

МАМУТОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,  
профессор, чл.-корр. РАН

**Алексеева Екатерина Иосифовна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук,  
заместитель главного врача по медицинской  
части и научно-образовательной работе  
государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения "Морозовская детская городская  
клиническая больница Департамента здравоохранения  
города Москвы"

**Валиева Сания Ириковна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой иммунологии, аллергологии  
и иммунотерапии негосударственного  
образовательного частного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
"Высшая медицинская школа"

**Продеус Андрей Петрович**

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

Защита состоится «      » 2019 года в «      » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу : 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

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

Автореферат разослан «      » \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская И.В.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Petty R. и соавт., 2001). 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 (Jacobson J. и соавт., 2018, Алексеева Е.И., 2015).

Согласно классификации ILAR, различают 6 вариантов ЮИА в зависимости от характера дебюта заболевания, наличия ревматоидного фактора, обнаружения у родственников псориаза, а также выявления энтезита (Beukelman T и соавт., 2011). Основными лекарственными средствами для лечения ЮИА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), системные и/или внутрисуставные глюкокортикоиды (ГК), а также биологические и небιологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (Jacobson J. и соавт., 2018, Ringold S. и соавт. 2013).

Метотрексат (МТ) - болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАП), рекомендованный в качестве начальной терапии для больных ЮИА без активных системных проявлений (Beukelman T и соавт., 2011, Giancane G. и соавт., 2016). У большинства пациентов с ЮИА МТ эффективен, индуцирует развитие ремиссии (Алексеева Е.И. и соавт., 2011, Klein A. и соавт., 2014). В 30% случаев метотрексат не предотвращает прогрессирование болезни и пациентам требуется эскалация терапии (Ruperto N. И соавт., 2004, Tynjälä P. и соавт, 2011), что побудило исследователей сосредоточиться на поиске предикторов ответа на терапию метотрексатом (Vilca I. и соавт, 2010) и новых методов лечения.

При изучении механизмов развития болезни фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) стал первым цитокином, чья роль в качестве мишени для лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) была доказана при воспалительных заболеваниях суставов (Keffer J. и соавт, 1991, Elliott M. И соавт. 1994). Эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  – растворимого рецептора к ФНО $\alpha$  этанерцепта и моноклональных антител к ФНО $\alpha$  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) (Otten M. и соавт., 2011, Horneff G. и соавт., 2014).

В 2009 году к использованию в детской практике при системном варианте заболевания было одобрено гуманизированное моноклональное антитело к рецептору 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 (De Benedetti F. и соавт., 2013). С 2013 года тоцилизумаб официально одобрен для использования у пациентов с полиартикулярным ЮИА (Ringold S. и соавт., 2013).

Рандомизированные клинические исследования доказали эффективность ГИБП у 60-70% пациентов, рефрактерных к терапии МТ (Каратеев Д.Е. и соавт., 2012, Tzaribachev N. и соавт., 2014). У 40-30% пациентов терапия первым ГИБП прекращается в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью (Ungar W. и соавт., 2013).

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 ФНО $\alpha$ , в частности, этанерцепту (Solari N., и соавт., 2013, Kearsley-Fleet L. и соавт., 2016).

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 (Otten M. и соавт., 2011, Solarì N., и соавт., 2013, Geikowski T. и соавт., 2014, Kearsley-Fleet L. и соавт., 2016). 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 Questionnaire (CHAQ), наличие системных проявлений, показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сопутствующая терапия ГК, возраст дебюта заболевания и начала терапии, вовлечение в процесс суставов запястья и наличие антиядерных антител. В мировой литературе существуют работы по сравнению эффективности ингибиторов ФНО $\alpha$  и тоцилизумаба у пациентов с ЮИА, по результатам которых косвенно можно предполагать наличие предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (Horneff G. и соавт., 2016). Клинические предикторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с суставными вариантами ЮИА изучены в одном российском исследовании у 53 пациентов (Костик М.М. и соавт., 2016). В российском исследовании эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА описаны предикторы достижения статуса неактивного заболевания (Костик М.М. и соавт., 2017).

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 ФНО $\alpha$  (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНО $\alpha$  (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 ФНО $\alpha$  (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНО $\alpha$  (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 С.Wallace - у 68%, 44% и 23%, ремиссии по критериям С.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 С.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 С.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 С.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  $\leq 2$  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 ФНО $\alpha$  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 (АКРпеди, С.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. 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 были представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). 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).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНО $\alpha$  (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНО $\alpha$  (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 биологических 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 сыровоточного 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 «Первый Московский государственный медицинский университет 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 страницах машинописного текста, иллюстрирован 15 таблицами, 15 рисунками. Список литературы включает 127 источников, из них 15 отечественных, 112 иностранных.

### **Объем и методы исследования**

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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.

#### **Критерии включения в исследование**

– возраст от 0 до 18 лет;  
– диагноз ЮИА без системных проявлений в соответствии с критериями Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR).

#### **Критерии не включения в исследование**

– системные проявления заболевания;  
– туберкулезная инфекция.

#### **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).

#### **Схемы применения исследуемых генно-инженерных биологических препаратов**

Этанерцепт 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.

#### **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; полиартикулярный (РФ - негативный), полиартикулярный (РФ - позитивный), энтезит-ассоциированный, псориазический.

3. Показатели активности болезни

*Клинические:* длительность утренней скованности (мин.); 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); С-реактивный белок (СРБ).

*Согласно вопросам:* глобальная оценка активности болезни врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой ВАШ; индекс функциональной недостаточности по родительской версии вопроса CHAQ.

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 узелка в анамнезе.

#### **Критерии эффективности терапии**

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

– Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) в соответствии с 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 вопросу CHAQ; число суставов с нарушением функции; число суставов с активным артритом; показатель СОЭ

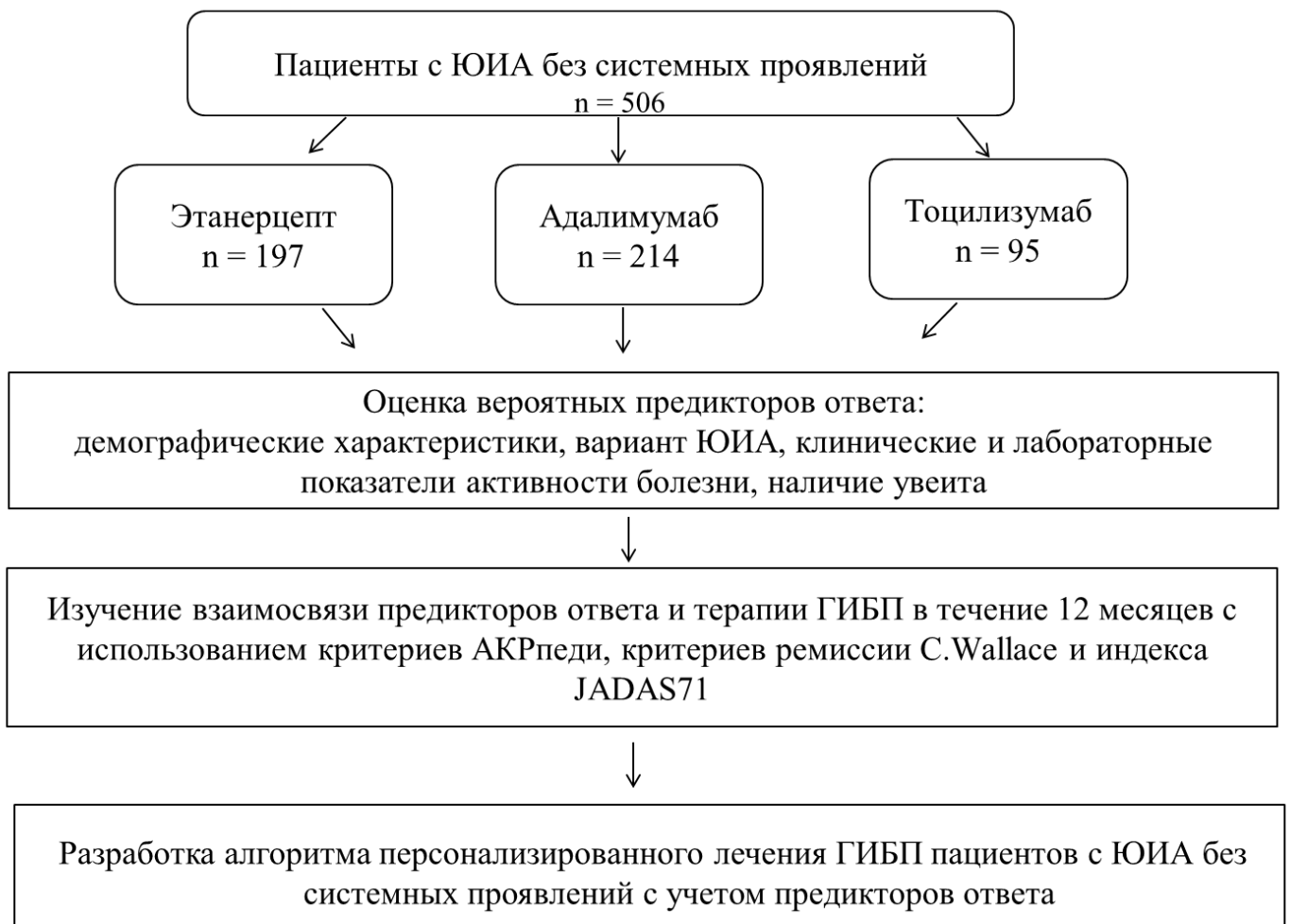


и/или сывороточного С-реактивного белка. Улучшение по АКРпеди 30/50/70/90 определялось при 30/50/70/90% улучшении в сравнении с исходным значением как минимум по 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более чем 1 показателя.

– Критерии ремиссии/неактивной болезни С.Wallace. Стадию неактивной болезни устанавливали при: отсутствии увеита, суставов с активным артритом, 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 врача по ВАШ ( $\leq 10$  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.

– 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; оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; скорость оседания эритроцитов. 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.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ

В исследование были включены 197 пациентов с различными вариантами ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт (табл. 1).

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

Показатели	Значение
<i>Демографические показатели</i>	
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 IAR, абс. (%):	
РФ-позитивный полиартрит	1 (0,5)
РФ-негативный полиартрит	64 (32,5)
персистирующий олигоартрит	84 (42,6)
распространившийся олигоартрит	23 (11,7)
энтезит-ассоциированный артрит	24 (12,2)
псориатический артрит	1 (0,5)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	7 (3,6)
<i>Предшествующая терапия**</i>	
НПВП, абс. (%)	194 (98,4)
Болезнь-модифицирующие препараты, абс. (%)	
метотрексат	162 (82,2)
другие препараты	84 (42,6)
лефлуномид	5 (2,5)
циклофосфамид	1 (0,5)
гидроксихлорохин	11 (5,6)
сульфасалазин	49 (24,9)
циклоспорин	38 (19,3)
≥2 препаратов помимо метотрексата одновременно	17 (8,6)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> ), абс. (%)	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)
<i>Сопутствующая терапия, абс. (%)</i>	
метотрексат	136 (69,0)
сульфасалазин	6 (3,0)
НПВП	121 (61,4)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> )	10 (5,1)

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

До начала терапии этанерцептом у всех детей отмечались активный суставной синдром, повышение островоспалительных маркеров крови, функциональная недостаточность разной степени выраженности, высокая активность болезни по мнению врача и индексу JADAS71, плохое самочувствие детей по мнению родителей/пациентов (табл. 2).

Через 1 месяц лечения клинические и лабораторные показатели активности заболевания у всех пациентов достоверно снизились (табл. 2).

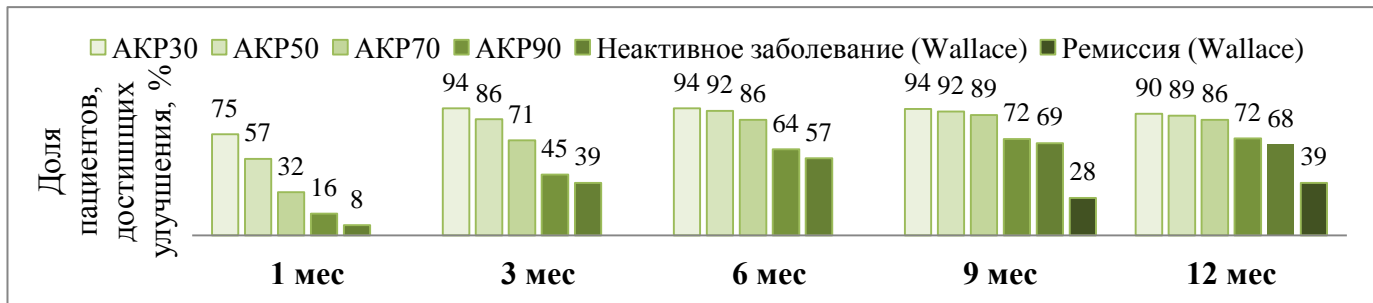
**Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 мес. терапии этанерцептом, n = 197**

Параметр, Ме (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
СНАQ, 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

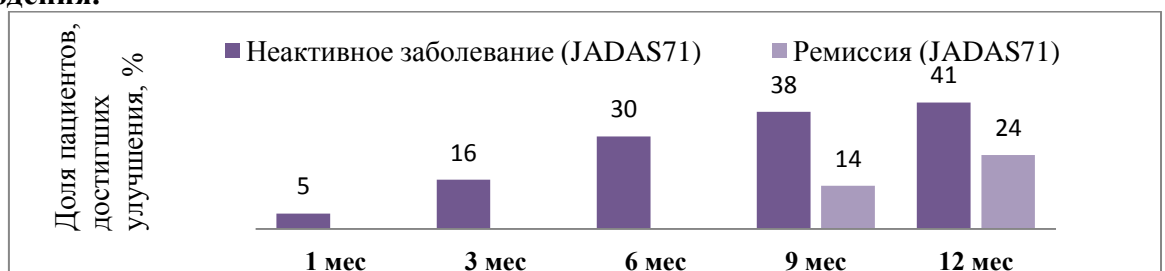
### Эффективность терапии

Весь период наблюдения терапевтическая эффективность этанерцепта нарастала по всем критериям анализируемым критериям (рис. 2, 3).

Через 12 месяцев улучшение по АКРпеди 30/50/70/90 было зарегистрировано у 90%/89%/86%/72%; стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace - у 68%, по индексу JADAS71 – у 41%, медикаментозная ремиссия - 39% и 24% из 197 пациентов, соответственно (рис.2,3)



**Рисунок 2. Эффективность этанерцепта у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди и критериям С.Wallace в течение 12 мес. наблюдения.**



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

### Предикторы исходов терапии

По результатам однофакторного регрессионного анализа с достижением медикаментозной ремиссии по критериям С.Wallace через 12 месяцев терапии этанерцептом 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 (табл. 3).

**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
<b>Число БМАП (без учета метотрексата) в анамнезе</b>	0.367 (0.211: 0.604)	0
<b>Число болезненных суставов (исходно)</b>	0.919 (0.873: 0.96)	0
<b>Диагноз персистирующий олигоартрит</b>	2.667 (1.486: 4.845)	0.001
Факт использования БМАП (без учета метотрексата) в анамнезе	0.339 (0.18: 0.621)	0.001
<b>Возраст на старте терапии</b>	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
<b>Число суставов с активным артритом (исходно)</b>	0.943 (0.903: 0.978)	0.004
<b>Длительность болезни до старта терапии этанерцептом</b>	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
<b>Сопутствующая терапия метотрексатом (исходно)</b>	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
<b>Женский пол</b>	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
СНАQ (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 СНАQ*	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.

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

Наилучшими характеристиками качества обладала Модель, включавшая в себя длительность ЮИА не более 2 лет, число болезненных суставов не более 4 до старта терапии, снижение активности заболевания по индексу JADAS-71 на 10 и более баллов через 1 месяц терапии (табл. 4). 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%.

**Таблица 4. Предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии через 12 мес. 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	1.08 (1.03 - 1.14)	0.001
Число болезненных суставов (исходно)	0.89 (0.84 - 0.94)	<0.001

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ АДАЛИМУМАБОМ

В исследование были включены 214 пациентов с различными вариантами ЮИА без системных проявлений, которым был назначен адалимумаб (табл. 5).

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

Показатели	Значение
<i>Демографические показатели</i>	
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 IAR, абс. (%):	
РФ-позитивный полиартрит	3 (1,4)
РФ-негативный полиартрит	50 (23,4)
персистирующий олигоартрит	62 (29,0)
распространившийся олигоартрит	30 (14,0)
энтезит-ассоциированный артрит	56 (26,2)
псориатический артрит	13 (6,1)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	105 (49,1)
<i>Предшествующая терапия**</i>	
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	197 (92,1)
другие препараты	149 (69,6)
азатиоприн	5 (2,3)
лефлуномид	14 (6,5)
циклофосфамид	8 (3,7)
гидроксихлорохин	27 (12,6)
сульфасалазин	71 (33,2)
циклоспорин	94 (43,9)
≥2 препарата одновременно	55 (25,7)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> ), абс. (%)	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)
<i>Сопутствующая терапия*, абс. (%)</i>	
метотрексат	173 (80,8)
сульфасалазин	16 (7,5)
НПВП	136 (63,6)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> )	19 (8,9)

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

До начала терапии адалимумабом у всех детей отмечались активный суставной синдром, повышение лабораторных показателей активности, функциональная недостаточность разной степени выраженности, высокая активность болезни по мнению врача и индексу JADAS71, плохое самочувствие по мнению родителей/пациента (табл. 5).

Уже через 1 месяц терапии адалимумабом клинические и лабораторные показатели активности заболевания у всех пациентов достоверно снизились (табл. 6).

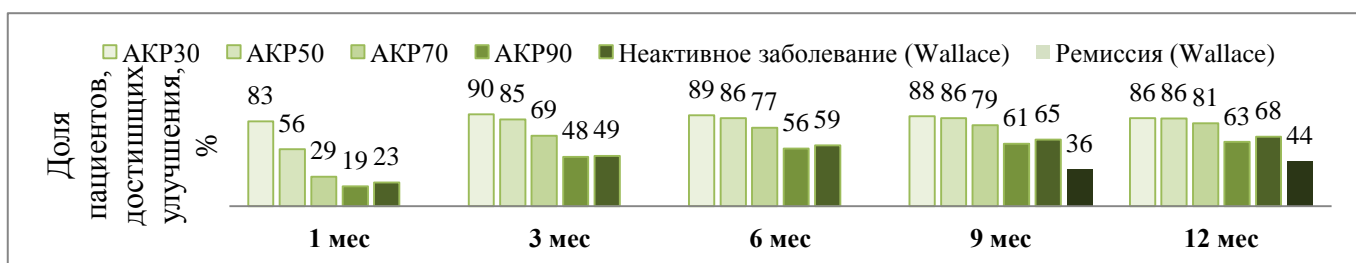
**Таблица 6. Динамика лабораторных и клинических показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 1 мес. терапии адалимумабом, n = 214**

Параметр, Ме (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: 5.9)	0.001

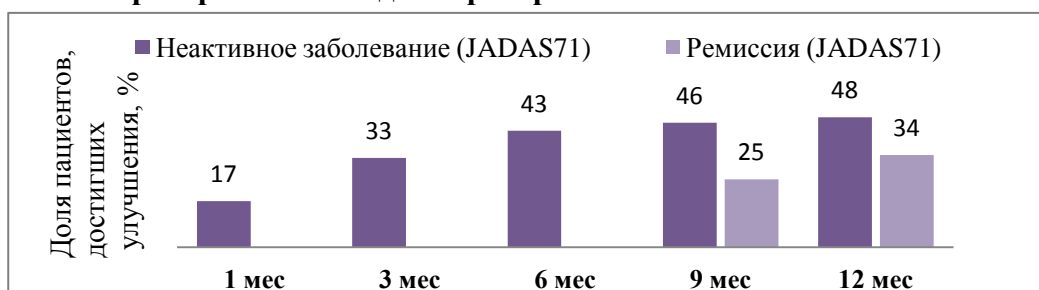
### Эффективность терапии

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

Улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70/90 зарегистрировано у 86%/86%/81%/63% пациентов; стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace - у 68%, по индексу JADAS71 – у 48%, медикаментозная ремиссия - 44% и 34% из 214 пациентов, соответственно (рис.4,5).



**Рисунок 4. Эффективность адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди и критериям С.Wallace в течение 12 мес.**



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

### Предикторы исходов 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 (табл. 7).

**Таблица 7. Предикторы достижения ремиссии по критериям С.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 С.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.

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

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, наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе), уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 месяц терапии на  $\geq 2$ , использование в анамнезе ГИБП с другим механизмом действия (таблица 8). 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.

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  $\geq 2$ ) позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 12 месяцев терапии адалимумабом с чувствительностью Модели 34% и специфичностью – 91%.

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

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

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕЧИВШИХСЯ ТОЦИЛИЗУМАБОМ**

В исследование были включены 95 пациентов с различными вариантами ЮИА без системных проявлений, которым был назначен тоцилизумаб (табл. 9).

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

Показатели	Значение
<i>Демографические показатели</i>	
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	4 (4)
РФ-негативный полиартрит	63 (66)
персистирующий олигоартрит	21 (22)
распространившийся олигоартрит	3 (3)
энтезит-ассоциированный артрит	4 (4)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	42 (44)
Возраст дебюта увеита, лет; Me (25;75)	5,0 (3,8;8,1)
<i>Предшествующая терапия**</i>	
НПВП, абс. (%)	95 (100)
Болезнь-модифицирующие препараты, абс. (%)	
метотрексат	93 (98)
другие препараты	40 (42)
лефлуномид	9 (9,5)
циклофосфамид	2 (2)
гидроксихлорохин	4 (4)
сульфасалазин	14 (15)
циклоспорин	25 (26)
≥2 препарата одновременно помимо МТХ	10 (10,5)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> ), абс. (%)	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)
<i>Сопутствующая терапия, абс. (%)</i>	
Метотрексат	68 (71,6)
сульфасалазин	8 (8,4)
НПВП	31 (32,6)
глюкокортикоиды ( <i>per os</i> )	12 (12,6)

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



До начала терапии тоцилизумабом у всех детей, включенных в исследование, отмечались активный суставной синдром, повышение островоспалительных маркеров крови, функциональная недостаточность разной степени выраженности, высокая активность болезни по мнению врача и индексу JADAS71, плохое самочувствие детей по мнению родителей/пациента.

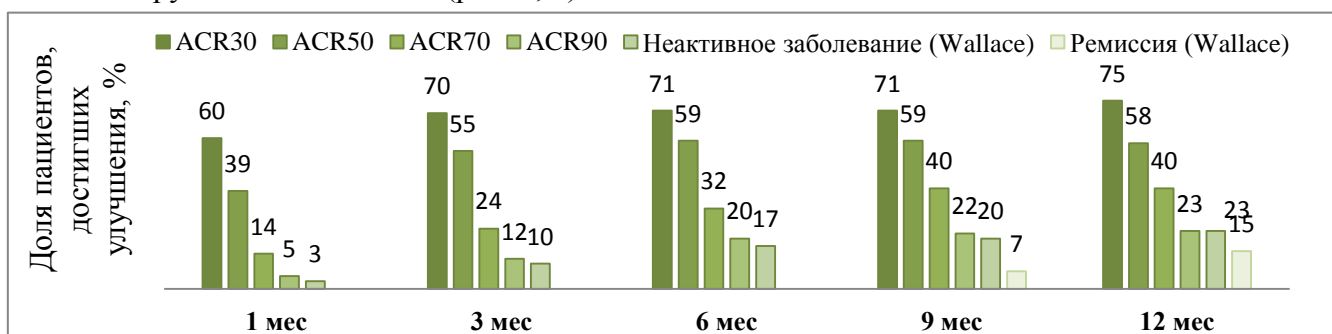
Уже через 1 месяц терапии отмечено клинические и лабораторные показатели активности заболевания у всех пациентов достоверно снизились (табл. 10).

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

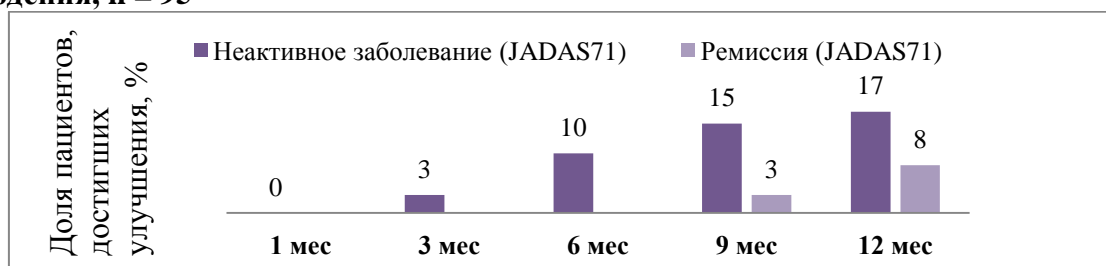
Параметр, Ме (25;75)	Исходно	Через 1 мес	Разница	p
СОЭ, мм/ч	14 (6;30)	3 (2;5)	9 (2.5 - 23)	0,001
С-реактивный белок, мг/л	6,8 (1;17)	0 (0;2)	6.1 (0 - 16.675)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	15 (0;60)	0 (0;15)	15 (0 - 60)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (1;17)	1 (0;4)	2 (0 - 8.5)	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
СНАQ, 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

### Эффективность терапии

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



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



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

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

### Предикторы исходов 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.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что дебют заболевания в возрасте  $\leq 2$  лет, 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 (табл.11).

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

**Таблица 11. Предикторы достижения улучшения по критерию АКР90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений, через 12 мес. терапии тоцилизумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа.**

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
СНАQ 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 СНАQ*	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.

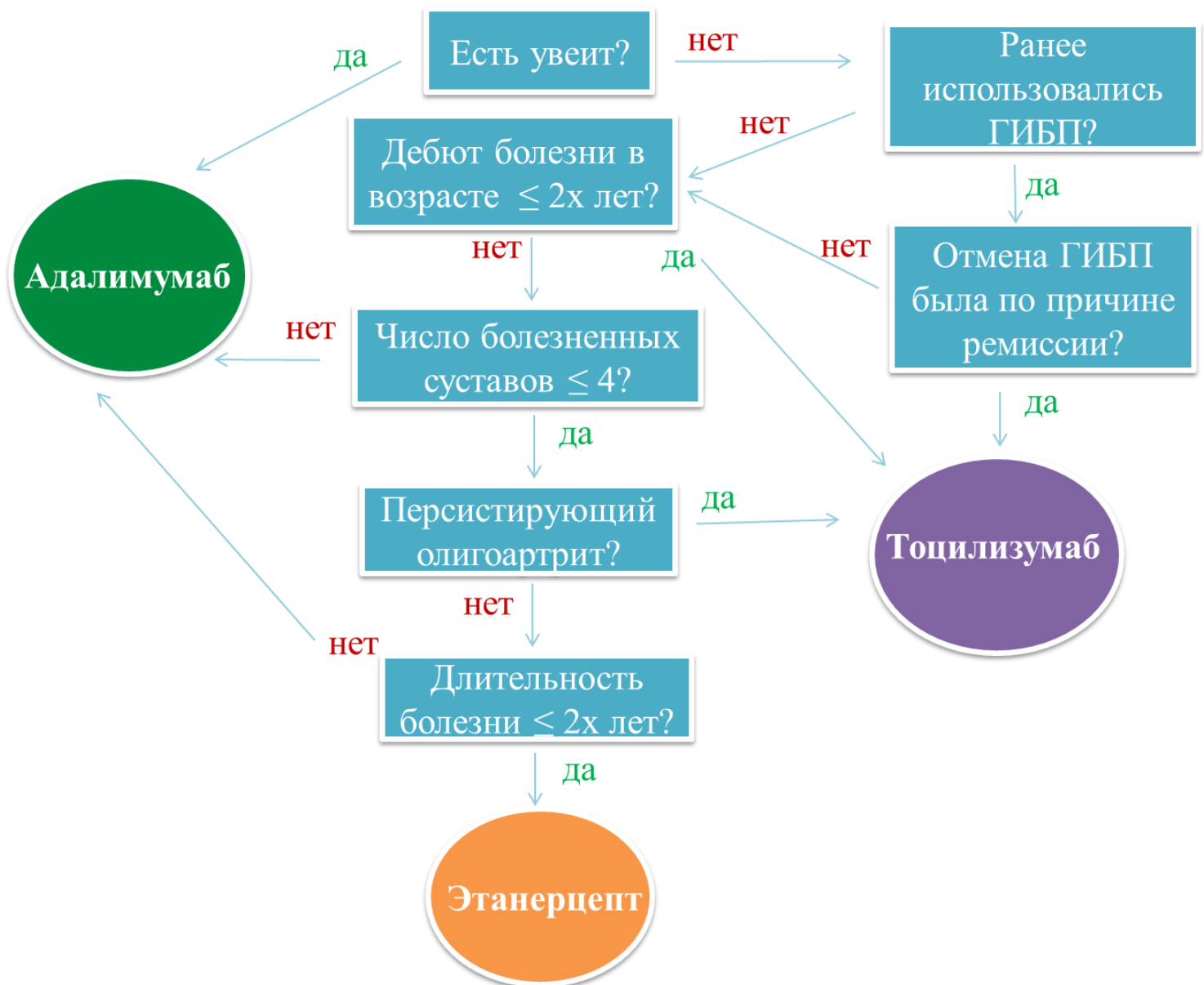
Наилучшими характеристиками качества в соответствии с наиболее высоким скорректированным коэффициентом детерминации обладала Модель, включавшая снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л, показателя ВАШ родителя/пациента минимум на 15 пунктов через 1 месяц терапии тоцилизумабом, возраст начала заболевания  $\leq 2$  года, диагноз персистирующего олигоартрита по ILAR, использование другого ГИБП с достижением стабильной ремиссии на фоне его применения и отменой в связи с достижением ремиссии (табл. 12).

Одновременный учет всех 5 параметров анализируемой Модели позволяет прогнозировать достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 месяцев терапии тоцилизумабом с чувствительностью Модели 23% и специфичностью – 93%.

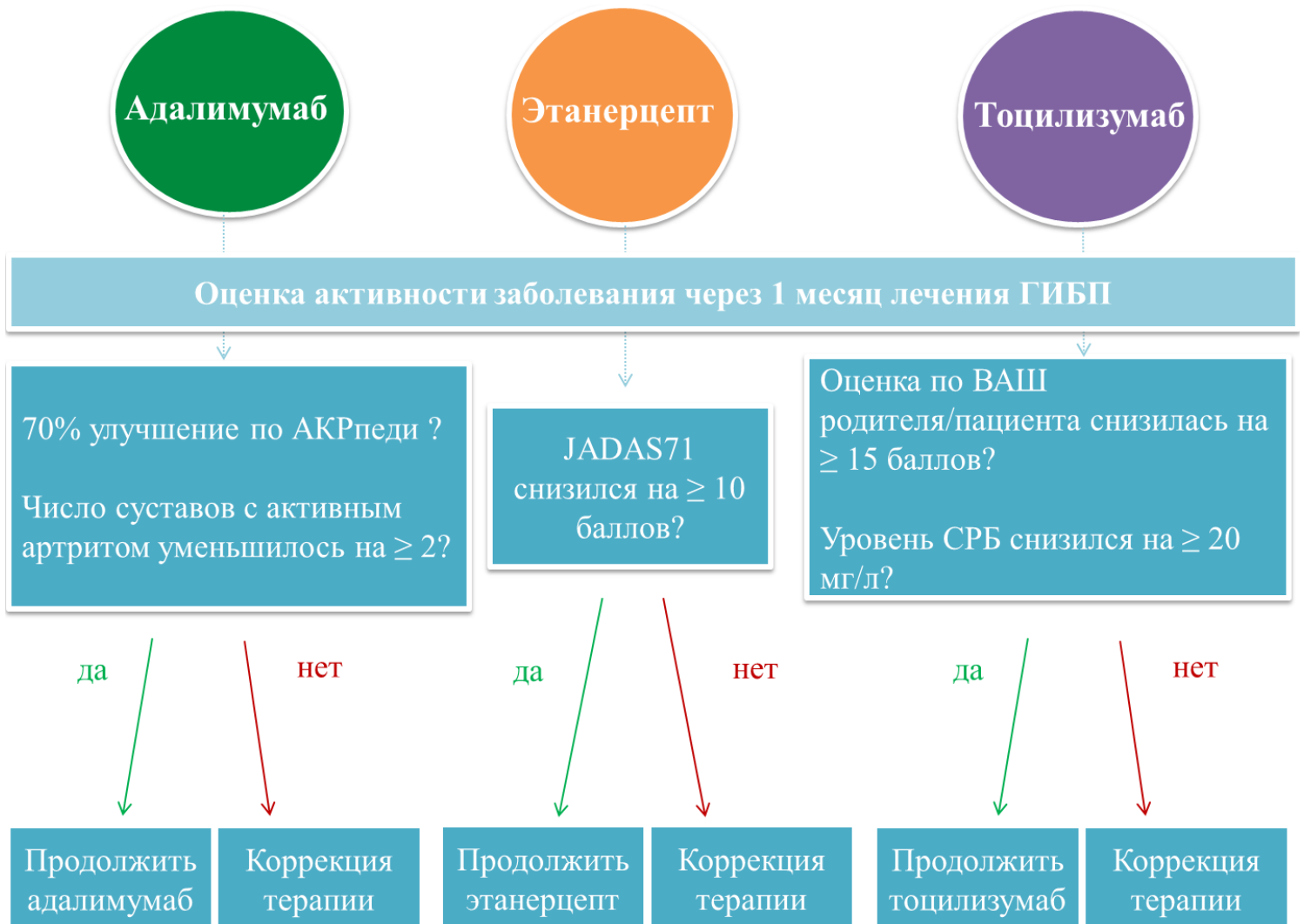
**Таблица 12. Предикторы достижения улучшения по критерию АКР90 через 12 мес. терапии тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, n = 22**

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Изменение СРБ через 1 мес	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) через 1 мес	1,048 (1,005 – 1,105)	0.046

На основании результатов, полученных в проведенном исследовании, нами разработан алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию (рис. 8,9).



**Рис.8. Алгоритм персонализированного лечения ГИБП 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**

### ВЫВОДЫ

1. Алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНО $\alpha$  (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНО $\alpha$  (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 С.Wallace - у 68%, 44% и 23%, ремиссии по критериям С.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 С.Wallace и по индексу JADAS71 через 12 месяцев терапии этанерцептом и адалимумабом достоверно не зависела 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  $\leq 2$  года до начала и число болезненных суставов  $\leq 4$  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  $\leq 2$  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 персонализированного 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 СНАQ.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Слепцова Т.В., Фетисова И.А., Ломакина О.Л., Тайбулатов Н.И., Карасёва А.В. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе научного центра**

здоровья детей (москва). Вопросы современной педиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):471-480.

2. Карасёва А.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(4):321-325.
3. Alexeeva E., Namazova-Baranova .S, Bzarova T., Valieva S., Denisova R., Sleptsova T., Isaeva K., Chomahidze A., Taibulatov N., Fetisova A., Karaseva A., Baranov A. . Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children’s Health, Russia. Pediatric Rheumatology Online Journal. 2017;15:5
4. Kashchenko E., Alexeeva E., Bzarova T., Valieva S., Denisova R., Lomakina O., Isaeva K., Soloshenko M., Karaseva A. Predictors of response to etanercept treatment depending on juvenile idiopathic arthritis category. Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 1387.
5. Kashchenko E., Alexeeva E., Bzarova T., Valieva S., Denisova R., Lomakina O., Isaeva K., Soloshenko M., Karaseva A. Factors associated with response to adalimumab treatment in juvenile idiopathic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 1387
6. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Рудницкая М.Г., Ванькова Д.Д., Дьяконов Ю.М., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 381–388.
7. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Рудницкая М.Г., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 207–215.
8. Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., Sleptsova T., Denisova R., Isaeva K, Chomahidze A, Fetisova A., Mamutova A., Gladkikh V., Alshevskaya A., Moskalev A. Comparative efficacy of etanercept and adalimumab in children younger than 4 years. PReS 2018 Abstract Submission Topic: JIA (oligo, poly, psoriatic). PReS2018-ABS-1317.
9. Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., Soloshenko M., Denisova R., Isaeva K, Mamutova A., Gladkikh V., Moskalev A. Earlier age at therapy initiation is associated with better response to tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic polyarthritis. Ann Rheum Dis, volume 77, supplement Suppl, year 2018, page A601.
10. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалев А.В., Мамутова А.В. Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(1):31-40.