

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1,2}, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, А.М. Чомахидзе¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, Н.И. Тайбулатов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 14.08.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

В детской ревматологии до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о сроках назначения генно-инженерных биологических препаратов пациентам с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено наблюдательное сравнительное исследование. Участники были разделены на 2 группы: основную (n = 98) — с ранним артритом длительностью менее 2 лет; сравнения (n = 99) — с поздним артритом длительностью более 2 лет. Все дети получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела 2 раза/нед подкожно. Оценка эффективности терапии проводили в течение 3 лет с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}), критериев ремиссии С. Wallace и индекса JADAS71. **Результаты:** всего в исследование были включены 197 пациентов с ЮИА. Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 зарегистрировано у 97/97/91 и 98/96/88%, спустя 1 год — у 100/100/99 и 99/94/92% больных ранним и поздним артритом, соответственно. Эффективность этанерцепта по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 была выше при раннем, чем при позднем артрите в течение 2 лет наблюдения. **Заключение:** этанерцепт более эффективен при раннем, чем при позднем ЮИА без системных проявлений.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, ранний артрит, поздний артрит, этанерцепт.

(Для цитирования: 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 А.Н., Ломакина О.Л. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1388)

T.M. Bzarova¹, E.I. Alexeeva^{1,2}, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1,2}, A.M. Chomakhidze¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, N.I. Taibulatov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept Therapy in Patients with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: An issue related to the terms of assignment of genetically engineered biological agents to patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) still remains debatable in pediatric rheumatology. **Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of etanercept therapy in early and late JIA without systemic manifestations. **Methods:** An observational comparative study. The participants were divided into 2 groups. Patients of the treatment group (n = 98) — with early arthritis (lasting less than 2 years), and patients of the control group (n = 99) — with late arthritis (lasting more than 2 years). All children received etanercept in a dose of 0.4 mg/kg body weight 2 times per week subcutaneously. The efficacy of the therapy was evaluated for 3 years using the criteria of the American College of Rheumatology (ACR_{pedi}), remission criteria by C. Wallace and JADAS71 index. **Results:** Total number of patients with JIA under the study is 197. After 6 months, the improvement according to the ACR_{pedi} criteria 30/50/70 was recorded in 97/97/91% and 98/96/88%, and after 1 year — in 100/100/99% and 99/94/92% of patients with early and late arthritis, respectively. The efficacy of etanercept according to criteria by C. Wallace and JADAS71 index in early arthritis was higher than in late arthritis within 2 years of observation. **Conclusion:** Etanercept is more effective in early JIA than in late JIA without systemic manifestations.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, early arthritis, late arthritis, etanercept.

(For citation: Bzarova T. M., Alexeeva E. I., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Sleptsova T. V., Fetisova A. N., Taibulatov N. I. Evaluation of Efficacy and Safety of Etanercept Therapy in Patients with Early and Late Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 489–496. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1388)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии [1]. Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), ЮИА — это артрит длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [2]. Это одно из самых распространенных и инвалидизирующих аутоиммунных заболеваний опорно-двигательного аппарата детского возраста [3–5].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что удельный вес различных звеньев патогенеза синовита в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом [6], а на поздних стадиях доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых лежит образование клона генотипически измененных синовиоцитов [7]. Отсюда вытекает необходимость применения противоревматических препаратов, действие которых направлено, главным образом, на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, на ранних стадиях процесса — до формирования паннуса, практически рефрактерного к медикаментозным воздействиям [8]. Ориентировочно на образование паннуса требуется несколько месяцев [9]. Этот своеобразный латентный период между дебютом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала базисной терапии [10].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR, включая активное хроническое поли- или олигоарткулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
- получение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии невключения в исследование:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли

повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя;

- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению использованных препаратов;
- застойная сердечная недостаточность;
- иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода):

- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;
- отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения (первичная неэффективность);
- нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии (вторичная неэффективность);
- длительная стойкая ремиссия (более 2 лет) при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов;
- парциальная неэффективность (обострение увеита при ремиссии суставного синдрома);
- отказ родителей от участия;
- организационные проблемы.

Условия проведения

Исследование проведено в период с декабря 2009 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва).

Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментально-го медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей с ЮИА [11].

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по рекомендациям, утвержденным в Российской Федерации.

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

- ◆ Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}):
 - общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья;
 - глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
 - функциональная способность по вопроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire);
 - число суставов с активным артритом;
 - число суставов с нарушением функции;

- показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивного белка (СРБ).

АКР_{педи} 30/50/70 означает как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением [11].

- ◆ Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace (2011):
 - отсутствие суставов с активным артритом;
 - отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомагии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения СОЭ и СРБ;
 - отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
 - длительность утренней скованности менее 15 мин [11].
- ◆ Индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе):
 - число суставов с активным артритом;
 - глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ (где 0 — нет активности, 10 — максимальная активность; баллы);
 - оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 100 мм ВАШ (где 0 — очень хорошее, 10 — очень плохое; баллы);
 - СОЭ.

Значение СОЭ < 20 мм/ч считали равным 0, > 120 — приравнивали к 120. Показатель СОЭ рассчитывали по формуле:

$$(\text{СОЭ} - 20) / 10.$$

Шкала СОЭ соответствовала 0–10. Индекс JADAS71 был рассчитан как простая линейная сумма баллов 4 показателей (0–101) [11].

Целевым показателем лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии. Эффективность лечения оценивали у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 мес, 1 год, далее — 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ) — любых неблагоприятных изменений в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ считывали по формуле:

$$\text{Число НЯ} / \text{пациенто-год} \times 100 = \text{Число НЯ на 100 пациенто-лет.}$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Обработку данных производили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (95% доверительного интервала, ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение групп выполнено с использованием критериев Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных показателей и критерия χ^2 — для качественных. Сравнение групп по «выживаемости» терапии выполнено по критериям Гехана–Вилкоксона, Кокса–Ментела, логранговому тесту (log-rank).

Помимо стандартных статистических методов для коррекции различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет индекса соответствия производили при помощи логистической регрессии. Для анализа по методу подбора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из группы сравнения, имевший аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществляли на основе алгоритма greedy matching, реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, из них 137 (70%) девочек и 60 (30%) мальчиков в возрасте от 11 мес до 18 лет, медиана возраста — 8 (5; 13) лет. Пациентов включали в исследование последовательно.

В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены на основную группу (98 детей с ранним артритом — длительность болезни менее 2 лет) и группу сравнения (99 детей с поздним артритом — длительность болезни более 2 лет). Средний возраст больных составил 6,2 (4,5) и 10,1 (3,9) года, средняя

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом

| Показатель | Основная группа, ранний артрит (n = 98) | Группа сравнения, поздний артрит (n = 99) | p |
|--|---|---|-------|
| Девочки, абс. (%) | 67 (68%) | 70 (70,7%) | 0,758 |
| Возраст на момент включения в исследование, годы, Ме (95% CI) | 4,1 (5,3; 7,1) | 9,9 (9,4; 10,9) | 0,097 |
| Возраст дебюта заболевания, годы, Ме (95% CI) | 3,0 (4,2; 6,0) | 3,0 (3,6; 5,0) | 0,508 |
| Длительность болезни на момент включения в исследование, годы, Ме (95% CI) | 1,0 (1,0; 1,2) | 5,0 (5,3; 6,4) | 0,001 |

Примечание (здесь и в табл. 2). Ме — медиана, 95% CI — 95% доверительный интервал.

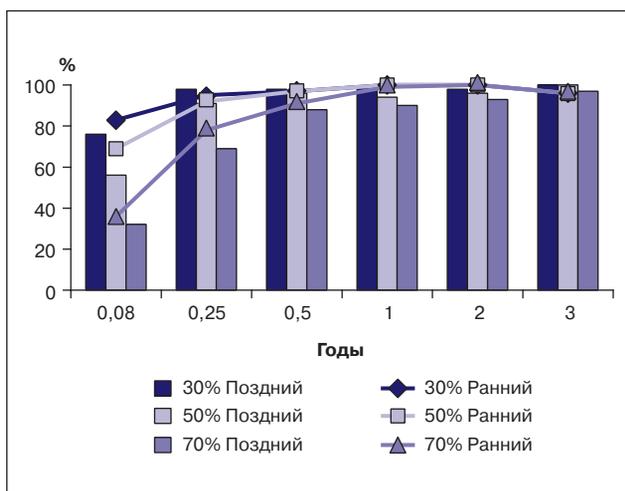
Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом

| Показатель, Ме (95% CI) | Основная группа, ранний артрит (n = 98) | Группа сравнения, поздний артрит (n = 99) | p |
|---|---|---|-------|
| Число болезненных суставов, абс. | 3,0 (4,3; 7,2) | 5,0 (7,7; 12,1) | 0,006 |
| Число припухших суставов, абс. | 4,0 (4,6; 7,3) | 5,0 (7,0; 10,6) | 0,010 |
| Число суставов с ограничением функции, абс. | 3,5 (4,8; 7,9) | 6,0 (8,7; 13,1) | 0,001 |
| Число суставов с активным артритом, абс. | 4,0 (4,8; 7,8) | 6,0 (8,6; 13,1) | 0,001 |
| Длительность утренней скованности, мин | 40,0 (43,3; 73,0) | 30,0 (42,8; 72,3) | 0,958 |
| СОЭ, мм/ч (норма 2–15) | 20,0 (22,3; 30,5) | 23,0 (23,3; 32,2) | 0,717 |
| СРБ, мг/л (норма 0–5) | 5,3 (11,0; 22,8) | 5,8 (13,5; 27,4) | 0,691 |
| Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ, баллы | 65,0 (60,2; 67,7) | 60,0 (56,6; 65,3) | 0,405 |
| Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ, баллы | 70,0 (65,5; 73,3) | 65,0 (60,6; 68,5) | 0,087 |
| Оценка функциональной способности с помощью вопросника SNAQ, баллы | 1,2 (1,0; 1,4) | 1,3 (1,2; 1,5) | 0,309 |

длительность болезни — 1,1 (0,6) и 5,8 (2,9) года у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно (табл. 1).

У 86 (88%) и 85 (86%) больных обеих групп диагностированы олиго- и полиартикулярный варианты ЮИА; у 12 (12%) и 14 (14%) — энтезитный артрит. До начала исследования у большинства пациентов суставной синдром носил полиартикулярный характер: число суставов с активным артритом составило 4,0 (4,8; 7,8) и 6,0 (8,6; 13,1) у пациентов основной и группы сравнения, соответственно (табл. 2). Наряду с высокой клинической активностью болезни у всех пациентов наблюдали повышение значений лабораторных показателей — СОЭ и СРБ (см. табл. 2). Активный суставной синдром у пациентов обеих групп сопровождался функциональной недостаточностью разной степени выраженности.

Рис. 1. Улучшение по критериям АКР_{педи} у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся этанерцептом



Учитывая распространенность суставного синдрома и функциональную недостаточность, пациенты или их родители оценивали самочувствие и состояние здоровья по ВАШ как плохое. Оценка активности болезни по ВАШ врачом свидетельствовала о ее высокой степени (см. табл. 2). Статистически значимых различий между группами по этим показателям установлено не было.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Этанерцепт назначали по стандартной схеме: 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг) в виде подкожных инъекций 2 раза/нед с интервалами 3–4 сут между введениями. Во время всего исследования дозу корректировали в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

Всем детям проведено не менее 24 инъекций этанерцепта. В течение 3 мес наблюдали 98 и 99, 6 мес — 86 и 90, 1 года — 74 и 72, 2 лет — 50 и 53, 3 лет — 24 и 30 пациентов из сравниваемых групп, соответственно. Средняя длительность наблюдения составила 1,2 (1,0; 1,5) и 3 (2,5; 3,5) года, минимальная — 3 мес, максимальная — 4,5 года.

Из исследования были исключены 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно; 3 пациента основной группы не достигли точки «6 мес», 12 и 15 больных основной группы и группы сравнения — точки «1 год», 25 и 32 — точки «2 года», 37 и 64 — точки «3 года».

Основные результаты исследования

Оценка эффективности лечения этанерцептом по критериям АКР_{педи}

Через 6 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано у 97/97/91 и 98/96/88%; через 1 год — у 100/100/99 и 99/94/92%; через 2 года — у 100/100/100 и 98/96/93% больных ранним и поздним артритом, соответственно (рис. 1).

Оценка эффективности лечения этанерцептом по критериям С. Wallace

По целевому показателю лечения «стадия неактивной болезни/ремиссия» этанерцепт был эффективнее при раннем ЮИА, чем при позднем, в течение первых 2 лет наблюдения. Так, по критериям С. Wallace через 6 мес стадию неактивной болезни/ремиссию у пациентов с ранним артритом констатировали чаще (33/84, 39%), чем у больных поздним ЮИА (19/89, 21%; $p = 0,011$). Через 1 год стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) ($p = 0,009$); через 2 года — у 36/48 (75%) и 22/50 (44%) ($p = 0,003$); спустя 3 года — у 16/22 (73%) и 19/30 (63%) больных с ранним и поздним артритом ($p = 0,490$; рис. 2).

Оценка эффективности терапии этанерцептом по индексу JADAS71

Через 1 мес активность болезни по индексу JADAS71 снизилась с 20,7 (18,7; 22,7) до 10,1 (8,2; 12,1) в основной группе ($p < 0,001$) и с 24,7 (22,0; 27,5) до 12,4 (10,4; 14,5) в группе сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с ранним артритом активность болезни через 1 мес лечения была ниже, чем у больных с поздним ЮИА ($p = 0,041$; рис. 3). Через 3 мес индекс JADAS71 продолжал снижаться и достиг значений 5,2 (3,7; 6,7) в основной группе (в сравнении с исходным значением; $p < 0,001$) и 5,9 (4,4; 7,4) — в группе сравнения ($p < 0,001$). Различий между группами в этой временной точке обнаружено не было ($p = 0,084$). Через 6 мес активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом была ниже, чем у больных с длительно текущим заболеванием, но эта разница не была значимой [2,8 (1,8; 3,8) и 4,2 (2,8; 5,5); $p < 0,0001$] в основной и группе сравнения, соответственно ($p = 0,079$). В последующем активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом оставалась более низкой, чем у больных с поздним артритом: 1,4 (0,8; 2,0) и 3,5 (2,0; 5,0) через 9 мес ($p = 0,003$); 1,2 (0,8; 1,7) и 3,7 (2,2; 5,3) через 1 год ($p = 0,020$), соответственно. Статистически значимые различия между группами сохранялись в течение 2,5 лет наблюдения ($p = 0,011$; см. рис. 3).

Фоновая терапия у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

До включения в исследование НПВП получали 60/98 (61%) и 61/99 (61%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно ($p = 0,956$). Через 1 мес НПВП отменили 76/98 (78%) и 75/99 (75%), через 3 мес — 90/98 (92%) и 89/99 (90%) больным основной и группы сравнения, соответственно. Через 6 мес НПВП получали 2/86 (2,3%) и 4/90 (4,4%) пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

До начала лечения преднизолон *per os* в дозе 0,5 (0,3; 0,8) мг/кг в сут получали 1/98 (1%) и 9/99 (9%) пациентов основной и группы сравнения, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов выполняли 32/98 (33%) и 51/99 (52%), пульс-терапию метилпреднизолоном проводили 3/98 (3%) и 2/99 (2%) пациентам, соответственно. Через 1 год преднизолон *per os* был отменен 4/9 (44%) больным поздним артритом; 1 (100%) пациенту и 4/9 (44%) больным обеих групп доза

Рис. 2. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом

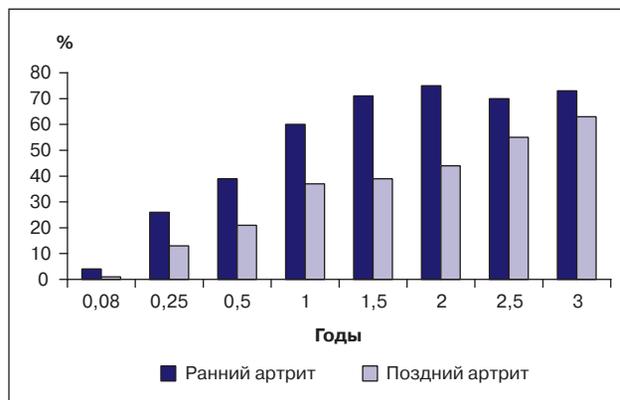
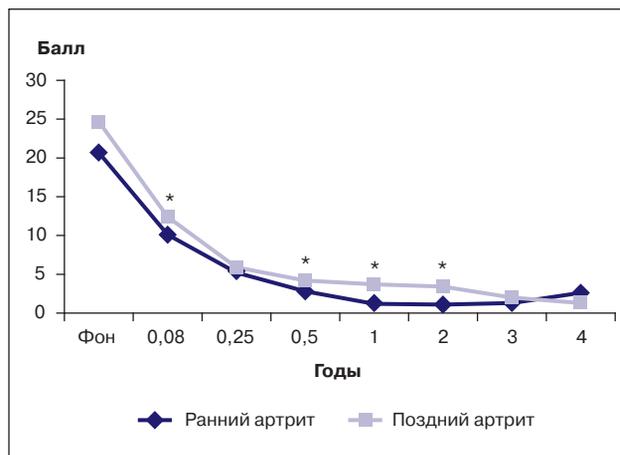


Рис. 3. Динамика активности болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом



Примечание. * — $p < 0,05$.

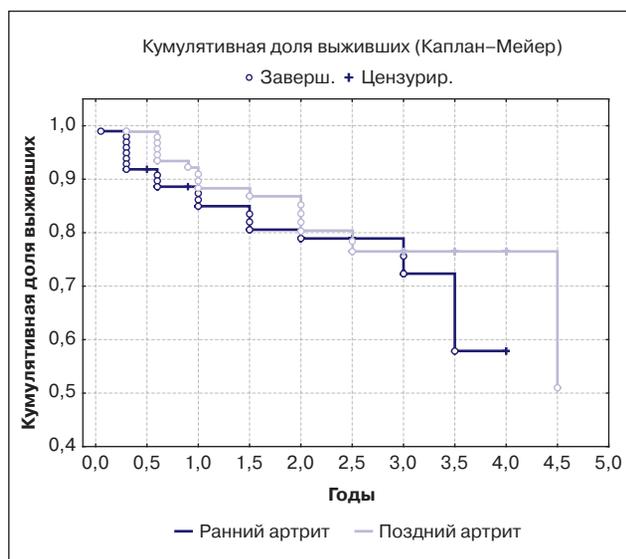
преднизолона снижена. За весь период наблюдения внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и пульс-терапию метилпреднизолоном не проводили ни одному ребенку.

«Выживаемость» терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Кумулятивный эффект «выживаемости» лечения этанерцептом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим: 91 и 98% — через 6 мес, 84 и 87% — через 1 год, 77 и 79% — через 2 года, 67 и 74% — через 3 года (рис. 4). На протяжении всего срока наблюдения (максимально — в течение 4,5 лет) этанерцепт был отменен 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентам основной группы и группы сравнения. В течение первых 6 мес из исследования выбыли 10/98 (10%) и 6/99 (6%), в течение первого года — 13/98 (13%) и 10/99 (10%), в течение второго года наблюдения — 4/98 (4%) и 5/99 (5%) больных ранним и поздним артритом.

Основные причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним артритом включали НЯ (8%) и парциальную

Рис. 4. Кривая «выживаемости» терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений (критерий Гехана–Вилкоксона, $p = 0,352$; критерий Кокса–Ментела, $p = 0,363$; log-rank, $p = 0,368$)



неэффективность (5%), у больных поздним ЮИА — вторичную неэффективность (7%) препарата (табл. 3).

Нежелательные явления

Частота развития НЯ в условиях терапии этанерцептом у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима: 37,4 и 36,3 на 100 пациенто-лет, соответственно. У подавляющего большинства больных (92 и 98% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не стали основанием для прекращения лечения.

Инъекционные реакции отмечались чаще у пациентов с ранним (6/98; 6%), чем с поздним ЮИА (2/99; 2%). Частота инъекционных реакций в сравниваемых группах составила 3,6 и 1,0 на 100 пациенто-лет ($p < 0,05$).

В исследовании регистрировали все инфекционные заболевания, включая острые и нетяжелые инфекции. Большинство НЯ инфекционной природы были легкой степени тяжести. Частота инфекционных НЯ составила 27,8 и 30,6 на 100 пациенто-лет у больных ран-

ним и поздним артритом, соответственно. Инфекции ЛОР-органов перенесли 30/98 (31%) и 42/99 (42%) детей основной группы и группы сравнения. Острую пневмонию чаще регистрировали у пациентов с ранним ЮИА (частота 4,7 и 1,6 на 100 пациенто-лет), острый бронхит — у больных поздним артритом (частота 0,6 и 3,1 на 100 пациенто-лет).

Восприимчивость детей к туберкулезной инфекции в обеих группах не различалась. Вираз туберкулиновых проб был отмечен у 3/98 (3%) пациентов с ранним ЮИА и 1/99 (3%) с поздней формой болезни (1,8 и 1,6 на 100 пациенто-лет). Развитие очагового туберкулеза отмечено у 1 пациента с ранним артритом, лечившегося этанерцептом в течение 3 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, в большинстве исследований у взрослых больных ревматоидным артритом так же, как и в нашем исследовании, показана более высокая эффективность генно-инженерных биологических препаратов при раннем артрите.

В российском исследовании РЕМАРКА (Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите) у больных с ранним ревматоидным артритом частота ремиссии была выше (35,7%), а потребность в генно-инженерных биологических препаратах — ниже (28%), чем у больных с большей длительностью болезни (46,4 и 56%, соответственно). Был сделан вывод о том, что ранняя агрессивная терапия является перспективным подходом в отношении индукции ремиссии у пациентов с активным ревматоидным артритом [6].

По данным российского регистра АРБИТР (регистр биологической терапии) проведена сравнительная оценка эффективности инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним ревматоидным артритом. Через 14 нед частота достижения ремиссий при позднем ревматоидном артрите составила 14,3%, а при ранней форме заболевания она была значительно выше (33,3%). Такое же соотношение сохранялось и к 22-й нед — 16 и 33,3%, соответственно. К концу периода наблюдения эти различия нивелировались. Таким образом, более выраженный эффект инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите был отмечен только в течение 22 нед лечения [12–14].

Таблица 3. Причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

| Причина отмены | Основная группа, ранний артрит (n = 98) | Группа сравнения, поздний артрит (n = 99) |
|---|---|---|
| Всего | 21 (21%) | 18 (18%) |
| Первичная неэффективность* | 3 (3%) | 3 (3%) |
| Вторичная неэффективность** | 0 | 7 (7%) |
| Длительная стойкая ремиссия заболевания | 2 (2%) | 0 |
| Нежелательные явления | 8 (8%) | 2 (2%) |
| Парциальная неэффективность*** | 5 (5%) | 3 (3%) |
| Организационные вопросы | 2 (2%) | 3 (3%) |
| Отказ родителей | 1 (1%) | 0 |

Примечание. * — отсутствие 30% улучшения в течение 3 мес лечения; ** — нарастание активности заболевания после достижения стадии неактивной болезни/ремиссии; *** — рецидивирование увеита при ремиссии суставного синдрома.

У детей не проводили рандомизированные клинические исследования эффективности генно-инженерных биологических препаратов при раннем и позднем артрите. Раннее начало интенсивной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α изучали всего в 2 исследованиях у детей с полиартикулярным ЮИА. Tynjala и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании ACUTE-JIA сравнивали эффективность терапии инфликсимабом с метотрексатом, монотерапии метотрексатом, лечения метотрексатом с сульфасалазином и гидроксихлорохином (комбинация БМАРП); C Wallace и соавт. — генно-инженерные биологические препараты, метотрексат, комбинацию БМАРП и глюкокортикоидов. По результатам обоих исследований лучший ответ на терапию был зарегистрирован у пациентов, в схему лечения которых были включены инфликсимаб и этанерцепт на более ранних сроках заболевания [15, 16].

C. Wallace и соавт. с мая 2007 по октябрь 2010 г. было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование влияния 2 видов интенсивной терапии у 85 детей в возрасте от 2 до 16 лет, страдающих полиартикулярным ЮИА продолжительностью менее 12 мес. Пациентам первой группы вводили подкожно метотрексат в дозе 0,5 мг/кг еженедельно (максимум 40 мг), этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг еженедельно (максимум 50 мг) и преднизолон в дозе 0,5 мг/кг ежедневно (максимум 60 мг) с постепенным снижением дозы в период с 0-й по 17-ю нед. Больные второй группы получали метотрексат в той же дозе, что и пациенты первой группы, плацебо (этанерцепт) и плацебо (преднизолон). Целевой точкой терапии являлось достижение стадии неактивной болезни через 6 и 12 мес. Результаты исследования показали, что через 6 мес стадия неактивной болезни была достигнута у 17/42 (40%) пациентов 1-й и 10/43 (23%) 2-й группы ($\chi^2 = 2,91$; $p = 0,088$). Через 12 мес клиническая ремиссия была достигнута у 9 и 3 пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно ($p = 0,053$). Значимой разницы между группами достигнуто не было. Также было показано, что вероятность достижения стадии неактивной болезни увеличивалась в 1,324 раза каждый месяц в группе более раннего начала лечения [16]. Среднее время перехода заболевания в неактивную стадию, опубликованное в литературе, составляет 13 мес [17, 18].

Ранее в нашем центре было проведено исследование эффективности терапии инфликсимабом при раннем и позднем ЮИА. Также были отмечены выраженные различия на первом году лечения: через 6 мес по критериям АКР_{педи} 30/50/70 улучшение было зарегистрировано у 100/100/87 и 71/59/33% больных ранним и поздним артритом, соответственно; стадия неактивной болезни и ремиссия — у 65/111 (59%) и 30/83 (36%) пациентов обеих групп. Через 1 год оценка эффективности терапии инфликсимабом показала, что 30/50/70% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 100/100/93 и 100/90/66% пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия развивались чаще у пациентов с ранним ЮИА, но разница была не достоверна [57/105 (54%) и 26/62 (42%) больных ранним и поздним артритом] [19].

В исследовании C. Wallace и соавт. не ставились задачи оценить эффективность этанерцепта при раннем

и позднем ЮИА, но была проанализирована эффективность раннего назначения агрессивной терапии метотрексатом, этанерцептом и преднизолоном [16]. Полученные результаты демонстрируют целесообразность ранней агрессивной терапии ЮИА. Показано, что чем раньше после дебюта заболевания приступить к лечению, тем больше шансов достичь стадии неактивной болезни [16].

В нашем исследовании через 6 мес терапии этанерцептом стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям C. Wallace у пациентов с ранним артритом (33/84; 39%) констатирована значимо чаще, чем у больных поздним ЮИА [19/89 (21%); $p = 0,0113$]. Через 1 год достоверная разница между группами сохранялась, стадия неактивной болезни/ремиссия зарегистрирована у 42/70 (60%) и 25/67 (37%) больных ранним и поздним артритом, соответственно ($p = 0,0092$). Сравнивать результаты нашей работы и исследования C. Wallace и соавт. сложно. Дизайн исследования зарубежных коллег предусматривает назначение преднизолона в дозе 0,5 мг/кг в сут, что не позволяет сделать вывод об истинной эффективности этанерцепта на ранней стадии болезни.

Результаты недавнего исследования ACUTE были схожи с нашими данными [15]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании ACUTE продолжительностью 54 нед сравнивали эффективность 3 режимов лечения у детей с ЮИА: метотрексата, метотрексата с инфликсимабом, метотрексата с сульфасалазином и гидроксихлорохином [15]. Средняя продолжительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, составила 1,9 мес. Через 6 мес стадия неактивной болезни была достигнута у 60% пациентов, получавших метотрексат в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами, у 30% — комбинацию иммунодепрессантов и у 5% — метотрексат. Дизайн протокола и выборка пациентов в обоих исследованиях отличались, но результаты свидетельствовали в пользу начала интенсивной терапии на ранней стадии болезни.

Недавно опубликованные разъяснения Американской коллегии ревматологов содержат некоторую информацию о том, как и когда надо начинать лечение ЮИА [11]. Тем не менее до настоящего времени остается до конца не ясным, на каком этапе заболевания и в какой комбинации следует инициировать терапию для обеспечения оптимальных результатов. В настоящее время рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования по применению генно-инженерных биологических препаратов у детей с ранним дебютом ЮИА, в которых группой сравнения были бы пациенты с поздним артритом, не проводились.

В настоящем исследовании показано, что лечение этанерцептом более эффективно при раннем артритом. Из этого можно сделать вывод, что на раннем этапе заболевания имеется «окно возможности», в котором применение интенсивной терапии способно оказывать глубокий долгосрочный терапевтический эффект [4, 8, 20].

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение этанерцептом больных ЮИА без системных проявлений более эффективно при раннем, чем при позднем артрите. Эффективность этанерцепта по критериям стадии неактивной болезни С. Уоллеса оказалась значимо выше при раннем, чем при позднем артрите в течение

2 лет наблюдения. Полученные результаты позволяют утверждать, что лечение больных ЮИА без системных проявлений должно быть начато сразу после верификации диагноза, а коррекция терапии и назначение генно-инженерных биологических препаратов — через 3 мес в случае неэффективности иммунодепрессантов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor, Novartis.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harris J.G., Kessler E.A., Verbsky J.W. Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (4): 337–346.
- Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classifications of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Brewer E.J., Bass J., Baum J., Cassidy J.T., Fink C., Jacobs J. et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 1977; 20 (Suppl.): 195–199.
- Petty R.E., Southwood T.R., Baum J., Bhattay E., Glass D.N., Manners P. et al. Revision of the proposed criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1991–1994.
- Woo P., Wedderburn L.R. Juvenile chronic arthritis. *Lancet.* 1998; 351: 969–973.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Н.В. Демидова, Гринева Г.И., Новикова Д.С. и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 2: 117–125.
- Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 22–29.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis [editorial]. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1771–1774.
- Moreland L.W., Bridges S.L., Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am. J. Med.* 2001; 111: 498–500.
- Mottonen T., Hannonen P., Korpela M., Nissila M., Kautiainen H., Ilonen J. et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination–disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 894–898.
- Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J. 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.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). *Терапевтический архив.* 2009; 8: 1–5.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. Инфликсимаб в российской клинической практике. *Современная ревматология.* 2012; 3: 37–44.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикеид) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. *Терапевтический архив.* 2003; 5: 9–12.
- Tynjala P., Vahasolo P., Tarkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicenter randomized open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (9): 1605–1612.
- Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J., Hashkes P.J., O'Neil K.M., Zeff A.S., Szer I.S., Ringold S., Brunner H.I., Schanberg L.E., Sundel R.P., Milojevic D., Punaro M.G., Chira P., Gottlieb B.S., Higgins G.C., Ilowite N.T., Kimura Y., Hamilton S., Johnson A., Huang B., Lovell D.J. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 2012–2021.
- Albers H.M., Brinkman D.M., Kamphuis S.S., van Suijlekom-Smit L.W., van Rossum M.A., Hoppenreijns E.P. et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62: 204–212.
- Wallace C.A., Huang B., Bandeira M., Ravelli A., Giannini E.H. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3554–3562.
- Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Лисицин А.О., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чомахидзе А.М., Григорьева А.А., Ломакина О.Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (3): 30–42.
- O'Dell J.R. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? [editorial]. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 283–285.