

Е.И. Алексеева^{1,2}, Т.М. Дворяковская^{1,2}, К.Б. Исаева¹, Р.В. Денисова¹, А.Н. Фетисова¹,
Д.Д. Ванькова¹, А.А. Альшевская³, А.В. Москалев³, А.В. Мамутова¹

ПРЕДИКТОРЫ РЕМИССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

¹Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва; ³Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, г. Новосибирск, РФ



Таргетное влияние на механизмы развития ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) позволило генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) контролировать ранее резистентные формы заболевания, 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. Цель исследования – разработать алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа на биологическую терапию. Материалы и методы исследования: изучены результаты терапии 506 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначали этанерцепт в период с декабря 2009 г. по август 2014 г., адалимумаб в период с августа 2008 г. по август 2014 г., тоцилизумаб в период с июля 2009 г. по август 2017 г. Определена взаимосвязь исходных и зарегистрированных через 1 мес лечения клинических и лабораторных показателей с ремиссией по критериям С. Wallase через 1 год терапии. Результаты: предикторы развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии ГИБП с разным механизмом действия этанерцептом, адалимумабом тоцилизумабом, установленные методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой Модели ответа на терапию ГИБП, включали возраст дебюта ЮИА, применение ГИБП в анамнезе и причины их отмены, длительность заболевания, число суставов с активным артритом и наличие увеита на момент старта терапии. Заключение: впервые разработан алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору ИЛ6 (тоцилизумабом) с учетом демографических, клинических и «ранних» предикторов ответа у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, тоцилизумаб, этанерцепт, предикторы.

Цит.: Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, А.Н. Фетисова, Д.Д. Ванькова, А.А. Альшевская, А.В. Москалев, А.В. Мамутова. Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Педиатрия. 2019; 98 (3): 60–66.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна – д.м.н., проф.,
член-корр. РАН, зав. ревматологическим отделением
НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: Россия, 119991, г. Москва,
Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Тел.: (499) 134-14-94, E-mail: alekatya@yandex.ru
Статья поступила 27.04.19,
принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Alekseeva Ekaterina Iosifovna – MD., prof., cor-
respondent member of RAS, head of Rheumatology
Department, Scientific Medical Research Center of
Children's Health, dean of Pediatric Faculty of
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow,
Lomonosovsky Prospect, 2/1
Tel.: (499) 134-14-94, E-mail: alekatya@yandex.ru
Received on Apr. 27, 2019,
submitted for publication on May 20, 2019.

REMISSION PREDICTORS DURING TREATMENT WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL PREPARATIONS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS

¹Scientific Medical Research Center of Children's Health; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Scientific Research Center of Biostatistics and Clinical research, Novosibirsk, Russia

Target influence on development mechanisms of juvenile idiopathic arthritis (JIA) allowed genetically engineered biological preparations (GEBP) to control previously resistant forms of the disease, however even now 30% of patients have no clinical response. The identification of prognostic response factors to GEBP therapy can provide an individual approach in the treatment of patients with JIA. Objective of the research: to develop an algorithm for personalized GEBP therapy with different action mechanism in patients with JIA without systemic manifestations, considering predictors of response to biological therapy. Materials and methods: results of treatment of 506 patients with JIA without systemic manifestations, treated with etanercept from December 2009 to August 2014, adalimumab from August 2008 to August 2014, tocilizumab from July 2009 to August 2017. The relationship of the initial and registered clinical and laboratory parameters after 1 month of treatment with remission according to C. Wallace criteria after 1 year of therapy was determined. Results: predictors of remission development of JIA without systemic manifestations after 12 months of GEBP therapy with different action mechanism with etanercept, adalimumab, tocilizumab, determined by multifactor regression analysis method and creation of final Response Model for GEBP therapy, included JIA debut age, GEBP use in patients history and reasons for their cancellation, the duration of the disease, the number of joints with active arthritis and the presence of uveitis at the time of therapy initiation. Conclusion: for the first time, researchers developed an algorithm of personalized treatment with GEBP with different action mechanism – soluble receptor for TNF α (etanercept), monoclonal antibodies to TNF α (adalimumab) and IL6 receptor (tocilizumab) considering demographic, clinical and «early» response predictors in patients with JIA without systemic manifestations.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, adalimumab, tocilizumab, etanercept, predictors.

Quote: E.I. Alekseeva, T.M. Dvoryakovskaya, K.B. Isaeva, R.V. Denisova, A.N. Fetisova, D.D. Vankova, A.A. Alshevskaya, A.V. Moskalev, A.V. Mamutova. Remission predictors during treatment with genetically engineered biological preparations in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 60–66.

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 нед, при исключении другой патологии суставов [1].

До начала использования болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАП) в 1980-х годах ЮИА считался практически неизлечимым и глубоко инвалидизирующим заболеванием. У части пациентов БМАП оказались неэффективными [2, 3]. С начала 1990-х годов для лечения ревматических заболеваний используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [4–6]. ГИБП применяют при отсутствии должного эффекта терапии метотрексатом. Таргетное воздействие на определенные цитокины, их рецепторы и костимулирующие молекулы позволило ГИБП контролировать ранее резистентные формы 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 [7, 8].

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 СНАQ на момент начала лечения [8–11]. Этанерцепт малоэффективен при системном варианте ЮИА [12, 13].

Предикторы эффективности терапии адалимумабом изучены в одном российском исследовании, в которое включены 53 пациента с ЮИА без системных проявлений [14]. Прогностические факторы на терапию тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений выявлены только в одном сравнительно небольшом исследовании, которое включало 40 пациентов [15].

Учитывая стремление современного сообщества детских ревматологов обеспечить всем паци-

ентам 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» МЗ РФ было инициировано настоящее исследование.

Целью исследования было разработать алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа на биологическую терапию.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Проведено длительное ретроспективное когортное исследование групп пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым была назначена терапия этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом.

Критерии соответствия. 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 невключения в исследование:

- системные проявления заболевания;
- туберкулезная инфекция.

Условия проведения. Работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ (директор – д.м.н., проф. А.П. Фисенко) в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., проф., член-корр. РАН Е.И. Алексеева).

Продолжительность исследования: период с августа 2008 г. по август 2017 г.

Описание медицинского вмешательства. Этанерцепт назначали в дозе 0,8 мг/кг/нед 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.

Исходы исследования. Исходом терапии являлось достижение медикаментозной ремиссии по критериям С. Wallace, а именно при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии. 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 С-реактивного белка (СРБ) (<5 мг/л), оценке активности болезни врачом или состояния здоровья родителем/пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (≤10 мм по 100 мм шкале) при продолжительности утренней скованности <15 мин.

Дополнительные исходы исследования. Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) в соответствии с 6 показателями: глобальная оценка активности болезни врачом по

100 мм ВАШ; состояние здоровья по оценке родителя/пациента по 100 мм ВАШ; индекс функциональной недостаточности по вопроснику СНАQ; число суставов с нарушением функции; число суставов с активным артритом; показатель СОЭ и/или сывороточного СРБ. Улучшение по АКРпеди 30/50/70/90 определяли 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 одного показателя.

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; СОЭ. Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 <1 балла.

Анализ в подгруппах. 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, псориагический;

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 – СОЭ, СРБ; согласно вопросникам – глобальная оценка активности болезни врачом по 100-миллиметровой ВАШ; оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой ВАШ; индекс функциональной недостаточности по родительской версии вопросника СНАQ;

4) лечение: число ранее использовавшихся БМАП 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.

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

- педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпед), критерии ремиссии/неактивной болезни С. Wallace;

- индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71).

В последующем производили оценку взаимосвязи между вероятными предикторами и ответом на терапию.

Методы регистрации исходов. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью ГИБП. Выбор вероятных прогностических факторов основывался на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов ответа на терапию ГИБП у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Эффективность терапии оценивали в соответствии с международными критериями оцен-

ки активности заболевания (АКРпеди, С. Wallace, JADAS71). Для определения предикторов ответа на терапию ГИБП использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного медицинского исследовательского центра здоровья детей на совместном задании ученого совета и этического комитета от 22.11.2017, протокол № 9.

Статистический анализ. Принципы расчета размера выборки: расчет размера выборки изначально не производили.

Методы статистического анализа данных. Количественные данные представлены с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах, зафиксированных до и после терапии, проводили с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на терапию ГИБП использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали 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) проводили 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 рассчитывали 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 считали 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).

Результаты

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

Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

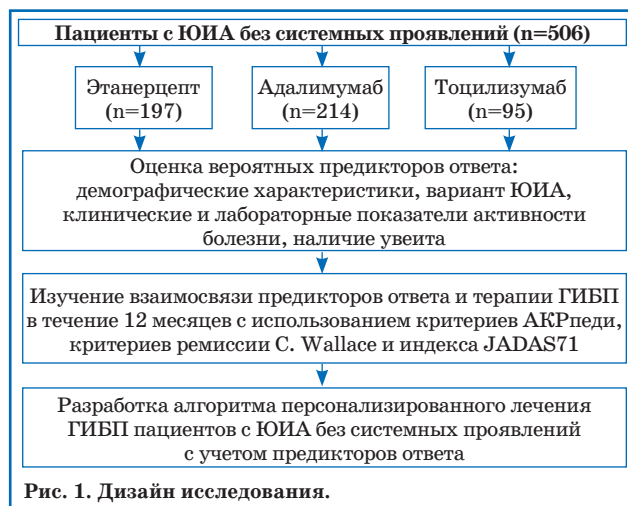


Рис. 1. Дизайн исследования.

По результатам проведенного исследования в каждой группе пациентов были определены предикторы и «ранние» предикторы ответа на терапию ГИБП.

В группе пациентов, лечившихся этанерцептом, 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 JADAS71 на 10 и более баллов через 1 мес терапии (табл. 1). Одновременный учет данных 3 параметров анализируемой Модели позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 12 мес терапии этанерцептом с чувствительностью Модели 32,5% и специфичностью 94,2%.

В группе пациентов, лечившихся адалимумабом, 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 мес терапии, наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе), уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 мес терапии на ≥ 2 , использование в анамнезе ГИБП с другим механизмом действия (табл. 2). 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 мес терапии, наличие увеита (как текущего, так и в анамнезе), уменьшение числа суставов с активным артритом через 1 мес терапии на ≥ 2) позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 12 мес терапии адалимумабом с чувствительностью Модели 34% и специфичностью 91%.

В группе пациентов, лечившихся тоцилизумабом, наилучшими характеристиками качества в соответствии с наиболее высоким скорректированным коэффициентом детерминации обладала Модель, включавшая снижение сывороточного

Предикторы и «ранние» предикторы достижения ремиссии через 12 мес терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений (результаты многофакторного логистического регрессионного анализа)

Параметры	ОШ (95% ДИ)	p
Длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом	0,89 (0,79–0,99)	0,036
Снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 мес терапии	1,08 (1,03–1,14)	0,001
Число болезненных суставов (исходно)	0,89 (0,84–0,94)	<0,001

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

Таблица 2

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)

Параметры	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

*Расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии адалимумабом; **показатель использован в Модели, так как при его удалении значение АПС увеличивалось, что указывает на ухудшение прогностических характеристик.

Таблица 3

Предикторы достижения улучшения по критерию АКР90 через 12 мес терапии тоцилизумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений (результаты многофакторного логистического регрессионного анализа)

Параметры	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

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

уровня СРБ минимум на 20 мг/л, показателя ВАШ родителя/пациента минимум на 15 пунктов через 1 мес терапии тоцилизумабом, возраст начала заболевания ≤ 2 года, диагноз персистирующего олигоартрита по ILAR, использование другого ГИБП с достижением стабильной ремиссии на фоне его применения и отмены в связи с достижением ремиссии (табл. 3). Одновременный учет всех 5 параметров анализируемой Модели позволяет прогнозировать достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди через 12 мес терапии тоцилизумабом с чувствительностью Модели 23% и специфичностью 93%.

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. 2).

Нежелательные явления. При терапии этанерцептом инъекционные реакции включали: гриппоподобный синдром – у одного (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. Вирус туберкулиновых проб зарегистрирован у 6 (3%) пациентов. При терапии в течение 12 мес 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. При терапии тоцилизумабом в течение 12 мес терапии у одного (1%) пациента через 6 мес после начала лечения однократно выявлена нейтропения (снижение числа нейтрофилов $< 1,5 \cdot 10^9/л$) на следующий день после



применения тоцилизумаба. С целью коррекции уровня нейтрофилов был использован колоние-стимулирующий фактор (филграстим). У 3 (3%) пациентов однократно отмечалась лейкопения (снижение уровня лейкоцитов $<4 \cdot 10^9/\text{л}$) на следующий день после введения тоцилизумаба (после первого введения, на 3-й месяц и 6-й месяц терапии). При оценке в динамике уровень лейкоцитов нормализовался без дополнительных назначений. Через 3 мес от начала терапии у одного (1%) пациента развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен. За 12 мес 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. Вирус туберкулиновых проб зарегистрирован у 2 (2%) пациентов.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования. Разработан алгоритм персонализированного лечения ГИБП (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов ответа.

Обсуждение основного результата исследования. У пациентов с ЮИА без системных про-

явлений этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб рекомендованы в первой линии терапии ГИБП [16, 17]. Однако в литературе 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. 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 отличие от подкожного введения этанерцепта и адалимумаба [18, 19].

В нашем исследовании впервые методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой модели ответа на терапию ГИБП установлены предикторы развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии ГИБП с разным механизмом действия: этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Они включают возраст дебюта ЮИА, применение ГИБП 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 ГИБП 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 сыровоточного уровня СРБ, улучшение по критериям АКРпеди через 1 мес 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 мес терапии, их отсутствие является основанием для раннего «переключения» на другой ГИБП.

Ограничения исследования. Полученные результаты не применимы для прогнозирования других исходов терапии ЮИА (таких как 30%, 50%, 70% улучшение по критериям АКРпеди, стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace, стадия неактивной болезни и ремиссия по индексу JADAS71). Также выявленные данные нельзя использовать для иных временных пределов (12 мес терапии). Выбор вероятных предикторов ответа на терапию ГИБП основывался на данных литературы, в связи с чем могли быть пропущены другие показатели, которые могут влиять на исход. Низкая чувствительность итоговых Моделей может также являться ограничением исследования, однако все Модели обладают высокой специфичностью, что говорит о высокой вероятности неэффективности терапии при отсутствии сочетания прогностических факторов.

Заключение










Предикторами развития ремиссии ЮИА без системных проявлений через 12 мес терапии ГИБП с разным механизмом действия этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом, установленные методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой Модели ответа на терапию ГИБП, являлись возраст дебюта ЮИА, применение ГИБП в анамнезе и причины их отмены, длительность заболевания, число суставов с активным артритом и наличие увеита на момент старта терапии. Учитывая полученные предикторы ответа, впервые разработан алгоритм персонализированного лечения ГИБП. Необходимо дальнейшее изучение предикторов ответа на терапию ГИБП для обеспечения персонализированного лечения пациентов с ЮИА.

Источник финансирования: не указан.

Литература

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (2): 390–392.
2. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (8): 907–913.
3. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H, Wood JN. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344 (8930): 1105–1110.
4. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993; 23 (1): 34–46.
5. 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): 4025–4031.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342 (11): 763–769.
7. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. 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.
8. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twilt M, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulfraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011; 306 (21): 2340–2347.
9. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Лихачёва М.Н., Лихачёва Т.С., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирёва Л.С., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 138–147.
10. 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.
11. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR,

Конфликт интересов: Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. – получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis; Денисова Р.В. – получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Centocor, Novartis; Исаева К.Б., Фетисова А.Н., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалев А.В., Мамутова А.В. подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Alexeeva E.I.  0000-0002-3874-4721
Dvoryakovskaya T.M.  0000-0002-8165-6401
Isaeva K.B.  0000-0003-3769-9815
Denisova R.V.  0000-0002-1317-991
Fetisova A.N.  0000-0002-8959-1606
Vankova D.D.  0000-0002-5089-1660
Alshevskaya A.A.  0000-0002-7307-4524
Moskalev A.V.  0000-0002-6711-3822
Mamutova A.V.  0000-0003-0367-6017

Hyrich KL. 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)*. 2016; 55 (5): 840–847.

12. 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.

13. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, Sibia J, Koné-Paut I, Gandon-Laloum S, LeBideau M, Bader-Meunier B, Mouy R, Debré M, Landais P, Prieur AM. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (4): 1093–1101.

14. Костик М.М., Дубко М.Ф., Исупова Е.А., И.А. Чикова, Е.А. Гайдар, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык. Факторы, способствующие достижению ремиссии и развитию обострений у детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, получавших терапию адалимумабом. Фарматека. 2016; 7: 63–70.

15. 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.

16. 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

17. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Witt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 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.

18. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. 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.

19. Otten M.H., Anink J., Prince F.H., Twilt M, Vastert S.J., ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, Gorter SL, van Pelt PA, Kamphuis SS, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Koopman-Keemink Y, van Rossum MA, Wulfraat NM, van Suijlekom-Smit LW. 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: 1379–1386.