

Е.С. Жолобова, А.К. Игнатова, Н.Г. Сейланова, А.П. Голубева, О.В. Шпитонкова,
Е.Ю. Афонина, М.Н. Николаева, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина

ВЫБОР И ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) значительно улучшила прогноз и качество жизни пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Однако первичная или вторичная неэффективность, развитие нежелательных явлений требуют переключения на другой ГИБП. Цель исследования: определить оптимальные препараты ГИБП при выборе и переключении терапии на основе анализа назначения ГИБП в реальной практике в зависимости от клинического варианта ЮИА и наличия увеита. Материалы и методы исследования: включены 322 пациента с ЮИА на терапии ГИБП, наблюдавшиеся в детском ревматологическом отделении университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 1.01.2015 по 31.12.2017. Ретроспективное, сплошное обсервационное клиническое исследование. Из 322 пациентов 70 (21,74%) имели системный ЮИА, 155 пациентов (48,14%) – полиартикулярный серонегативный по ревматоидному фактору (РФ–) вариант ЮИА, 9 пациентов (2,8%) – полиартикулярный серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ+) вариант ЮИА, 55 пациентов (17,08%) – олигоартикулярный (персистирующий и распространяющийся) вариант ЮИА, 26 пациентов (8,07%) – энтезитный (ювенильный спондилоартрит), 7 пациентов (2,17%) – псориатический вариант ЮИА. Результаты: в качестве первого биологического препарата этанерцепт был назначен 177 (54,97%) пациентам; адалимумаб – 51 (15,84%); тоцилизумаб – 44 (13,66%); абатацепт – 39 (12,11%); инфликсимаб – 11 (3,42%) пациентам. Переключение на вторую линию биологической терапии было произведено у 51 пациента (в 15,8% наблюдений), на третью линию терапии – у 13 пациентов (в 4,04% наблюдений), на четвертую линию – у 3 пациентов (в 0,93% наблюдений). В качестве ГИБП второй линии в 22 случаях (43,14%) был назначен адалимумаб, в 13 (25,49%) – тоцилизумаб, в 11 (21,57%) – этанерцепт, в 5 (9,8%) – абатацепт. Неэффективность ГИБП была причиной переключения на вторую линию в 32 случаях (9,9%). Из них вторичная неэффективность в 22 случаях (6,8%); первичная неэффективность – в 4 (1,3%), низкая эффективность – в 6 (1,9%), присоединение/обострение увеита – у 7 пациентов (2,2%), в 6 случаях (1,9%) из-за недостаточной комплаентности, дефицита препарата по месту жительства и др. Нежелательные явления послужили причиной переключения у 5 пациентов (1,6%), в т.ч. у 4 детей – инфузионные реакции, у одного – туберкулез. Анализ выбора ГИБП в зависимости от формы заболевания и наличия увеита проводили в 3 группах. 1-ю группу (n=70) составили пациенты с системным ЮИА. Во 2-ю группу (n=53) вошли пациенты с суставной формой ЮИА и сопутствующим увеитом. В 3-ю группу (n=199) были включены пациенты с суставной формой ЮИА без сопутствующего увеита. Пациентам с системным ЮИА в качестве ГИБП первой линии тоцилизумаб назначался достоверно чаще – у 38 пациентов из 70 (54,29±5,96%), чем этанерцепт – 19 пациентам (27,14±10,19%) (t=2,3; p<0,05), и другие препараты в совокупности (инфликсимаб, абатацепт, адалимумаб) – 13 (18,57±10,88%) (t=2,9; p<0,05). Переключение на вторую линию ГИБП в этой группе было проведено у 20 пациентов (28,57%). Тоцилизумаб был препаратом

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна – д.м.н., проф. каф. детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: Россия, 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1
Тел.: (499) 248-40-41,
E-mail: zholobova_1959@mail.ru
Статья поступила 2.04.18, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Zholobova Elena Spartakovna – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119881, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19/1
Tel.: (499) 248-40-41,
E-mail: zholobova_1959@mail.ru
Received on Apr. 2, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

окончательного выбора (через 3 года наблюдения) на момент завершения сбора материала у 50 пациентов (71,43%) с системным ЮИА. У больных с суставными формами ЮИА и сопутствующим увеитом в качестве ГИБП первой линии адалимумаб назначался достоверно чаще – у 34 из 53 (64,15±8,23%), чем другие препараты (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб) в совокупности – 19 из 53 (35,85±11,01%) ($t=2,06$; $p<0,05$). Препаратом окончательного выбора на момент завершения сбора материала адалимумаб стал для 43 (81,13%) пациентов с ЮИА и увеитом. Подавляющему большинству пациентов группы с суставной формой без увеита был назначен этанерцепт в качестве ГИБП первой линии – 150 из 199 (75,38±3,54%), при этом частота назначений этанерцепта оказалась достоверно выше, чем других препаратов (абатацепта, адалимумаба, тоцилизумаба, инфликсимаба) в совокупности – 49 из 199 (24,62±6,19%) ($t=7,1$; $p<0,01$). В этой группе частота переключений оказалась наименьшей и составила всего 8,54%. Количество пациентов, получавших этанерцепт на момент окончания исследования, фактически осталось без изменений – 148 пациентов (74,37%).

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, переключение биологической терапии.

Цит.: Е.С. Жолобова, А.К. Игнатова, Н.Г. Сейлanova, А.П. Голубева, О.В. Шпитонкова, Е.Ю. Афонина, М.Н. Николаева, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина. Выбор и переключение генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного артрита. Педиатрия. 2018; 97 (3): 52–61.

E.S. Zholobova, A.K. Ignatova, N.G. Seylanova, A.P. Golubeva, O.V. Shpitionkova, E.Y. Afonina, M.N. Nikolaeva, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina

SELECTION AND SWITCHING OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS IN TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Therapy with genetically engineered biological preparations (GEBP) significantly improved the prognosis and quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, primary or secondary inefficiency, the development of undesirable phenomena require switching to another GEBP. Objective of the research – to determine optimal GEBP preparations when selecting and switching therapy based on the analysis of prescribed GEBP in real practice, depending on the clinical version of the JIA and the presence of uveitis. Materials and methods: the study included 322 patients with JIA on GEBP therapy, observed in the Pediatric Rheumatology Department of Children's Clinical Hospital of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University from Jan. 1, 2015 to Dec. 31, 2017. Retrospective, continuous observational clinical study. Of 322 patients, 70 (21,74%) had systemic JIA, 155 patients (48,14%) had polyarticular seronegative for rheumatoid factor (RF-) variant of JIA, 9 patients (2,8%) – polyarticular seropositive for rheumatoid factor RF+) variant of JIA, 55 patients (17,08%) – oligoarticular (persistent and spreading) variant of JIA, 26 patients (8,07%) – enthesitis (juvenile spondylitis), 7 patients (2,17%) – psoriatic variant of JIA. Results: as the first biological preparation were prescribed: etanercept to 177 (54,97%) patients; adalimumab to 51 (15,84%); tocilizumab to 44 (13,66%); abatacept to 39 (12,11%); infliximab to 11 (3,42%) patients. Transition to the second line of biological therapy was performed in 51 patients (in 15,8% of cases), on the third line of therapy in 13 patients (in 4,04% of cases), on the fourth line in 3 patients (in 0,93% of cases). As the second-line GEBP adalimumab was prescribed in 22 cases (43,14%), tocilizumab in 13 (25,49%), etanercept in 11 (21,57%), abatacept in 5 (9,8%). GEBP inefficiency was the reason for switching to the second line in 32 cases (9,9%). Of these, secondary inefficiency in 22 cases (6,8%); primary inefficiency – in 4 (1,3%), low efficiency – in 6 (1,9%), development/exacerbation of uveitis – in 7 patients (2,2%), in 6 cases (1,9%) due to insufficient compliance, drug shortage in the community, etc. Adverse effects caused switching in 5 patients (1,6%), incl. in 4 children – infusion reactions, in one – tuberculosis. Analysis of GEBP choice depending on the disease form and the presence of uveitis, was performed in 3 groups. Group 1 ($n=70$) consisted of patients with systemic JIA. Group 2 ($n=53$) included patients with articular form of JIA and concomitant uveitis. Group 3 ($n=199$) included patients with articular form of JIA without concomitant uveitis. Patients with systemic JIA as the first-line GEBP tocilizumab was prescribed significantly more often – to 38 patients out of 70 (54,29±5,96%) than etanercept – to 19 patients (27,14±10,19%) ($t=2,3$, $p<0,05$), and other drugs in total (infliximab, abatacept, adalimumab) – to 13 (18,57±10,88%) ($t=2,9$, $p<0,05$). Switching to GEBP second line in this group was performed in 20 patients (28,57%). Tocilizumab was the final choice drug (after 3 years of follow-up) at the time of samples collection in 50 patients (71,43%) with systemic JIA. In patients with articular forms of JIA and concomitant uveitis as the first-line GEBP, adalimumab was

prescribed significantly more often – in 34 of 53 cases (64,15±8,23%) than other drugs (abatacept, etanercept, infliximab) in total – 19 of 53 cases (35,85±11,01%) ($t=2,06$, $p<0,05$). Adalimumab was the drug final choice at the time of sample collection for 43 (81,13%) patients with JIA and uveitis. Most patients with articular form without uveitis received etanercept as first-line GEBP, 150 of 199 (75,38±3,54%), and etanercept prescription frequency was significantly higher than that of other drugs (abatacept, adalimumab, tocilizumab, infliximab) in total – 49 of 199 (24,62±6,19%) ($t=7,1$, $p<0,01$). In this group, the switching frequency was the smallest and amounted only 8,54%. The number of patients who received etanercept at the end of the study actually remained unchanged – 148 patients (74,37%).

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological preparations, biological therapy switching.

Quote: E.S. Zholobova, A.K. Ignatova, N.G. Seylanova, A.P. Golubeva, O.V. Shpionkova, E.Y. Afonina, M.N. Nikolaeva, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina. Selection and switching of genetically engineered biological agents in treatment of juvenile arthritis. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 52–61.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) определяют как артрит неустановленной этиологии, присутствующий в течение 6 недель, возникший до 16-летнего возраста. Диагноз устанавливается на основании критериев Международной противоревматической лиги (International League of Associations for Rheumatology – ILAR). Выделяют 7 клинических вариантов ЮИА: системный, полиартикулярный серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ+), полиартикулярный серонегативный (РФ–), олигоартикулярный (персистирующий и распространяющийся), псориатический, артрит, вариант, ассоциированный с энтезитом и недифференцированный артрит [1]. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 5 до 60 на 100 тыс детского населения. Это одно из самых частых ревматических заболеваний детского возраста, приводящее к инвалидности [2].

Ключевую роль в развитии воспалительного процесса при ЮИА играет цитокиновый каскад [3]. Использование цитокинов и их рецепторов в качестве мишеней для создания таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило за последние два десятилетия совершить огромный скачок в лечении ЮИА. Первыми в клиническую практику вошли ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО α). Их использование патогенетически обосновано, так как ФНО α является ключевым в цитокиновом каскаде, который запускает иммунное воспаление при ЮИА. Вследствие развития представлений о патогенезе заболевания, помимо цитокинов и их рецепторов, мишенями для ГИБП стали ко-стимулирующие молекулы, CD-маркеры. На сегодняшний день для применения у детей с ЮИА зарегистрированы, в т.ч. в России: растворимый рецептор ФНО α (этанерцепт), моноклональное антитело к ФНО α (адалимумаб), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), блокатор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), моноклональное антитело к ИЛ1 β (канакинумаб). Препараты анакинры (антагонист рецептора ИЛ1) и инфликсимаб

(моноклональное антитело к ФНО α) используются «off-label», однако со временем от их применения отказываются из-за появления более безопасных и эффективных препаратов.

Терапия ГИБП позволила значительно улучшить качество жизни, прогноз и в большом проценте наблюдений достичь длительной ремиссии у пациентов с ЮИА [4, 5]. Однако примерно 10–30% пациентов не отвечают на терапию ГИБП, и до 60% из тех, у кого терапия была эффективной изначально, перестают отвечать на нее с течением времени, что требует повышения дозы препарата или переключения на другой ГИБП [6]. Алгоритм назначения ГИБП, предложенный Американским колледжем ревматологов (ACR) в 2011 г., рекомендовал назначение препаратов ингибиторов ФНО α в первой линии лечения олиго- и полиартикулярного варианта и анакинры и ингибиторов ФНО α при системной форме, в зависимости от преобладания системных или суставных проявлений заболевания соответственно [7]. С учетом появления новых ГИБП и накопившегося опыта их использования в настоящее время алгоритм назначения биологической терапии требует пересмотра и уточнения. Так как ГИБП – это высокотехнологичное дорогостоящее лечение, приоритетным вопросом на сегодняшний день является персонализация терапии. В настоящее время критериями выбора ГИБП являются эффективность, безопасность, индивидуальная чувствительность, способ введения и фармакоэкономическая обоснованность. Наибольший интерес представляет вопрос о выборе ГИБП, основываясь на фенотипе заболевания, включая клинический вариант ЮИА, наличие увеита, осложнений, сопутствующих заболеваний и др. [8]. Вопрос оптимального назначения и переключения ГИБП является чрезвычайно актуальной проблемой детской ревматологии, однако данных литературы по этой теме недостаточно [9, 10].

Цель исследования: определить оптимальные ГИБП при выборе и переключении терапии на основе анализа назначения биологической терапии в реальной практике в зависимости от клинического варианта ЮИА и наличия увеита.

Задачи исследования:

1) провести анализ частоты назначения ГИБП при ЮИА;

2) выявить частоту и причины переключения ГИБП;

3) проанализировать динамику выбора препаратов при системной форме ЮИА, суставной форме без увеита и суставной форме с увеитом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 322 пациента с различными клиническими вариантами ЮИА, находившихся на терапии ГИБП и наблюдавшихся в детском ревматологическом отделении УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г. Нами было проведено ретроспективное сплошное наблюдательное клиническое исследование. *Критерии включения:* пациенты, находившиеся на терапии ГИБП в период с 1.01.2015 до 31.12.2017. *Критерии исключения:* пациенты с отменой препаратов в период с 1.01.2015 по 31.12.2017 в связи с достижением ремиссии без последующего возобновления терапии ГИБП. Информация о пациентах, находившихся на терапии ГИБП, была получена из архива УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) путем выкопировки данных из медицинских карт пациентов, получивших медицинскую помощь в стационарных условиях (историй болезни).

В соответствии с задачами исследования пациенты были объединены в три группы: с системной формой ЮИА, суставной формой с увеитом и суставной без увеита. Проанализированы состав пациентов по возрасту и полу, структура и особенности назначения биологической терапии при различных клинических вариантах ЮИА, частота и причины переключения на вторую и последующие линии ГИБП в соответствии с вариантами течения.

Эффективность лечения оценивали по критериям ACRpedi30, ACRpedi50, ACRpedi70 и ACRpedi90. Определение эффективности в соответствии с критериями предполагает оценку динамики по 6 показателям: количество активных суставов, количество суставов с ограничением подвижности, показатели СОЭ и/или СРБ, общая активность болезни по мнению

врача, общая оценка состояния здоровья ребенка по мнению пациента и/или родителей, оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ. ACRpedi30 предполагает улучшение не менее 3 из 6 показателей на 30% и более, при ухудшении не более, чем одного из 6 показателей менее, чем на 30%. Тот же подход используется при оценке эффективности по ACRpedi50, ACRpedi70 и ACRpedi90.

Первичную неэффективность ГИБП определяли как отсутствие достижения улучшения по критериям ACRpedi30, вторичную неэффективность – как последующее ухудшение после достижения улучшения как минимум, ACRpedi50; низкую эффективность – достижение улучшения по ACRpedi30, но не по ACRpedi50 за 6–12 месяцев терапии данным ГИБП. Оценка безопасности лечения ГИБП была основана на регистрации нежелательных явлений (НЯ), т.е. любых неблагоприятных с медицинской точки зрения событий, возникших у пациента после введения препарата – инфузионных/инъекционных реакций, изменений лабораторных показателей по данным клинического, биохимического и иммунологического анализов крови, инфекционных осложнений.

Статистическая обработка: данные по представленным параметрам (возраст, пол, возраст начала заболевания, вариант ЮИА, наименование ГИБП, наличие увеита, время и причины переключения ГИБП) были сведены в таблицы и обработаны с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016. Рассчитаны средние значения признаков, их стандартное отклонение. Анализ качественных признаков проводили с помощью экстенсивных показателей, в долях (%) и частотных показателей с расчетом ошибки репрезентативности «m». Достоверность разности относительных показателей определяли при помощи критерия «t». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

В группу пациентов с ЮИА, включенных в исследование, вошло больше девочек (62,7% – 202), чем мальчиков (37,3% – 120) (табл. 1). Средний возраст пациентов составил $13,04 \pm 3,98$ лет. Средний возраст дебюта заболевания составил $7,04 \pm 4,18$ лет.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, находившихся на терапии ГИБП в детском ревматологическом отделении УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2017 г.

Показатели	n (%)	Соотношение М:Д	Возраст начала ЮИА, годы	Средний возраст, годы
Все	322 (100)	1:1,7	$7,04 \pm 4,18$	$13,04 \pm 3,98$
Клинические варианты по ILAR:				
Системный	70 (22)	1:1,3	$6,5 \pm 4,07$	$13,07 \pm 4$
Олигоартикулярный	55 (17)	1:2,4	$5,46 \pm 3,72$	$10,8 \pm 4,2$
Полиартикулярный, РФ (–)	155 (48)	1:2,4	$6,69 \pm 3,82$	$13,08 \pm 3,68$
Полиартикулярный, РФ (+)	9 (3)	1:3,5	$10,43 \pm 4,08$	$14,56 \pm 3,88$
Энтезитный (ЮСА)	26 (8)	12:1	$12,27 \pm 3,03$	$16,5 \pm 2,32$
Псориатический	7 (2)	1:1,3	$9,13 \pm 3,53$	$14,71 \pm 3,04$

Из 322 пациентов наибольшую долю составили пациенты с полиартикулярным серонегативным по ревматоидному фактору вариант (РФ-) – 48,14% (155); 21,74% (70) имели системный ЮИА; 17,08% (55 пациентов) – олигоартикулярный (персистирующий и распространяющийся); 8,07% (26 пациентов) – энтезитный (ювенильный спондилоартрит); 9 пациентов (2,8%) – полиартикулярный серопозитивный по ревматоидному фактору вариант (РФ+) и 7 пациентов (2,17%) – псориатический ЮИА (рис. 1).

Сопутствующий увеит был выявлен у 60 пациентов (18,63±5%), преимущественно у больных олигоартикулярным (28 пациентов) и полиартикулярным (в 25 случаях) вариантами ЮИА.

Структура назначения ГИБП в первой линии терапии в целом

В качестве первого биологического препарата этанерцепт был назначен 177 (54,97%) пациентам из 322; адалимумаб – 51 (15,84%); тоцилизумаб – 44 (13,66%); абатацепт – 39 (12,11%); инфликсимаб – 11 (3,42%) (рис. 2).

При анализе назначения ГИБП в терапии различных клинических вариантов ЮИА в соответствии с ILAR были выявлены определенные закономерности (табл. 2). Этанерцепт достоверно чаще назначался пациентам с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА – 104 из 177 (58,76%) назначений, чем детям с системным вариантом ЮИА – 19 из 177 (10,73%) назначений ($t=5,6$; $p<0,01$). Адалимумаб в подавляющем большинстве случаев назначался пациентам с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА – 42 из 51 (82,35%) назначений. При этом необходимо отметить, что 35 пациентов из 51 (68,62%), которым был инициирован адалимумаб, имели сопутствующий увеит. Тоцилизумаб в 38 из 44 (86,36%) назначений использовался при системных вариантах ЮИА и лишь в 6 случаях (13,64%) – в терапии олиго- и полиартикулярных вариантов ЮИА. Абатацепт в 35 из 39 (89,74%) случаев был назначен пациентам с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА и лишь в 4 (10,26%) – детям с системным ЮИА.

Частота и причины переключения на вторую линию биологической терапии в целом

Переключение на вторую линию биологической терапии было произведено у 51 пациента (в 15,8% наблюдений), на третью линию терапии – у 13 пациентов (в 4,04% наблюдений), на четвертую линию – у 3 пациентов (в 0,93% наблюдений). Среднее время от инициации первого ГИБП до переключения на ГИБП второй линии составило 2,72±1,72 года.

В качестве ГИБП второй линии в 22 случаях (43,14%) был назначен адалимумаб, в 13 (25,49%) – тоцилизумаб, в 11 (21,57%) – этанерцепт, в 5 (9,8%) – абатацепт.

Неэффективность препарата первой линии была наиболее частой причиной переключения на вторую линию ГИБП и имела место в 32 слу-

чаях (9,9%). Из них вследствие развития вторичной неэффективности было переключено 22 пациента (6,8%); из-за первичной неэффективности – 4 пациента (1,3%), из-за низкой эффективности – 6 пациентов (1,9%). Присоединение/обострение увеита как причина переключения имело место у 7 пациентов (2,2%). В 6 случаях (1,9%) переключение было произведено из-за недостаточной комплаентности или дефицита препарата по месту жительства. НЯ послужили причиной переключения всего у 5 пациентов (1,6%): из них у 4 детей (двое из которых получали инфликсимаб) были зарегистрированы инфузионные реакции, у одного был выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. У одного пациента (0,3%) причиной переключения послужил выход в ремиссию, с последующим назначением другого ГИБП при обострении заболевания.

Из табл. 2 видно, что при разделении пациентов в соответствии с вариантами ILAR, количество детей в некоторых группах оказалось недостаточным. Поэтому при дальнейшем анализе частоты назначения и переключения ГИБП пациенты с суставными вариантами ЮИА без сопутствующего увеита были объединены нами в одну группу, а пациенты с суставными вариантами и увеитом – в другую. Таким образом, 1-ю группу ($n=70$) составили пациенты с системным ЮИА. Во 2-ю группу ($n=53$) вошли пациенты с суставной формой ЮИА и сопутствующим уве-

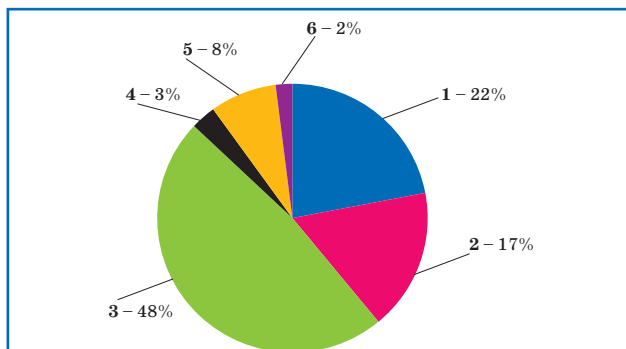


Рис. 1. Структура пациентов с ЮИА в соответствии с клиническими вариантами ILAR.

1 – системный ($n=70$), 2 – олигоартикулярный ($n=55$), 3 – полиартикулярный РФ (-) ($n=155$), 4 – полиартикулярный РФ (+) ($n=9$), 5 – энтезитный ЮСА ($n=26$), 6 – псориатический ЮИА ($n=7$).

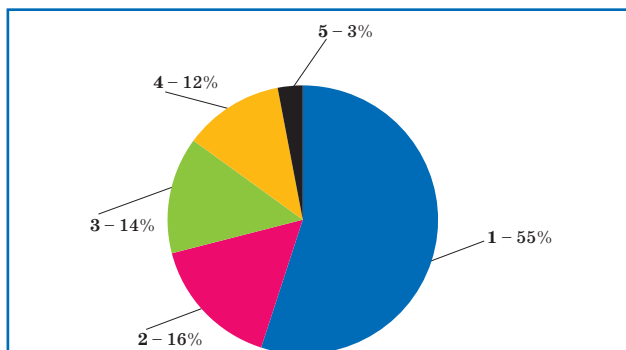


Рис. 2. Структура назначения ГИБП первой линии.

1 – ЭТЦ; 2 – АДА; 3 – ТЦЗ; 4 – АБА; 5 – ИНФ; ЭТЦ – этанерцепт; АДА – адалимумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; АБА – абатацепт; ИНФ – инфликсимаб.

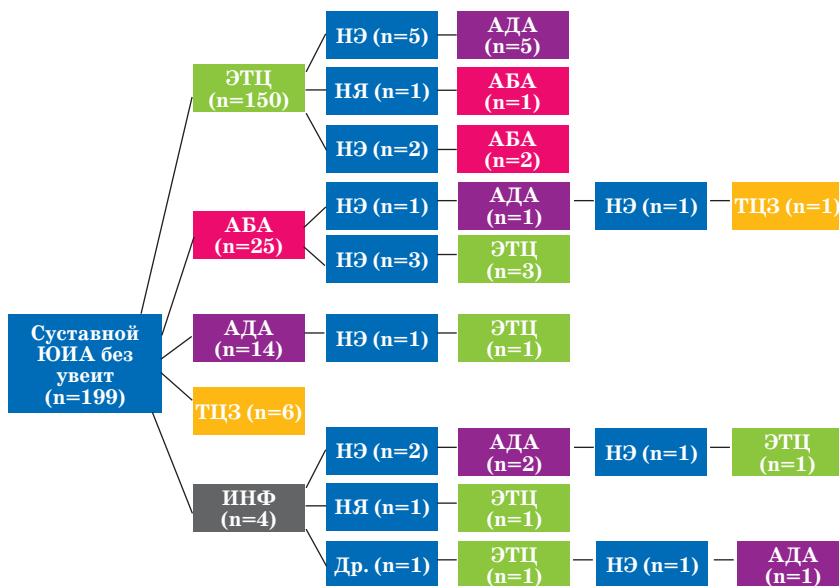


Рис. 5. Переключение в группе пациентов с суставной формой ЮИА без сопутствующего увеита.

Как видно из рис. 3, в первой линии терапии пациентов с системным ЮИА предпочтение отдавалось тоцилизумабу. Тоцилизумаб назначался достоверно чаще – 38 пациентам из 70 ($54,29 \pm 5,96\%$), чем этанерцепт – 19 ($27,14 \pm 10,19\%$) ($t=2,3$; $p<0,05$) и другие препараты в совокупности (инфликсимаб, абатацепт, адалимумаб) – 13 ($18,57 \pm 10,88\%$) ($t=2,9$; $p<0,05$). В дальнейшем тоцилизумаб был отменен только в одном случае из-за развития НЯ (инфузионная реакция). Переключение на вторую линию биологической терапии было проведено у 20 пациентов (28,57%). У 13 из них причиной переключения была неэффективность препарата. К окончанию исследования 13 пациентов, получавших первоначально другие ГИБП, были переключены на тоцилизумаб. Таким образом, тоцилизумаб был препаратом окончательного выбора на момент завершения сбора материала у 50 пациентов (71,43%) с системным ЮИА. Выявлено значительное увеличение выбора тоцилизумаба в качестве ГИБП у больных с системой формой ЮИА, однако прирост не достигал статистически значимого уровня.

На рис. 4 представлена структура назначений и переключений ГИБП у больных с суставными формами ЮИА и сопутствующим увеитом. В качестве ГИБП первой линии адалимумаб назначался достоверно чаще – 34 из 53 пациентов ($64,15 \pm 8,23\%$), чем другие препараты (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб) в совокупности – 19 из 53 ($35,85 \pm 11,01\%$) ($t=2,06$; $p<0,05$). Переключение на вторую линию биологической терапии было проведено у 13 пациентов (24,53%). Только в одном случае адалимумаб был заменен из-за неэффективности. Переключений на адалимумаб пациентов, получавших другие ГИБП, к окончанию исследования было 11, в 7 случаях причиной переключения стало присоединение/обострение увеита, в 5 – неэффективность. Препаратом окончательного выбора адалимумаб

стал для 43 (81,13%) пациентов с суставной формой ЮИА и увеитом.

На рис. 5 представлена структура назначений и переключений ГИБП у больных с суставными формами ЮИА без сопутствующего увеита. Подавляющему большинству пациентов этой группы в качестве ГИБП первой линии был назначен этанерцепт – 150 из 199 ($75,38 \pm 3,54\%$), при этом частота назначений этанерцепта оказалась достоверно выше, чем других препаратов (абатацепта, адалимумаба, тоцилизумаба, инфликсимаба) в совокупности – 49 из 199 ($24,62 \pm 6,19\%$) ($t=7,1$; $p<0,01$). Переключение на вторую линию было произведено у 17 пациентов. Таким образом, в этой группе частота переключений оказалась наименьшей и составила всего 8,54%. Причиной переключения у 14 пациентов стала неэффективность препарата. При неэффективности этанерцепта в качестве ГИБП второй линии назначались абатацепт (3 пациента) и адалимумаб (5 пациентов). К окончанию исследования было 6 переключений на этанерцепт пациентов, получавших в качестве первой линии ГИБП другие препараты. При этом количество пациентов, получавших этанерцепт на момент окончания исследования, фактически осталось без изменений – 148 пациентов (74,37%). Таким образом, группа пациентов с суставной формой заболевания без сопутствующего увеита оказалась наиболее стабильной с точки зрения подбора биологической терапии.

Обсуждение

Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в наше исследование: соотношение полов (63% девочек), средний возраст $13,04 \pm 3,98$ лет, возраст дебюта заболевания $7,04 \pm 4,18$ лет, распределение по вариантам ЮИА в соответствии с ILAR и частота сопутствующего увеита (19%), сопоставимы с таковыми в исследованиях других авторов на популяциях пациентов с ЮИА, получающих ГИБП [9, 11].

Выбор ГИБП в практике детской ревматологии осуществляется в соответствии с алгоритмом, предложенным в 2011 г. T. Veukelman и соавт. [7]. Алгоритм предполагает назначение ингибиторов ФНО при суставной форме, без уточнения конкретного препарата, а для лечения системной формы – анакинры в случае преобладания системных проявлений и ингибиторов ФНО при доминировании суставного синдрома и отсутствии выраженных системных проявлений. Однако анакинра до настоящего времени официально не зарегистрирована для пациентов детского возраста. За последние 6 лет появились новые препараты, в т.ч. тоцилизумаб, успешно применяемый для лечения системного ЮИА. В отношении пациентов детского возраста помимо эффективности, безопасности и фармакоэкономической обоснованности имеет значение способ введения. Все это указывает на необходимость пересмотра и доработки алгоритма назначения ГИБП и переключения препаратов в случае необходимости.

В нашем исследовании этанерцепт был самым часто назначаемым препаратом первой линии биологической терапии, что сопоставимо с результатами других наблюдательных исследований по данным регистров [9, 11, 12], при этом стоит отметить преимущественное использование его в терапии олиго- и полиартикулярных вариантов ЮИА.

Адалимумаб, как и этанерцепт, назначался в основном пациентам с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА, преимущественно пациентам с сопутствующим увеитом. По нашим данным, увеит имели 69% из всех детей, получавших адалимумаб в первой линии биологической терапии, и лишь 5% из тех, кому был инициирован этанерцепт. Похожие результаты были получены и другими исследователями: 70% пациентов британских регистров, получавших адалимумаб в первой линии терапии, имели хронический передний увеит в сравнении всего с 5% пациентов с увеитом из всех, получавших этанерцепт [9]. В голландском исследовании 4% пациентов, получавших этанерцепт, и 71% получавших адалимумаб имели увеит на момент назначения препарата [13].

Тоцилизумаб в первой линии биологической терапии был назначен 44 пациентам, большинство из которых – 38 (86%) имели системные варианты ЮИА, что также совпадает с данными L. Kearsley-Fleet и соавт. [9].

Действительно, при разделении пациентов на три относительно гомогенные, с точки зрения клинической картины, группы (системная форма, суставная форма с увеитом, суставная форма без увеита) нами были выявлены значительные различия в подходах к выбору ГИБП.

В терапии системного ЮИА тоцилизумаб назначался достоверно чаще, чем этанерцепт ($t=2,3$; $p<0,05$) и другие препараты в совокупности ($t=2,9$; $p<0,05$). Частота переключения на

вторую линию биологической терапии в группе пациентов с системной формой ЮИА была наибольшей и составила около 30% в основном по причине неэффективности. На момент завершения исследования тоцилизумаб оказался препаратом выбора у 71% пациентов этой группы. Преимущественное использование тоцилизумаба в лечении именно системной формы ЮИА является патогенетически обоснованным: при системном варианте отмечается выраженное повышение уровней ИЛ6 и ИЛ1 β в плазме крови пациентов [14, 15], что определяет возможность использования этих цитокинов в качестве мишеней для терапии. Действительно, экспериментальные исследования подтверждают, что для данной группы пациентов наиболее эффективными являются ингибиторы ИЛ6, ИЛ1 (тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра) [16–20]. Однако существует представление о том, что ИЛ1 β играет лишь пусковую роль в патогенезе заболевания, в связи с чем предполагается, что биологические агенты, ингибирующие ИЛ1, могут быть эффективны лишь в ограниченный промежуток времени при раннем назначении [20]. Тогда как использование разрешенного к применению у детей с 2011 г. тоцилизумаба не ограничено длительностью заболевания, что определяет его приоритет в лечении системного ЮИА. Позже эффективность канакинумаба для системного ЮИА была доказана в двойном слепом рандомизированном исследовании [19]. С 2016 г. канакинумаб был зарегистрирован для лечения системного ЮИА, однако расширение его использования ограничивается высокой стоимостью препарата. Помимо системной формы, тоцилизумаб одобрен для лечения и других клинических вариантов заболевания. В нашем исследовании в первой линии терапии олиго- и полиартикулярных вариантов ЮИА препарат использовался значительно реже, чем этанерцепт, адалимумаб и абатацепт, что совпадает с данными Horneff и соавт. по анализу немецкого регистра WIKER [12]. Относительно редкое назначение тоцилизумаба в первой линии поли- и олигоартикулярных вариантов может быть объяснено, во-первых, более поздним его появлением в арсенале ревматологов и меньшим опытом его использования, а, во-вторых, тем, что препарат в отличие от этанерцепта и адалимумаба требует внутривенного введения у детей.

Хронический увеит – относительно частое внесуставное проявление ЮИА. Наличие увеита требует особых подходов к лечению. В нашем исследовании пациентам с суставной формой ЮИА и сопутствующим увеитом адалимумаб назначался достоверно чаще, чем другие ГИБП ($t=2,06$; $p<0,05$). Ведущими причинами переключения на адалимумаб этой группы пациентов стали присоединение/обострение увеита и неэффективность ГИБП первой линии. Препаратом окончательного выбора адалимумаб стал для 81% пациентов этой группы. Как и

в нашем исследовании, среди пациентов британских регистров с суставной формой и сопутствующим увеитом, изначально получавших другие ГИБП, подавляющее большинство было переключено на адалимумаб. Ни одному такому пациенту в качестве второй линии ГИБП не был назначен этанерцепт [9].

Действительно, имеются сведения о том, что в экспериментальных исследованиях эффективность этанерцепта в лечении ревматоидного увеита не отличается от эффективности плацебо [21]. Тогда как два последних рандомизированных двойных, слепых плацебо-контролируемых исследования эффективности адалимумаба в лечении ассоциированного с увеитом ЮИА-ADJUVITE и SYCAMORE, продемонстрировали достоверное превосходство адалимумаба над плацебо [22, 23].

L. Kearsley-Fleet и соавт. проанализировали изменения в подходах к назначению этанерцепта с течением времени. Было показано, что процент детей с системной формой ЮИА и с суставной формой и увеитом, получавших этанерцепт, с течением времени уменьшался [9]. Результаты нашего исследования также демонстрируют, что этанерцепт, первым одобренный для использования при ЮИА и традиционно считавшийся «золотым стандартом» биологической терапии, сохраняет свои позиции преимущественно для лечения суставной формы ЮИА без сопутствующего увеита. Выживаемость терапии этанерцептом в этой группе высока и частота отмены препарата и переключения на другой ГИБП наименьшая в сравнении с группами пациентов с системным ЮИА и сопутствующим увеитом. Так как количество пациентов с суставной формой ЮИА без увеита значительно больше, чем у пациентов с системной формой и у пациентов с сопутствующим увеитом, этанерцепт на сегодняшний день остается наиболее часто назначаемым ГИБП в детской ревматологической практике. Тогда как тоцилизумаб и адалимумаб нашли свои ниши в терапии системной формы и суставной формы с увеитом соответственно. На выбор терапии оказывают влияние не только

безопасность и эффективность ГИБП, но также путь введения и стоимость препарата [24].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают наличие в реальной клинической практике стратификации пациентов с ЮИА в зависимости от клинического варианта заболевания, а также наличия или отсутствия увеита для выбора ГИБП, что отражает особенности патогенеза отдельных вариантов ЮИА и механизмов действия ГИБП.

Выводы

1. Состав исследованных пациентов с ЮИА характеризуется: преобладанием девочек (63%), средним возрастом дебюта заболевания $7,04 \pm 4,18$ лет, доминированием в структуре клинических вариантов полиартикулярного серонегативного по РФ, что соответствует данным других авторов.

2. Выбор препаратов первой линии ГИБП зависит от рекомендуемого алгоритма назначения ГИБП, а также комплекса факторов (варианта ЮИА, эффективности, безопасности, способа введения, фармакоэкономических особенностей). Наиболее часто пациентам с ЮИА в качестве первой линии ГИБП (в 55% случаях) назначался этанерцепт.

3. Переключение ГИБП произведено у 51 пациента из 322 случаев лечения ГИБП (15,8%), из них вследствие развития вторичной неэффективности – 22 случая (6,8%); из-за первичной неэффективности – 4 (1,3%); из-за низкой эффективности – 6 (1,9%); присоединение/обострение увеита – у 7 пациентов (2,2%), НЯ – у 5 пациентов (1,6%).

4. Выбор ГИБП при отдельных вариантах ЮИА имеют особенности. В качестве ГИБП первой и последующих линиях в терапии системного ЮИА препаратом выбора являлся тоцилизумаб, суставного варианта ЮИА с увеитом – адалимумаб, суставного варианта без увеита – этанерцепт.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии финансовых или каких-либо других конфликтов интересов при написании данной статьи.

Литература

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, HeX, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur A, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *Edmonton*. 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
2. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. М., 2013.
3. De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1997; 9: 428–433.
4. Wahezi DM, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis: an update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2013; 14 (8): 975–989.
5. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (11): 1806–1812.
6. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired resistance to anti-tumour necrosis

factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 746–752.

7. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 (4): 465–482.

8. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Серая В.А., Николаева М.Н., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Шпитонкова О.В. Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта) у детей. *Педиатрия*. 2017; 96 (3): 79–98.

9. Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, Thomson W, Hyrich KL. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1556–1565.

10. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денсова Р.В., Фетисова А.Н., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Таубулатов Н.И., Чомахидзе А.М. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 33–50.

11. Otten M.H., Prince F.H., Anink J., TenCate R., Hoppenreijns E.P., Armbrus W., Koopman-Keemink Y., van Pelt P.A., Kamphuis S., Gorter S.L., Dolman K.M., Swart J.F., van den Berg J.M., Wulfraat N.M., van Rossum M.A., van Suijlekom-Smit L.W. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. Ann. Rheum. Dis. 2013; 72 (5): 721–727.

12. Horneff G., Klein A., Klotsche J., Minden K., Huppertz H.-I., Weller-Heinemann F., Kuemmerle-Deschner J., Haas J.-P., 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 (1): 272.

13. Anink J., Otten M.H., Gorter S.L., Prince F.H., van Rossum M.A., van den Berg J.M., van Pelt P.A., Kamphuis S., Brinkman D.M., Swen W.A., Swart J.F., Wulfraat N.M., Dolman K.M., Koopman-Keemink Y., Hoppenreijns E.P., Armbrust W., ten Cate R., van Suijlekom-Smit L.W. Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab? Rheumatology. 2013; 52 (9): 1674–1679.

14. De Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? J. Rheumatol. 1998; 25 (2): 203–207.

15. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J. Exp. Med. 2005; 201 (9): 1479–1486.

16. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C., Xavier R., Zemel L., Baildam E., Burgos-Vargas R., Dolezalova P., Garay S.M., Merino R., Joos R., Grom A., Wulfraat N., Zuber Z., Zulian F., Lovell D., Martini A. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J. Med. 2012; 367 (25): 2385–2395.

17. Yokota S., Imagawa T., Mori M., Miyamae T., Aihara Y., Takei S., Iwata N., Umebayashi H., Murata T., Miyoshi M.,

Tomiita M., Nishimoto N., Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008; 371 (9617): 998–1006.

18. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R., Pillet P., Messiaen C., Bardin C., Bossuyt X., Boutten A., Bienvenu J., Duquesne A., Richer O., Chaussabel D., Mogenet A., Banchereau J., Treluyer J.M., Landais P., Pascual V. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann. Rheum. Dis. 2011; 70 (5): 747–754.

19. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T., Wulfraat N., Horneff G., Brih R., McCann L., Kasapcopur O., Rutkowska-Sak L., Schneider R., Berkun Y., Calvo I., Erguven M., Goffin L., Hofer M., Kallinich T., Oliveira S.K., Uziel Y., Viola S., Nistala K., Wouters C., Cimaz R., Ferrandiz M.A., Flato B., Gamir M.L., Kone-Paut I., Grom A., Magnusson B., Ozen S., Sztajnbock F., Lheritier K., Abrams K., Kim D., Martini A., Lovell D.J. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J. Med. 2012; 367 (25): 2396–2406.

20. Beukelman T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. F1000prime Rep. 2014; 6: 21.

21. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M., Suhler E., Clarke G., Smith S., Robinson M., Kim J., Barron K.S. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 53 (1): 18–23.

22. Quartier P., Baptiste A., Despret V., Allain-Launay E., Koné-Paut I., Belot A., Kodjikian L., Monnet D., Weber M., Elie C., Bodaghi B. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Ann. Rheum. Dis. 2017 Dec. 23. pii: annrheumdis-2017-212089.

23. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis (SYCAMORE trial). N. Engl. J. Med. 2017; 376 (17): 1637–1646.

24. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 1: 6–10.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-61-69
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-61-69>

Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова, И.В. Плотникова, А.В. Сморгон, Б.Н. Дамбаев,
 Е.В. Якимова, С.Н. Криволапов

ОСЛОЖНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, РФ



Выполнены 209 процедур РЧА пациентам с аритмиями в возрасте от 0 до 7 лет. Проведен анализ осложнений. Все случаи так называемых «больших» осложнений ассоциированы с РЧА левосторонних локализаций субстрата аритмии и представлены повреждением митрального клапана (МК) у 3 пациентов (1,4%). У 14,4% пациентов отмечались «малые» осложнения,

Контактная информация:

Свинцова Лилия Ивановна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, Томский НИМЦ
 Адрес: Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111 а
 Тел.: (3822) 55-82-39, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru
 Статья поступила 15.03.18, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Svintsova Liliya Ivanovna – MD., leading researcher of Pediatric Cardiology Department, Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center
 Address: Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a
 Tel.: (3822) 55-82-39, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru
 Received on Mar. 15, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.