низкой чувствительностью (32,5%), но высокой специфичностью (94,2%).

Таким образом, с высокой точностью можно определить, что у пациентов, не обладающих вышеописанными характеристиками, этанерцепт будет недостаточно эффективным.

В группе пациентов, которым был назначен адалимумаб, у большинства детей были диагностированы персистирующий олигоартрит (29%), энтезит-ассоциированный артрит (26,2%) и РФ-негативный полиартрит (23,4%). Все пациенты в анамнезе получали иммунодепрессанты, у 120 детей (56,1%) адалимумаб являлся первым ГИБП. На момент старта терапии у всех пациентов отмечалась высокая активность заболевания.

Через 12 месяцев лечения адалимумабом ремиссия заболевания по критериям C.Wallace была установлена у 94 (43,9%) из 214 пациентов. При оценке эффективности проводимой терапии через 1 месяц лечения адалимумабом отмечены значимые изменения клинических и лабораторных показателей активности заболевания. В связи с чем такие показатели рассмотрены в качестве вероятных ранних предикторов развития ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом. По результатам однофакторного и многофакторного регрессионных анализов определялась взаимосвязь вероятных предикторов ответа и эффективности терапии адалимумабом.

М.Костик и соавт. выявили, что олигоартикулярный и полиартикулярный варианты ЮИА являются предикторами лучшей эффективности адалимумаба у пациентов с ЮИА без системным проявлений [9]. В нашей работе не выявлено взаимосвязи между вариантом ЮИА и ответом на терапию адалимумабом.

Существует большое число исследований, доказывающих высокую эффективность адалимумаба при ЮИА, ассоциированном с увеитом, при

анкилозирующем спондилоартрите, а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника [32, 34, 86]. Такие работы указывают на то, что вариант ЮИА и наличие внесуставных проявлений ЮИА являются предикторами эффективности препарата. Однако в нашем исследовании не удалось определить статистически значимой взаимосвязи между определенным вариантом ЮИА и эффективностью терапии адалимумабом.

С другой стороны, наше исследование в очередной раз доказало, что наличие увеита является веским основанием назначить пациенту адалимумаб. Наиболее распространенной формой увеита при ЮИА является хронический передний иридоциклит, он чаще всего протекает бессимптомно на начальных стадиях и преимущественно ассоциируется с олигоартритом у девочек и положительным антинуклеарным фактором. Острый передний иридоциклит преимущественно развивается у мальчиков с энтезит-ассоциированным артритом и положительным HLA-B27 [2, 15]. Такие данные обращают внимание на группы пациентов, требующих регулярного осмотра офтальмологом при помощи щелевой лампы.

При выявлении предикторов ответа на лечение адалимумабом среди 1250 пациентов с анкилозирующим спондилитом было определено, что более молодой возраст, наличие HLA-B27, высокий сывороточный уровень СРБ и отсутствие в анамнезе терапии ингибиторами ФНОα являются факторами высокой эффективности проводимой терапии, а именно достижения критериев BASDAI50, ASAS40 и частичной ремиссии в течение 12 недель лечения [103]. Псориатический артрит, увеит, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника входят в группу HLA-B27-ассоциированных заболеваний. При всех этих заболеваниях адалимумаб высоко эффективен [32, 33, 86]. В нашей работе HLA-B27 не изучался как прогностический фактор, однако вышеописанные исследования указывают на то, что определение HLA-B27 желательно и у пациентов с ЮИА для дальнейшего подбора терапии.

Мы определили «ранние» предикторы эффективности адалимумаба через 12 месяцев лечения. Статистически значимыми прогностическими факторами были

достижение 70% улучшения по критерию АКРпеди и уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц терапии. Выявление ранних предикторов ответа на лечение ГИБП обеспечивает своевременную коррекцию тактики ведения пациента с ЮИА.

В нашем исследовании выявлено, что Модель, одновременно включающая в себя такие предикторы как наличие увеита, уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более, достижение улучшения по критерию АКРпеди70 через 1 месяц терапии обладала низкой чувствительность (34%), но высокой специфичность (912%). Следовательно, с высокой вероятностью у пациентов, не обладающих вышеописанными характеристиками, адалимумаб будет недостаточно эффективным.

Тоцилизумаб широко используется при системном ЮИА, однако в исследовании CHERISH было доказано, что он эффективен и при полиартикулярном варианте ЮИА [44]. Дозы препарата и схемы введения отличаются, учитывая вариант заболевания. При системном ЮИА пациентам с массой тела < 30 кг рекомендована доза 12 мг/кг/введение, ≥30 кг - 8 мг/кг/введение 1 раз в 2 недели внутривенно капельно, при ЮИА без системных проявлений пациентам с массой тела < 30 кг - 10 мг/кг/введение, ≥30 кг - 8 мг/кг/введение 1 раз в 4 недели внутривенно капельно.

В нашем исследовании группа пациентов, получавших тоцилизумаб, существенно отличалась, от других, в связи с тем, что препарат долгое время использовался у пациентов с ЮИА без системных проявлений как препарат второй и третьей линии, а также официально был зарегистрирован для использования при ЮИА без системным проявлений позже этанерцепта и адалимумаба – в 2013 году. В связи с этим в данную группу было включено меньшее число пациентов - 95 человек, по сравнению с группой, получавших адалимумаб – 214, и получавших этанерцепт – 197 детей. У большинства детей диагностирован РФ-негативный полиартрит (66%). Все пациенты в анамнезе получали иммунодепрессанты, у 30 больных (31,6%) тоцилизумаб являлся первым ГИБП. Большая часть пациентов до назначения тоцилизумаба уже

получали другие ГИБП: один в анамнезе – 31 (32,6%), два и более– 34 (35,8%) пациента. В исследовании М.Костика и соавт. по изучению предикторов эффективности тоцилизумаба у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА 53% пациентов также ранее получали ГИБП [11]. В нашей работе когорта пациентов, получавших тоцилизумаб, преимущественно состояла из детей с тяжелым течением заболевания, не отвечавших на терапию метотрексатом и другими ГИБП. Это объясняет небольшое число пациентов, достигших ремиссии через 1 год лечения тоцилизумабом – 14 (15%) из 95 детей по сравнению с группами пациентов, получавших этанерцепт, в которой ремиссия зифксирована у 77 (39%) из 197 пациентов, и адалимумаб – 94 (43,9%) пациентов из 214 пациентов. В группе пациентов, лечившихся этанерцептом, больше всего было ГИБП-наивных пациентов (77%). В группе пациентов, получавших адалимумаб, ГИБП-наивными были 56% детей.

Учитывая малое число пациентов, у которых была зафиксирована ремиссия болезни через 12 месяцев лечения тоцилизумабом, невозможность определить статистически значимые предикторы ответа ремиссии и стадии неактивного заболевания нами произведена оценка предикторов 90% улучшения по АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом. До начала исследования у всех детей отмечалась высокая клиническая активность заболевания. Учитывая литературные данные об эффективности тоцилизумаба при ревматоидном увеите [35, 112,113], препарат нами также назначался детям с увеитом, преимущественно тем, кто ранее уже получал адалимумаб с последующей вторичной неэффективностью.

При изучении ответа на терапию тоцилизумабом, как и в исследовании CHERISH, нами выявлено, что эффективность препарата можно уже оценить через 1 месяц лечения [44]. Следовательно, мы можем наблюдать взаимосвязи динамики определенных характеристик с ответом. Нами были определены «ранние» предикторы ответа эффективности терапии тоцилизумабом.

Существуют доказательства, что тоцилизумаб неэффективен при анкилозирующем спондилоартрите взрослых, что, соответственно, может

указывать на вероятность отсутствия его эффекта при ЮИА, ассоциированном с энтезитом [107]. Однако в нашей когорте пациентов тоцилизумаб был назначен только 4 пациентам с энтезит-ассоциированным артритом, через 12 месяцев лечения 1 пациент достиг улучшения по критерию АКР70, 2 пациента – АКР50, 1 – АКР30.

В российском исследовании у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, получавших тоцилизумаб, М.Костик и соавт. выявили следующие предикторы достижения статуса неактивного заболевания через 6 месяцев лечения: уровень лейкоцитов крови менее 9х10*9/л, отсутствие предшествующей терапии ГИБП [11].

В нашем исследовании вариант ЮИА рассматривался как один из вероятных прогностических факторов эффективности терапии. По результатам анализа пациентов, получавших тоцилизумаб, большинство детей были с полиартикулярным вариантом ЮИА. Отдельные предикторы для данной группы нами не изучались, так как по результатам многофакторного анализа определено что среди вариантов ЮИА без системных проявлений персистирующий олигоартрит являлся прогностическим фактором лучшего исхода терапии тоцилизумабом. Учитывая разные когорты пациентов, сравнить результаты нашей работы и М.Костика и соавт. проблематично.

В нашем исследовании уровни форменных элементов крови не изучались как предикторы ответа на терапию. В качестве вероятных прогностических факторов рассматривались уровни С-реактивного белка и СОЭ, которые являются отражением активности заболевания. Снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения тоцилизубом по сравнению с исходным значением прогнозировало достижение улучшения по критерию АКРпеди90 через 12 месяцев терапии.

Также мы определили, что при снижении показателя ВАШ родителя/пациента минимум на 15 значений через 1 месяц лечения тоцилизумабом по сравнению с исходным наиболее вероятно достижение улучшения по критерию АКРпеди90 через 12 месяцев терапии. Дебют болезни в

возрасте младше 2х лет также является прогностическим фактором достижения 90% улучшения через 12 месяцев лечения тоцилизумабом.

Отдельное глубокое изучение безопасноти проводимой терапии ГИБП нами не проводилось, однако при оценке частоты развития нежелательных явлений во всех группах пациентов определено, что большинство нежелательных явлений были нетяжелыми, могли контролироваться препаратами патогенетической и этиотропной терапии, не являлись причиной отмены ГИБП.

При изучении нежелательных явлений за 12 месяцев терапии тоцилизумабом у 3 детей зафиксирована лейкопения без снижения уровня нейтрофилов, у 1 пациента - нейтропения. В работах, посвященных терапии тоцилизумабом, практически всегда упоминается лейкопения. Ряд исследователей отмечают взаимосвязь между лейкопенией и большей чувствительностью к проводимому лечению, однако такие изменения преимущественно выявляются у пациентов с системным вариантом ЮИА [11, 127].

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

Необходимо отметить, что в наше исследование были включены пациенты из реальной клинической практики, что важно для использования препаратов в ревматологической клинике. При проведении рандомизированных клинических исследований пациенты должны соответствовать большому числу критериев включения и исключения, что в итоге может быть применимо только для достаточно узких групп пациентов. А при экстраполяции полученных данных на реальную клиническую практику могут возникать трудности, в особенности у

пациентов с тяжелым течением заболевания, которые ранее уже получали иммунодепрессанты и генно-инженерные препараты.

ВЫВОДЫ

1. Алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом), разработанный с учетом сочетания демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию, достоверно повышает вероятность достижения ремиссии как целевого показателя лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений через 12 месяцев наблюдения.

2. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия через 12 месяцев обеспечила достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди у 72%, 63%, 23%; стадии неактивного заболевания по критериям C.Wallace - у 68%, 44% и 23%, ремиссии по критериям C.Wallace - у 39%, 44%, 15% и индексу JADAS71 – у 24%, 34% и 8% пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом, соответственно.

3. Частота достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди, стадии неактивного заболевания/ремиссии по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии этанерцептом и адалимумабом достоверно не зависила от варианта течения ЮИА. Олигоартикулярный ЮИА (персистирующий) являлся значимым предиктором достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев лечения тоцилизумабом.

4. Предикторами развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия этанерцептом, адалимумабом тоцилизумабом, установленные методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой Модели ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, являлись возраст дебюта ЮИА, применение генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе и причины их отмены, длительность

заболевания, число суставов с активным артритом и наличие увеита на момент старта терапии.

5. «Ранние» предикторы развития ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия, включали положительную динамику показателя индекса JADAS71, числа суставов с активным артритом, балла состояния здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента, показателя сывороточного уровня СРБ, улучшение по критериям АКРпеди через 1 месяц биологической терапии. Наличие «ранних» предикторов позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев лечения, их отсутствие – является основанием для раннего «переключения» на другой генно-инженерный биологический препарат.

6. Предикторами развития ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев лечения этанерцептом являлись длительность болезни ≤ 2 года до начала и число болезненных суставов ≤ 4 на момент старта терапии; «ранним» предиктором - снижение активности болезни по индексу JADAS71 на 10 и более баллов через 1 месяц лечения по сравнению с исходным значением. При сочетании всех предикторов прогнозировать ремиссию болезни достаточно трудно (чувствительность Модели 32,5%); при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии этанерцептом (специфичность Модели 94,2%).

7. Предиктором развития ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии адалимумабом являлось наличие увеита; «ранними» предикторами - улучшение на 70% по критериям АКРпеди и уменьшение числа суставов с активным артритом на 2 и более через 1 месяц лечения. При сочетании всех предикторов прогнозировать ремиссию ЮИА достаточно трудно (чувствительность Модели - 34%), при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии адалимумабом (специфичность Модели - 91%).

8. Предикторами достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом являлись дебют болезни в возрасте ≤ 2 лет, персистирующий олигоартрит, отмена другого генно-инженерного биологического препарата по причине ремиссии; «ранними» предикторами - улучшение самочувствия по ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 баллов и снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л через 1 месяц лечения. При сочетании всех предикторов прогнозировать достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди достаточно трудно (чувствительность Модели 23%); при его отсутствии высока вероятность неэффективности терапии тоцилизумабом (специфичность Модели 93%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм лечения генно-инженерными биологическими препаратами (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа.

1. У всех пациентов с ЮИА без системных проявлений до назначения ГИБП (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) рекомендовано установить следующие данные:
   - анамнестические: возраст дебюта заболевания, длительность болезни, применяли ли раньше в терапии ГИБП, если да, то по какой причине была произведена отмена;
   - клинические: вариант ЮИА, наличие или отсутствие увеита, число суставов с активным артритом, число болезненных суставов, число суставов с нарушением функции;
   - лабораторные: уровень сывороточного С-реактивного белка, показатель СОЭ;
   - активность болезни по индексу JADAS71 и по ВАШ по мнению врача, состояние здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента, функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ.
2. После определения вышеописанных данных рекомендован выбор ГИБП в соответствии с разработанным алгоритмом. У пациентов с ревматоидным увеитом рекомендовано использовать адалимумаб. В случае отсутствия увеита необходимо уточнить использовались ли ранее в терапии генно-инженерные биологические препараты. Если да, то необходимо определиться в связи с чем был отменен ГИБП. Если отмена препарата была произведена по причине достижения пациентом ремиссии, то при возникновении обострения заболевания и назначении другого ГИБП рекомендовано выбирать тоцилизумаб. Если причина отмены ГИБП была другой или ранее ГИБП не использовались, то необходимо уточнить возраст пациента на момент дебюта заболевания. Если дебют болезни был в возрасте двух лет и ранее, то предпочтительнее назначать тоцилизумаб. В

случае дебюта ЮИА в возрасте старше двух лет необходимо обратить внимание на число болезненных суставов у пациента. Если число болезненных суставов более четырех, то рекомендовано использовать адалимумаб. Если число болезненных суставов менее или равно четырем, необходимо обратить внимание на вариант ЮИА. Если у ребенка персистирующий олигоартрит, предпочтительна терапия тоцилизумабом. Если другие варианты ЮИА без системных проявлений, необходимо уточнить длительность болезни. В случае длительности болезни 2 года и менее, рекомендована терапия этанерцептом. Если длительность заболевания превышает 2 года, рекомендована терапия адалимумабом.

3. После выбора препарата на фоне проводимой терапии ГИБП необходима оценка активности заболевания через 1 месяц лечения заболевания по критериям АКРпеди, индексу JADAS71 и определение разницы между полученными показателями и исходными. Также необходимо отдельное определение показателя ВАШ родителя/пациента, числа суставов с активным артритом, уровня сывороточного С-реактивного белка и подсчет разницы между полученными данными и исходными. В зависимости от полученных данных через 1 месяц лечения в соответствии с алгоритмом рекомендовано определить дальнейшую тактику терапии: продолжение лечения назначенным ГИБП или решение вопроса о коррекции терапии.

Если пациенту был назначен этанерцепт, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на показатель индекса JADAS71. Если показатель снизился на 10 и более баллов, рекомендовано продолжить терапию этанерцептом. Если показатель JADAS71 снизился менее чем на 10 баллов, то рекомендовано рассмотреть вопрос о переключении терапии на другой ГИБП.

Если пациенту был назначен адалимумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на процент улучшения по критерию АКРпеди, а также число суставов с активным артритом. Если зафиксировано 70% улучшение по критерию АКРпеди и число суставов с активным артритом уменьшилось на 2 и более, то терапию адалимумабом рекомендовано продолжить. Если нет, то рекомендовано рассмотреть вопрос о переключении терапии на другой ГИБП.

Если пациенту был назначен тоцилизумаб, то через 1 месяц необходимо обратить внимание на оценку самочувствия ребенка по ВАШ родителя/пациента, а также уровень сывороточного С-реактивного белка. Если оценка по ВАШ родителя/пациента уменьшилась на 15 и более баллов, сывороточный уровень СРБ снизился на 20 и более мг/л, то терапию тоцилизумабом рекомендовано продолжить. Если нет, то рекомендовано рассмотреть вопрос о коррекции терапии: переключении на другой ГИБП или смены сопутствующего иммунодепрессанта /добавлении .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

BIKER - GermanBiologicsinPediatricRheumatologyRegistry - немецкий регистр биологических препаратов в детской ревматологии

CHART - Childhood Arthritis Response to Treatment consortium

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

HLA-B27 - human leukocyte antigen subtype B27, лейкоцитарный антиген человека

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

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

MRP8/14 - Myeloid-related protein 8/14, миелоид-связанный белок 8/14

PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization

АКР – Американская коллегия ревматологов

АКРпеди – педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов

АЦМВ - Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

АЦЦП - Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БМАП – болезнь модифицирующий антиревматический препарат

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

МТ – метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ЮИА – Ювенильный идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2012; 52(3): 25—32.
2. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит:клиническая картина, диагностика,лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94.
3. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат – «Золотой стандарт» лечения Ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(1):42-49
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: / Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей редакцией А.А. Баранова. М. - ВЕДИ, 2007; С. 368.
5. Готторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 55–64
6. Каратеев Д.Е. , Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию. ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2011; 1: 12-17.
7. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Синтетические базисные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии ревматоидного артрита. РМЖ. 2012. 30: с. 1522.
8. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Тер арх 2012; 8: 22—28
9. Костик М.М., Дубко М.Ф., Исупова Е.А. и соавт. Факторы, способствующие достижению ремиссии и развитию обострений у детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, получавших терапию адалимумабом. Фарматека, 2016; 7: 63-70.

10. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А. и соавт. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(2):138-147.
11. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Снегирёва Л.С., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):148-155.
12. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. – 2011. - №1. – С. 78-91.
13. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической практики. Русский медицинский журнал, 2010; 18, №27 (391), стр. 1686 .
14. Родионовская С. Р., Никишина И. П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии . Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (3): 31–39.
15. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. Союз педиатров России. 2017. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf
16. Aggarwal D., Abraham S. Rheumatoid Arthritis Treatments: A Historical Perspective. JSM Arthritis. 2016 1(2): 1011.
17. Albarouni M., Becker I., Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology, 2014; 12:35.
18. Alberdi-Saugstrup M., Nielsen S., Mathiessen P. et al. Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol., 2017;36(1):67-75.

19. Andersen P.A., West S.G., O'Dell J.R., et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. Ann Intern Med 1985;103:489–496.
20. Anink J., Van Suijlekom-Smit L.W., Otten M.H. et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther,. 2015;17:200.
21. Avalli E.G., Arreghini M., Arnoldi C. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51:301-2.
22. Bader-Meunier B., Krzysiek R., Lemelle I. et al. Etanercept concentration and immunogenicity do not influence the response to Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum., 2018; S0049-0172(18)30285-3.
23. Badot V., Galant C., Nzeusseu Toukap A. et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):R57.
24. Bakry R., Horneff G. Methotrexate treatment response in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017;76:406-407.
25. Bartelds G., Wijbrandts C., Nurmohamed M. et al. Anti infliximaband anti-adalimumab antibodies in relation toresponse to adalimumab in infliximab switchers and antitumournecrosis factor naive patients: a cohort study. AnnRheum Dis. 2010;69(5):817-821.
26. 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.
27. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D. et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature, 1985; 316 (6028): 552–4.
28. Beutler B., Milsark I.W., Cerami A.C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. Science, 1985; 229(4716):869-871.

29. Brewer E.J., Giannini E.H., Kuzmina N., Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. N Eng J Med 1986, 314(20):1269-1276.
30. Brocq O., Albert C., Roux C., Gerard D., Breuil V., Ziegler L.E. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. Joint Bone Spine. , 2004; 71, 601-3.
31. Buer J.K. A history of the term "DMARD". Inflammopharmacology. 2015; 23 (4): 163-171.
32. Burmester G., Ferraccioli G., Flipo R. et al. Clinical remissionand/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-weekstudy. Arthritis Rheum. 2008;59(1):32-41.
33. Burmester G., Mease P., Dijkmans B. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(12):1863-1869.
34. Burmester G., Panaccione R., Gordon K. et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(4):517-524.
35. Calvo-Río V., Santos-Gómez M., Calvo I. et al. Anti–Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis Refractory to Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. Arthritis & Rheumatology, 2017; 69: 668-675.
36. Canhao H., Rodrigues A.M., Mourão A.F. et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(11):2020-6.
37. Chara L., Sánchez-Atrio A., Pérez A. et al. Monocyte populations as markers of response to adalimumab plus MTX in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2012;14(4):R175.

38. Choi I., Gerlag D., Herenius M. et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):499-505.
39. Cobb J., Cule E., Moncrieffe H. et al. Genome-wide data reveal novel genes for methotrexate response in a large cohort of juvenile idiopathic arthritis cases. Pharmacogenomics J, 2014; 14:356–364.
40. Cui J., Stahl E.A., Saevarsdottir S. et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. PLoS Genet. 201;9(3):e1003394.
41. Daien C., Gailhac S., Audo R. et al. High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(4):601-8
42. Davies R., Gaynor D., Hyrich K.L., Pain C.E. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017 Apr; 46(5):584-593.
43. Dávila-Fajardo C.L., van der Straaten T., Baak-Pablo R. et al. FcGR genetic polymorphisms and the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics. 2015;16(4):373-81.
44. De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z, et al. PReS-FINAL-2180: Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA): 2-year data from CHERISH. Pediatric Rheumatology Online Journal. 2013;11(Suppl 2):O15.
45. Dervieux T., Kremer J., Lein D.O. et al. Contribution of common polymorphisms in reduced folate carrier and gammaglutamylhydrolase to methotrexate polyglumate levels in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenetics, 2004; 14(11):733–9.
46. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based treatment guidelines 2010 for juvenile idiopathic arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology. Klin Padiatr. 2011; 223:386 – 94.

47. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet, 1994; 344 (8930): 1105–10.
48. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L. et al. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumabin patients with rheumatoid arthritis: results from theSwedish biologics register. Rheumatology (Oxford), 2015;54(7):1186-1193.
49. Funk R.S., Chan M.A., Becker M.L. Cytokine Biomarkers of Disease Activity and Therapeutic Response after Initiating Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Pharmacotherapy, 2017; Jun;37(6):700-711.
50. Geikowski T, Becker I, Horneff G, German BRCSG. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(7):1245–1249.
51. Gerloni V., Cimaz R., Gatiinara M., et al. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology (Oxford) 2001; 40(8):907-913.
52. Giancane G., Alongi A., Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. Current Opinion in Rheumatology. 2017; 29(5):523–529.
53. Giancane G., Consolaro A., Lanni S. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatology and Therapy. 2016; 3(2):187-207.
54. Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J. et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993, 23(1):34-46.
55. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 (9):2794–2804.
56. Gohar F., Anink J., Moncrieffe H. et al. S100A12 Is Associated with Response to Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol., 2018 ;45(4):547-554
57. Halle F, Prieur AM: Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. Clin Exp Rheumatol 1991; 9:297–302.

58. Hanrahan P.S., Scrivens G.A., Russell A.S. Prospective long term follow-up of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: Toxicity, efficacy and radiological progression. Br J Rheumatol 1989;28:147–153
59. Hart F.D. History of the treatment of rheumatoid arthritis. Br Med J. 1976; 1:763-765.
60. Hinks A., Moncrieffe H., Martin P. et al. Associationof the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotidetransformylase gene with response to methotrexate in juvenile idiopathicarthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70:1395–400.
61. Hissink Muller P.C., Brinkman D.M., Schonenberg D. et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Feb 6;15(1):11.
62. Horneff G, Klein A, Klotsche J. et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Arthritis Research & Therapy. 2016;18:272.
63. Horneff G., Fitter S., Foeldvari I. et al. Double blind, Placebo-controlled randomized trial with Adalimumab for Treatment of Juvenile onset Ankylosing Spondylitis (JoAS): significant short term improvement. Arthritis Res Ther 2012; 14(5):R230.
64. Ilowite N.T., Laxer R.M. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy, JT.; Petty, RE.; Laxer, RM.; Lindsley, CB., editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th Edition.. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 71-126.
65. Jacobson J.L., Pham J.T. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management. J Pediatr Health Care. 2018 Sep - Oct; 32(5):515-528.
66. Jamnitski A., Bartelds G., Nurmohamed M., et al. The presenceor absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. AnnRheum Dis. 2011;70(2):284-288.
67. John P. Case. Old and New Drugs Used in Rheumatoid Arthritis: A Historical Perspective. Part 1: The Older Drugs. American Journal of Therapeutics. 2001; 8, 123–143.
68. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006;113:860–4.

69. Kahn R., Berthold E., Gullstrand B. et al. Circulating complexes between tumour necrosis factor-alpha and etanercept predict long-term efficacy of etanercept in juvenile idiopathic arthritis. Acta Paediatr. 2016;105(4):427-32.

70. Karlsson J., Kristensen L., Kapetanovic M. et al. Treatment response to a second or third TNF inhibitorin RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008;47(4):507-513.

71. Kawashiri S., Kawakami A., Iwamoto N. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. Mod Rheumatol. 2011; 21(4):370-374.

72. Kearsley-Fleet L., Davies R., Lunt M., Southwood T.R., Hyrich K.L.. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. Rheumatology (Oxford, England). 2016; 55(5):840-847.

73. Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D., Kollias G. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. The EMBO Journal. 1991; 10 (13): 4025–31.

74. Klein A., Kaul I., Foeldvari I. et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64:1349–1356

75. Kleinert S., Tony H.P., Krause A. et al. Impact of patient and disease characteristicson therapeutic success during adalimumab treatment ofpatients with rheumatoid arthritis: data from a German non interventional observational study. Rheumatol Int. 2012;32(9):2759-67

76. Lee W.J., Briars L., Lee T.A. et al. Use of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors in Children and Young Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis or Rheumatoid Arthritis. Pharmacotherapy. 2016 Dec;36(12):1201-1209. doi: 10.1002/phar.1856. DOI: 10.1002/phar.1856

77. Lichtenstein L., Ron Y., Kivity S. et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review, Journal of Crohn's and Colitis, 2015; 8(8) 806–815.
78. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Eng J Med, 2000; 342(11):763-769.
79. Malottki K., Barton P., Tsourapas A. et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011;15(14):1-278.
80. Marks L. The birth pangs of monoclonal antibody therapeutics: the failure and legacy of Centoxin. MAbs. 2012;4(3):403-12.
81. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? J Rheumatol 2003;30:1900–3
82. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. Annals of the Rheumatic Diseases 2012; 71:1437-1439.
83. Maximiano S., Magalhães P., Guerreiro M.P. et al. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. BioDrugs, 2016; 30: 75.
84. Moncrieffe H., Ursu S., Holzinger D., Patrick F. et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. Rheumatology (Oxford), 2013; 52(8):1467-76.
85. Moreland L.W., Russell A.S., Paulus H.E..Management of rheumatoid arthritis: the historical context. J Rheumatol. 2001 Jun; 28(6):1431-1452.
86. Murdaca G., Colombo B.M., Puppo F. Adalimumab for the treatment of immune-mediated diseases: An update on old and recent indications. Drugs Today (Barc). 2011 Apr;47(4):277-88.
87. Narvaez J., Magallares B., Diaz Torné C. et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice. SeminArthritis Rheum. 2016; 45(4):386-390.

88. Nishina N., Kikuchi J., Hashizume M. et al. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptorpredict clinical remission in patients with rheumatoid arthritistreated with tocilizumab: implications for molecular targetedtherapy. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):945-947.
89. Okano T., Inui K., Tada M. et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. Rheumatol Int. 2016;36(3):349-357.
90. Otten M.H., Anink J., Prince F.H. et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. Ann Rheum Dis., 2015;74:1379–86.
91. Otten M.H., Prince F.H., Armbrust W. et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. 2011; JAMA 306(21):2340–2347.
92. Papsdorf V., Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford)., 2011; 50(1):214–221.
93. Pasero G., Marson P./ Перевод Шабановой С.Ш. / История изучения системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2008; 4 88-93.
94. Pers Y., Fortunet C., Constant E. et al. Predictors of responseand remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patientstreated with tocilizumab in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2014;53(1):76-84.
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. Plant D., Bowes J., Potter C. et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. Arthritis Rheum., 2011; 63:645-653.
97. Plant D., Prajapati R., Hyrich K.L. et al. Replication of association of the PTPRC gene withresponse to anti-tumor necrosis factor therapy in a large UKcohort. Arthritis Rheum., 2012; 64:665-670.

98. 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; 48(4):1093-101.

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

100. Ravelli A., Varnier G.C., Oliveira S. et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classifi cation of juvenile idiopathic arthritis. ArthritisRheum 2011; 63:267–75.

101. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr, 1999; 135:316–320.

102. Ringold S, Weiss PF, 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.

103. Rudwaleit M., Claudepierre P., Wordsworth P. et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2009 Apr;36(4):801-8.

104. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F,et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(7): 2191-201.

105. Sampath S., Sergeant J., Viatte S. at al. Clinical Factors Associated with Non-Response to Methotrexate in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Childhood Arthritis Response to Treatment Consortium. Rheumatology, 207; Volume 56 -7.

106. Sanayama Y., Ikeda K., Saito Y. et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of

gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1421-1431.

107. Sieper J., Porter-Brown B., Thompson L. et al. Tocilizumab (TCZ) is not effective for the treatment of ankylosing spondylitis (AS): Results of a phase 2, international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial Annals of the Rheumatic Diseases 2013;71:110-111.
108. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M. et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005, 53(1):18-23.
109. Smolen J., Emery P., Fleischmann R. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. Lancet. 2014;383(9914):321-32
110. Solari N., Palmisani E., Consolaro A., et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. J Rheumatol. 2013; 40(2):192–200.
111. Su Y., Yang Y.H. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. Clin Rheumatol,. 2017; 36(9):1997-2004.
112. Tappeiner C., Heinz C., Ganser G., Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? J Rheumatol. 2012;39(6):1294-5.
113. Tsang A.C., Roth J., Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. Ocul Immunol Inflamm. 2014; 22(2):155-7.
114. Tynjälä P., Vähäsalo P., Tarkiainen M. et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2011 Sep;70(9):1605-12
115. Tzaribachev N, Tzaribachev C, Mehrwald M, Koos B. A62: GO-KIDS Imaging Substudy: MRI Treatment Response to 30 mg/m(2) Q4W Subcutaneous (SC) Injections

of Golimumab (GLM) and Placebo in Children With Polyarticular JIA (pJIA)-Preliminary Results of the Placebo Controlled Portion (Week 48). Arthritis Rheumatol. 2014 Mar; 66 Suppl 11:S91-2.

116. Ungar W.J., Costa, V., Burnett, H.F. et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2013; 42: 597–618
117. Van Dijkhuizen E.H., Wulffraat N.M. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Pediatr Rheumatol Online J. 2014; 12:51.
118. Van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:1996-2005.
119. Vilca I., Munitis P.G., Pistorio A., Ravelli A. et al.: Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. Ann Rheum Dis 2010; 69:1479–1483.
120. Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. Journal of Immunology. 2008; 181 (1): 5–6.
121. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & Rheumatism, 2012. 64: 2012-2021.
122. Weinblatt M.E.. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013; 124:16-25.
123. Wijbrandts C.A., Tak P.P. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. Mayo Clin Proc. 2017;92(7):1129-1143.
124. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1985; 28:721–730.
125. 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; 43:1849–1857.

126. Yanagimachi M., Naruto T., Hara T., et al. Influence of polymorphisms within the methotrexatepathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexatein patients with juvenile idiopathic arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71(2):237–43.
127. 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;371(9617):998–1006.