

М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Н. Лихачёва, Т.С. Лихачёва, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 09.02.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Этанерцепт — биологический препарат, наиболее часто используемый у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Результаты его применения продемонстрированы в многоцентровых и национальных исследованиях. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с несистемными вариантами ЮИА, определить предикторы достижения ремиссии и факторы риска развития обострений. **Методы.** В ретроспективном когортном исследовании проанализированы результаты лечения (ремиссия, обострения, нежелательные явления) этанерцептом у детей с несистемными формами ЮИА. Минимальный период отслеживания исходов исследования — 6 мес. **Результаты.** Период ремиссии в течение 6–36 мес наступил у 77/131 (58,8%), обострения развились у 18/129 (14,0%) больных. Предикторами достижения ремиссии были возраст дебюта ЮИА < 8 лет [относительный риск (ОР) 2,05; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–3,23], возраст назначения этанерцепта ≤ 10 лет (ОР 1,7; 95% ДИ 1,22–2,38), время болезни до назначения этанерцепта < 2,5 лет (ОР 2,4; 95% ДИ 1,4–4,4), наличие антигена HLA-B27 (ОР 2,15; 95% ДИ 0,98–4,75; $p = 0,06$). Риск обострений был выше у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА (ОР 2,7; 95% ДИ 0,9–8,2; $p = 0,08$), тогда как использование метотрексата в терапии снижало риск обострений (ОР 0,32; 95% ДИ 0,1–1,15; $p = 0,05$). Этанерцепт по причине первичной (улучшение по критериям АКР_{педи} через 3 мес терапии < 30%) или вторичной (потеря ранее достигнутого ≥ 30% улучшения) неэффективности был отменен у 14/152 (9,2%) больных, увеит *de novo* развился у 8/152 (5,3%) пациентов, реакции в месте инъекции — у 6/152 (4,0%). **Заключение.** Терапия, включающая этанерцепт, с большей вероятностью индуцирует ремиссию у пациентов младшего возраста при дебюте ЮИА в возрасте до 8 лет и длительности анамнеза менее 2,5 лет. Высокий риск обострений отмечен у пациентов с полиартикулярным ЮИА, низкий — у получавших в составе комбинированной терапии метотрексат.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, ремиссия, обострения, факторы риска.

(Для цитирования: 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. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной природы, длительностью более 6 нед, развивающееся в возрасте до 16 лет [1]. Метотрексат является «золотым стандартом» терапии пациентов с несистемными вариантами ЮИА при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с олигоартикулярным субтипом ЮИА,

а также терапией первой линии у пациентов с полиартикулярным субтипом [2]. При отсутствии эффекта от терапии метотрексатом либо при его непереносимости пациентам с ЮИА назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2]. Так, у пациентов с несистемными вариантами ЮИА при отсутствии увеита наиболее часто применяется этанерцепт [3] — растворимый рецептор к фактору некроза опухоли α , один из наиболее значимых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ЮИА [4]. Этанерцепт — хоро-

шо изученный с точки зрения эффективности и безопасности ГИБП, применяемый в терапии ЮИА [5], — используется в клинической практике с 2000 г., а общемировое число пролеченных им пациентов превышает 150 тыс., из них более 50 тыс. — дети [6]. Причинами такой приверженности являются высокая эффективность препарата, хороший профиль его безопасности, а также наилучшие фармакоэкономические показатели применения в сравнении с другими ГИБП [5, 7, 8].

В России препарат стал доступным для практических врачей в 2010 г. Региональные популяционные особенности, уровень детской ревматологической службы в регионах или государстве, доступность квалифицированной помощи и целого ряда лекарственных препаратов являются факторами, модифицирующими не только течение болезни, но и влияющими на исходы [9]. Так, например, отсутствие в России пролонгированных ГКС для внутрисуставного введения, а также низкая приверженность детских ревматологов к этому методу лечения приводят к более раннему и частому назначению метотрексата пациентам с олигоартикулярным вариантом ЮИА, чем в странах Западной Европы и Северной Америки, где внутрисуставные инъекции стероидных гормонов являются первой линией терапии таких пациентов [2, 10]. Одним из факторов низкой эффективности метотрексата является наличие у больных ЮИА белка человеческого лейкоцитарного антигена В27 (Human Leukocyte Antigens, HLA-B27) [11]. Известно, что этот антиген ассоциирован с субтипами ЮИА у азиатских народов, а также у коренных народов Севера России [12, 13]. Недостаточная эффективность метотрексата у таких больных требует назначения ГИБП, а именно блокаторов фактора некроза опухоли α , чаще, чем при классических олиго- и полиартикулярных вариантах ЮИА [11, 14]. Высокая частота

встречаемости антигена HLA-B27 может быть фактором, уменьшающим долю пациентов с увеитом среди больных ЮИА в некоторых регионах, что также влияет на выбор лекарственных препаратов и определяет исходы заболевания [15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с несистемными вариантами ЮИА, а также определить предикторы достижения ремиссии и факторы риска обострения болезни.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 года до 17 лет с несистемными вариантами ЮИА;
- впервые назначенная терапия этанерцептом;
- наличие информации об исходах ЮИА (ремиссия, обострение).

Диагностические критерии

Диагноз ЮИА устанавливали по записям в историях болезни. К числу несистемных вариантов ЮИА относили распространяющийся и персистирующий олигоартикулярный варианты, негативный и позитивный по ревматоидному фактору (РФ) полиартикулярные варианты, псориатический артрит; артрит, связанный с энтезитом, и недифференцированный артрит. Олигоартикулярный вариант ЮИА устанавливался при наличии < 5 активных суставов, полиартикулярный — при наличии \geq 5 активных суставов до начала терапии этанерцептом.

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Maria N. Likhacheva, Tatyana S. Likhacheva, Margaruta F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Etanercept Treatment Results in Children with Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Remission, Recrudescence, and Adverse Events. Retrospective Cohort Study

Background. Etanercept is a biological drug most commonly used in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The results of its use are showed in local studies. **Objective.** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of the use of etanercept in children with non-systemic JIA, to determine the predictors of remission and the risk factors for the development of exacerbations. **Methods.** In a retrospective cohort study, the results of etanercept treatment (remission, exacerbations, adverse events) in children with non-systemic JIA were analyzed. The minimum follow-up period was 6 months. **Results.** The period of remission within 6–36 months occurred in 77/131 (58.8%), exacerbations developed in 18/129 (14.0%) patients. Predictors of achieving remission were the age of JIA onset < 8 years [relative risk (RR) 2.05; 95% confidence interval (CI) 1.27–3.23], the age of prescribing etanercept \leq 10 years (RR 1.7, 95% CI 1.22–2.38), the time of the disease prior to etanercept prescription < 2.5 years (RR 2.4, 95% CI 1.4–4.4), the presence of HLA-B27 antigen (RR 2.15, 95% CI 0.98–4.75; $p = 0.06$). The risk of exacerbations was higher in children with polyarticular JIA (RR 2.7, 95% CI 0.9–8.2; $p = 0.08$), whereas methotrexate therapy reduced the risk of exacerbations (RR 0.32, 95% CI 0.1–1.15; $p = 0.05$). Etanercept was discontinued due to primary (improvement by the ACR_{pedi} criteria after 3 months of therapy <30%) or secondary (loss of previously achieved \geq 30% improvement) failure in 14/152 (9.2%) patients; de novo uveitis developed in 8/152 (5.3%) patients; reactions at the injection site — in 6/152 (4.0%) patients. **Conclusion.** Therapy involving etanercept is more likely to induce remission in younger patients with JIA onset at the age of 8 years and a history of less than 2.5 years. A high risk of exacerbations was noted in patients with polyarticular JIA, and low one — in those receiving methotrexate as a part of combined therapy. **Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, etanercept, remission, exacerbations, risk factors.

(For citation: Kostik Mikhail M., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Likhacheva Maria N., Likhacheva Tatyana S., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. Etanercept Treatment Results in Children with Non-Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Remission, Recrudescence, and Adverse Events. Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 138–147. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880)

Условия проведения

Изучали истории болезни больных с несистемными вариантами ЮИА, у которых терапия этанерцептом была инициирована в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург). Период учета данных — с июля 2010 по апрель 2017 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценка эффективности (достижение ремиссии и развитие обострений) и безопасности (возникновение нежелательных явлений) этанерцепта.

Дополнительные исходы исследования: предикторы достижения ремиссии и развития обострений.

Методы регистрации исходов

Источником информации для определения исходов исследования и значений показателей, потенциальных предикторов этих исходов, были истории болезни пациентов.

Наступление ремиссии устанавливали согласно критериям С. Wallace (2004) [16]:

- отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, ВАШ); длительность утренней скованности < 15 мин.

Обострение устанавливали по наличию как минимум 30% ухудшения согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) [17]. Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, возникшее у больного после введения этанерцепта. В числе нежелательных явлений рассматривали первичную неэффективность, которую устанавливали при невозможности достижения 30% улучшения по критериям АКР_{педи} через 3 мес терапии, и вторичную неэффективность при потере достигнутого ранее как минимум 30% улучшения по критериям АКР_{педи}.

Для оценки эффективности лечения учитывали динамику числа активных суставов, числа болезненных суставов, числа припухших суставов, числа суставов с ограниченной функцией, общей оценки врачом активности артрита, общей оценки родителем/законным опекуном/пациентом активности заболевания с использованием ВАШ, где «0» означает отсутствие активности артрита/заболевания, а «100» — ее максимальную степень выраженности. Родитель/законный представитель давал оценку в том случае, если пациент в силу возраста либо состояния здоровья не мог этого сделать самостоятельно. Из числа лабораторных тестов оценивались результаты СОЭ и концентрации СРБ. Для комплексной оценки активности ЮИА использовался индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), рассчитываемый с использованием значений общей оценки врачом активности артрита, общей оценки состояния здоровья ребенка родителем/законным опекуном/пациентом (по ВАШ), числа активных суставов (оценка 71 сустава), нормализованного СОЭ, которое рассчитывается по формуле:

$$(\text{СОЭ}-20)/10,$$

при этом СОЭ > 120 приравнивалось к 10, < 20 — к нулю [18].

Значения всех перечисленных выше показателей относились к периоду непосредственно перед первым

назначением этанерцепта, затем — к периоду с 6-месячным интервалом (± 1 мес). У отдельных пациентов данные о состоянии здоровья и проводимом лечении отсутствовали по причине продолжения терапии по месту жительства, переходе ребенка во взрослую сеть, смене региона проживания или стационара наблюдения.

Этическая экспертиза

Экспертиза протокола исследования этическим комитетом не проводилась. Пациенты и их законные представители при госпитализации подписывали информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью (информация получена из историй болезни). Все данные о пациентах были анонимизированы.

Статистический анализ

Анализ полученных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей — с помощью критерия Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (F-распределение) в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5. Для сравнения количественных переменных двух зависимых (до-после) групп использовали тест Вилкоксона, для категориальных переменных — тест МакНемара. Для сравнения количественных переменных трех и более зависимых групп использовали тест Фридмана.

Способность качественных переменных дискриминировать группы с разной эффективностью лечения (достижение ремиссии — да/нет, возникновение обострения — да/нет) изучали путем вычисления специфичности и чувствительности. Для количественных переменных определяли пороговое значение, используя ROC-анализ (определение отрезных значений при помощи AUC-теста; Area under the curve — площадь под кривой). В качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно (вычисления выполнены с использованием программы MedCalc). С учетом определенного порогового значения формировали новые качественные переменные, где «0» — значение признака ниже порогового, «1» — на уровне порогового и выше.

Анализ выживаемости с достижением статуса ремиссии или обострения как интересующих событий проводился при помощи кривых Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью теста log-rank. Независимые предикторы достижения ремиссии и развития обострений устанавливали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса путем включения в анализ качественных показателей, связанных с анализируемым исходом болезни, по данным однофакторного анализа. Прогностическую ценность показателей описывали величиной относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с/без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Характеристика пациентов с несистемными вариантами ЮИА ($n = 152$), данные которых были включены в исследование, приведена в табл. 1. Пациенты были пред-

Таблица 1. Характеристика пациентов с несистемными вариантами ЮИА, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients with non-systemic JIA included in the study

| Показатели | Значения |
|---|-----------------|
| Девочки, абс. (%) | 101 (66,4) |
| Возраст дебюта ЮИА, лет | 4,8 (2,3; 8,5) |
| Предрасполагающий фактор, абс. (%) | |
| • травма сустава | 16 (10,5) |
| • инфекционное заболевание | 34 (22,5) |
| Возраст начала терапии этанерцептом, лет | 9,6 (5,9; 13,7) |
| • время от дебюта ЮИА, лет | 2,4 (1,2; 5,7) |
| Субтипы ЮИА по МКБ-10, абс. (%) | |
| • M08.0 ЮРА (РФ-) | 91 (59,9) |
| • M08.0 ЮРА (РФ+) | 6 (3,9) |
| • M08.1 ЮАС | 15 (9,9) |
| • M08.3 ЮХА | 15 (9,9) |
| • M08.4 ЮИА, пауциартикулярный вариант | 5 (3,3) |
| • M08.8 Другие ЮА | 13 (8,6) |
| • M08.9 ЮА, неклассифицируемый | 1 (0,7) |
| • M09.0 ЮА с псориазом | 6 (3,9) |
| Варианты течения ЮИА, абс. (%) | |
| • олигоартикулярный | 67 (44,1) |
| • полиартикулярный | 85 (55,9) |
| Антинуклеарный фактор (+), абс. (%) | 40/136 (29,4) |
| HLA-B27 (+), абс. (%) | 23/82 (28,0) |
| Терапия (на момент назначения этанерцепта), абс. (%) | |
| • НПВП | 27/143 (18,9) |
| • глюкокортикостероиды | 70/144 (48,6) |
| • сульфасалазин (монотерапия) | 5/144 (3,5) |
| • метотрексат | 138/144 (95,8) |
| • комбинированная терапия* | 32/144 (22,2) |
| Применение ГИБП (до назначения этанерцепта), абс. (%) | 20/152 (13,2) |
| • инфликсимаб | 4 (2,6) |
| • абатацепт | 8 (5,2) |
| • адалимумаб | 5 (3,3) |
| • тоцилизумаб | 3 (1,9) |

Примечание. * — комбинация метотрексата с сульфасалазином, циклоспорином, лефлуномидом или гидроксихлорохином. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит, ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, ЮА — ювенильный артрит, ЮХА — ювенильный хронический артрит, РФ — ревматоидный фактор, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.
Note. * — combination of methotrexate with sulfasalazine, cyclosporine, leflunomide or hydroxychloroquine. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ЮРА — juvenile rheumatoid arthritis, ЮАС — juvenile ankylosing spondylitis, ЮА — juvenile arthritis, ЮХА — chronic juvenile polyarthritis, РФ — rheumatoid factor, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug, ГИБП — genetically engineered biological drug.

ставлены преимущественной группой РФ-негативного полиартрита, с большим объемом сопутствующей ГКС-терапии на момент инициации терапии этанерцептом. В подавляющем большинстве случаев пациенты не имели опыта предшествующего лечения ГИБП.

Основные результаты исследования Эффективность терапии

На фоне терапии, включавшей этанерцепт (0,8 мг/кг подкожно 1 раз/нед), продолжительностью 6 мес и более (max 60 мес), медиана 24 мес (12; 30), хотя бы однократно ремиссия была достигнута у 77/131 (58,8%), при этом доля пациентов, достигших ремиссии, увеличивалась соответственно длительности терапии (табл. 2). Развитие обострения (хотя бы один эпизод в течение периода отслеживания) было установлено у 18/129 (14,0%).

Нежелательные явления

За время наблюдения (6–60 мес) этанерцепт отменяли в связи с развитием первичной или вторичной неэффективности у 14 (9,2%) из 152 больных, вслед-

ствие развития увеита *de novo* — у 8 (5,2%); еще у 1 (0,7%) пациента отмена этанерцепта была связана с развитием экзантемы, у 5 (5,3%) — по другим причинам (невозможность обеспечения препаратом по месту жительства или при переходе во взрослую сеть, нежелание родителей/пациента продолжать терапию). Других серьезных нежелательных явлений, включая тяжелые инфекционные заболевания, требовавших госпитализации, не зафиксировано.

Дополнительные результаты исследования Предикторы достижения ремиссии ЮИА

Установлено, что пациенты, достигшие ремиссии, имели меньший возраст дебюта ЮИА и возраст назначения этанерцепта (табл. 3).

Основными предикторами достижения ремиссии (данные однофакторного анализа) были возраст дебюта ЮИА < 8 лет (ОР 2,05; 95% ДИ 1,27–3,23; $p < 0,001$), возраст назначения этанерцепта ≤ 10 лет (ОР 1,7; 95% ДИ 1,22–2,38; $p < 0,001$), время до назначения этанерцепта $\leq 2,4$ года (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,03; $p = 0,007$) (табл. 4).

Таблица 2. Динамика показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии, включавшей этанерцепт
Table 2. Dynamics of juvenile idiopathic arthritis activity indices during therapy including etanercept

| Показатели | Исходно (n = 152) | M6 (n = 58) | M12 (n = 52) | M18 (n = 35) | M24 (n = 32) | M30 (n = 16) | M36 (n = 19) | M42 (n = 7) | M48 (n = 11) | M54 (n = 5) | M60 (n = 3) | p* |
|--|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| ЧБС, абс. | 2,0 (0; 5) | 0 (0; 1) | 0 (0; 1) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0,5) | 0 (0; 1) | 0 (0; 1) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0,005 |
| ЧПС, абс. | 3 (1; 11) | 1 (0; 3) | 0 (0; 1) | 0 (0; 1) | 0 (0; 0,5) | 0 (0; 2,5) | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | 0 (0; 1) | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | 0,016 |
| ЧСОФ, абс. | 3 (1; 9) | 0 (0; 1) | 0 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | 0 (0; 3) | 0 (0; 2) | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | 0,012 |
| ЧАС, абс. | 7 (2; 14) | 2 (0; 4) | 1 (0; 5) | 0 (0; 2) | 0 (0; 2) | 0 (0; 3,5) | 0 (0; 1) | 0 (0; 4) | 0 (0; 2) | 0 (0; 2) | 0 (0; 2) | 0,006 |
| СОЭ, мм/ч | 8 (3; 15) | 3 (2; 7) | 2 (2; 7) | 2 (2; 8) | 2 (2; 10) | 2 (2; 5) | 5 (2; 7) | 5 (2; 9) | 2 (2; 7) | 2 (2; 6) | 2 (2; 8) | 0,001 |
| СРБ, мг/л | 1,7 (0,8; 4,4) | 0,6 (0,2; 1,4) | 0,6 (0,2; 1,9) | 0,5 (0,2; 2,2) | 0,9 (0,2; 2,2) | 0,3 (0,2; 1,3) | 0,4 (0,2; 1,0) | 0,4 (0,2; 1,1) | 0,3 (0,2; 0,5) | 0,5 (0,2; 0,8) | 0,6 (0,2; 1,5) | 0,002 |
| Активность болезни (оценка врача по ВАШ), мм | 40 (30; 58) | 20 (0; 28) | 10 (0; 24) | 0 (0; 20) | 0 (0; 10) | 0 (0; 18) | 0 (0; 10) | 0 (0; 10) | 0 (0; 30) | 0 (0; 0) | 0 (0; 40) | 0,001 |
| Активность болезни (оценка родителем по ВАШ), мм | 47 (35; 65) | 24 (0; 34) | 22 (0; 32) | 0 (0; 25) | 0 (0; 12) | 10 (0; 29) | 0 (0; 20) | 0 (0; 10) | 0 (0; 10) | 0 (0; 10) | 0 (0; 10) | 0,001 |
| JADAS71, баллы | 15,8 (9,6; 25,7) | 6,4 (1,2; 9,0) | 5,5 (0,0; 8,8) | 0,0 (0,0; 6,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,02 |
| ФК, абс. (%) | | | | | | | | | | | | |
| • I | 24 (17) | 38 (66) | 33 (65) | 29 (83) | 26 (81) | 13 (81) | 14 (74) | 5 (71) | 6 (55) | 4 (80) | 2 (67) | 0,001 |
| • II | 104 (76) | 20 (34) | 18 (36) | 6 (17) | 6 (19) | 3 (19) | 5 (26) | 1 (14) | 5 (45) | 1 (20) | 1 (33) | |
| • III | 9 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Ремиссия, абс. (%) | 0 | 9 (16) | 18 (35) | 19 (54) | 19 (59) | 8 (50) | 13 (68) | 4 (57) | 6 (55) | 4 (80) | 1 (33) | 0,001 |

Примечание. * — значение *p* рассчитано методом Фридмана для данных, относящихся к первым 24 мес после инициации терапии этанерцептом (*n* = 32). M6–M60 — периоды контроля результатов лечения (мес). ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ЧСОФ — число суставов с ограниченной функцией, ЧАС — число активных суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, JADAS (Juvenile arthritis disease activity score) — индекс активности ювенильного идиопатического артрита, ФК — функциональный класс.

Note. * — the value of *p* is calculated by the Friedman method for data relating to the first 24 months after the initiation of etanercept therapy (*n* = 32). M6–M60 — control periods of treatment outcomes (months), ЧБС — tender joint count, ЧПС — swollen joint count, ЧСОФ — restricted joint count, ЧАС — active joint count, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ВАШ — visual analogue scale, JADAS — juvenile arthritis disease activity score, ФК — functional class.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов* в зависимости от достижения ремиссии при терапии, включавшей этанерцепт
Table 3. Comparative characteristics of patients* depending on the achievement of remission with therapy involving etanercept

| Показатели | Наступление ремиссии | | p |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| | Да (n = 77) | Нет (n = 54) | |
| Девочки, абс. (%) | 52 (67) | 33 (61) | 0,450 |
| Возраст дебюта ЮИА, лет | 3,9 (2,3; 7,1) | 6,5 (2,6; 11,8) | 0,015 |
| Возраст назначения этанерцепта, лет | 8,0 (4,4; 11,5) | 11,9 (8,2; 15,3) | 0,001 |
| Время до назначения этанерцепта, лет | 1,9 (1,1; 5,3) | 3,4 (1,3; 5,3) | 0,124 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 7,0 (5,6; 8,7) | 6,6 (5,7; 8,4) | 0,742 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 327 (279; 375) | 312 (250; 352) | 0,167 |
| Гемоглобин, г/л | 124 (117; 132) | 125 (116; 134) | 0,742 |
| СОЭ, мм/ч | 8 (3; 14) | 10 (6; 17) | 0,241 |
| СРБ, мг/л | 2,1 (0,8; 6,3) | 1,7 (0,9; 3,3) | 0,423 |
| ЧБС, абс. | 2 (0; 5) | 2,0 (0; 8) | 0,438 |
| ЧПС, абс. | 4 (1; 13) | 4 (2; 11) | 0,840 |
| ЧСОФ, абс. | 3 (1; 9) | 3 (1; 12) | 0,739 |
| ЧАС, абс. | 5 (2; 14) | 7 (3; 16) | 0,455 |
| ВАШ (оценка врача), мм | 46 (32; 58) | 38 (30; 58) | 0,312 |
| ВАШ (оценка родителем), мм | 48 (35; 65) | 47 (35; 65) | 0,659 |
| JADAS71, баллы | 15,7 (9,6; 26,4) | 17,8 (10,0; 27,8) | 0,514 |
| ФК, абс. (%) | | | |
| • I | 14 (20) | 6 (13) | 0,339 |
| • II | 51 (72) | 40 (83) | (df = 2) |
| • III | 6 (9) | 2 (4) | |
| Полиартрит, абс. (%) | 39/70 (56) | 31/61 (62) | 0,575 |
| РФ (+), абс. (%) | 2/71 (3) | 4/52 (8) | 0,215 |
| АНФ (+), абс. (%) | 23/70 (33) | 12/49 (25) | 0,324 |
| HLA-B27 (+), абс. (%) | 12/40 (30) | 8/32 (25) | 0,638 |
| ГКС, абс. (%) | 41/76 (54) | 24/53 (45) | 0,333 |
| Метотрексат, абс. (%) | 54/67 (81) | 38/47 (81) | 0,973 |

Примечание. * — непосредственно на момент инициации терапии. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ЧСОФ — число суставов с ограниченной функцией, ЧАС — число активных суставов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) — шкала активности ЮИА, РФ — ревматоидный фактор, АНФ — антинуклеарный фактор, ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. * — immediately at the time of therapy initiation. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ЧБС — tender joint count, ЧПС — swollen joint count, ЧСОФ — restricted joint count, ЧАС — active joint count, ВАШ — visual analogue scale, JADAS — juvenile arthritis disease activity score, РФ — rheumatoid factor, АНФ — antinuclear factor, ГКС — glucocorticosteroids.

Таблица 4. Предикторы достижения ремиссии (данные многофакторного анализа)
Table 4. Predictors for achieving remission (multivariate analysis data)

| Показатели | ОР | 95% ДИ | p |
|---|------|--------------|-------|
| Возраст дебюта < 8 лет | 2,02 | (0,88; 4,62) | 0,095 |
| Возраст назначения этанерцепта \leq 10 лет | 0,83 | (0,42; 1,64) | 0,591 |
| Время до назначения этанерцепта \leq 2,4 года | 2,43 | (1,37; 4,31) | 0,002 |

Примечание. Модель рассчитана на 131 пациента; выбывшие из анализа пациенты по основным характеристикам ювенильного идиопатического артрита, указанным в табл. 1 ($p < 0,05$), не отличались от включенных в анализ.

Note. The model is designed for 131 patients; patients withdrawn from the analysis by the main characteristics of juvenile idiopathic arthritis indicated in Table 1 ($p < 0.05$) did not differ from those included in the analysis.

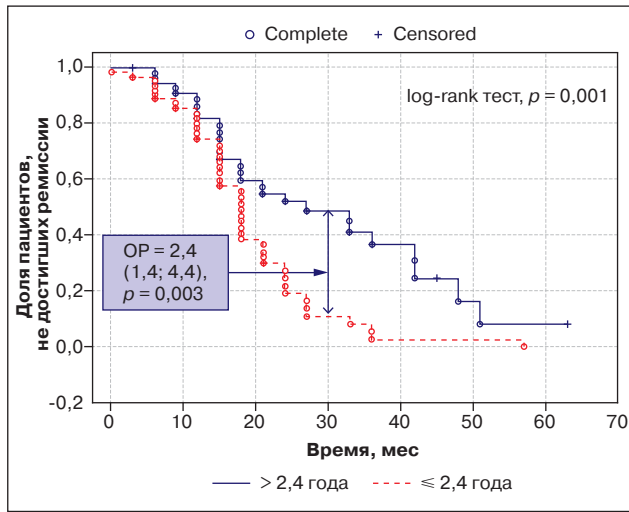
Наиболее значимыми параметрами, ассоциированными с возможностью достижения ремиссии, были время до назначения этанерцепта \leq 2,4 года (рис. 1), а также наличие антигена HLA-B27 (ОР 1,85; 95% ДИ 0,9–3,8; $p = 0,095$).

Предикторы развития обострения ЮИА

При анализе причин развития первого эпизода обострения у пациентов, достигших медикаментозной ремиссии, не было выявлено статистически значимых различий

Рис. 1. Кумулятивная вероятность достижения ремиссии в зависимости от сроков назначения этанерцепта (кривые Каплана–Мейера)

Fig. 1. Cumulative probability of achieving remission, depending on the time of etanercept prescription (Kaplan–Meier curves)



в исходных (на момент назначения этанерцепта) показателях активности ЮИА. Полиартикулярный вариант ЮИА повышал риски развития обострений (ОР 2,7; 95% ДИ 0,9–8,2; $p = 0,078$), тогда как наличие метотрексата в качестве сопутствующей терапии снижало риск обострений (ОР 0,32; 95% ДИ 0,1–1,15; $p = 0,049$) (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании показана высокая эффективность и долгосрочная безопасность этанерцепта. Определены предикторы достижения ремиссии: возраст дебюта ЮИА < 8 лет, возраст назначения этанерцепта < 10 лет, назна-

чение этанерцепта в первые 2,4 года от дебюта ЮИА, наличие антигена HLA-B27 и факторы риска обострений — полиартикулярный вариант ЮИА и отсутствие метотрексата в качестве сопутствующей терапии у пациентов с ЮИА, получавших терапию этанерцептом (продемонстрирована роль метотрексата в уменьшении риска обострений).

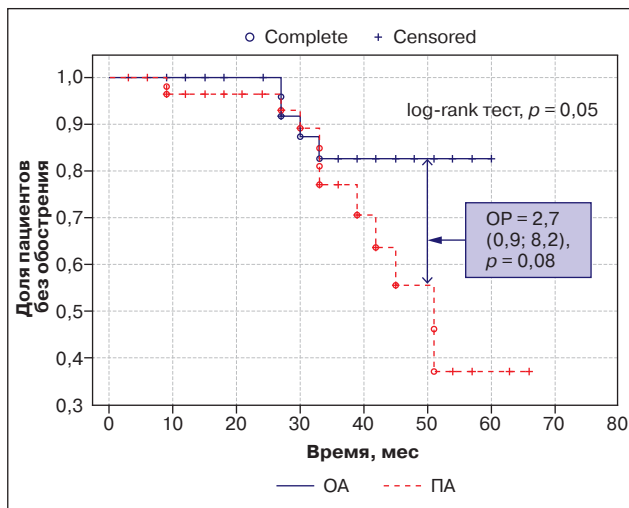
Обсуждение основного результата исследования

Несмотря на изученность результатов лечения больных ЮИА с использованием этанерцепта, интерес исследователей к этому препарату сохраняется, что подтверждается стабильным числом публикаций в международной литературе каждый год. Так, в 2007 г. было опубликовано 23 статьи, а спустя 10 лет, в 2017 г., — 22 статьи в рецензируемых иностранных журналах в сети PubMed (ключевые слова: etanercept, JIA) [19]. Помимо крупных многолетних многоцентровых исследований, направленных на изучение отдаленной эффективности и безопасности [20, 21], ежегодно детские ревматологи разных стран публикуют данные как локальных регистров, так и регистров, охватывающих пациентов целого государства [6, 22]. Интерес ревматологов к результатам, полученным из реальной клинической практики, связан с тем, что в большие многоцентровые клинические исследования включаются далеко не все пациенты. Проблема несоответствия тяжести пациентов, включенных в клинические испытания, и тех, кто получает лечение в реальной клинической практике, не нова. Многие исследователи поднимают вопрос, насколько результаты «рафинированных» клинических испытаний могут быть безболезненно экстраполированы в реальную клиническую практику [23].

С момента первого исследования, опубликованного D. Lovell и соавт. в 2000 г. [5], существенно изменились подходы к применению этанерцепта у пациентов с ЮИА. Так, по данным немецкого регистра ViKer, за 12 лет наблюдения этанерцепт для лечения ЮИА стали применять значительно раньше (в 2000 г. — через 4,5 года, а в 2012 г. — уже через 2 года от дебюта заболевания),

Рис. 2. Кумулятивная вероятность развития обострений у детей в зависимости от субтипа ювенильного идиопатического артрита (кривые Каплана–Мейера)

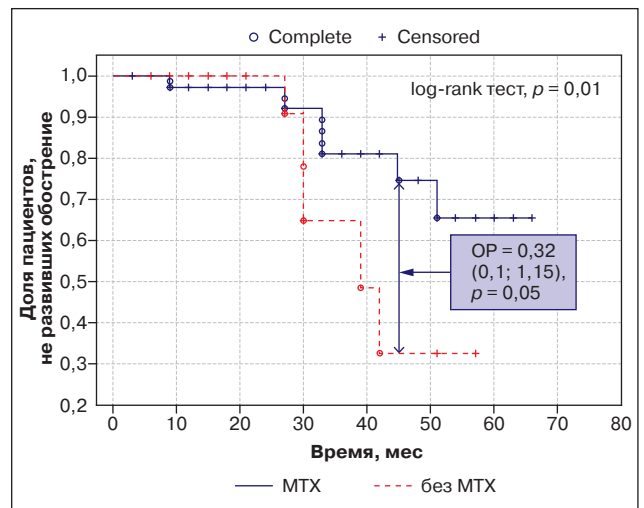
Fig. 2. Cumulative probability of developing exacerbations in children, depending on the subtype of juvenile idiopathic arthritis (Kaplan–Meier curves)



Примечание. OA — олигоартрикулярный артрит, ПА — полиартрикулярный артрит.
Note. OA — oligoarticular arthritis, PA — polyarticular arthritis.

Рис. 3. Кумулятивная вероятность развития обострений у детей в зависимости от использования в терапии метотрексата (кривые Каплана–Мейера)

Fig. 3. Cumulative probability of developing exacerbations in children, depending on the use of methotrexate in therapy (Kaplan–Meier curves)



Примечание. MTX — метотрексат.
Note. MTX — methotrexate.

что привело к значительному увеличению доли пациентов, достигших 70% улучшения по критериям АКР (с 41% в 2000 г. до 51% в 2012), а также достигших ремиссии (с 20 до 43% соответственно). При этом более раннее назначение этанерцепта и более высокий процент успешного лечения был ассоциирован с меньшими объемами сопутствующей терапии (ГКС, метотрексат) [24]. При ретроспективной оценке 173 пациентов с ЮИА, получавших терапию этанерцептом в реальной клинической практике, вероятность достижения ремиссии составила 24; 46 и 57% через 6, 12 и 24 мес соответственно. Основными критериями достижения ремиссии были отсутствие артрита лучезапястного сустава и возраст дебюта ЮИА < 3,6 года [25]. В нашем исследовании доля пациентов, достигших ремиссии через 6 и 12 мес, была меньше и составила 15,5 и 35,2%, но через 24 мес была уже сопоставимой (59,3%). В рандомизированном клиническом испытании CLIPPER темпы достижения неактивного заболевания через 96 нед отличались в меньшую сторону от данных, полученных в реальной практике: 33,3% для распространяющегося олигоартрита, 21,1% для артрита, связанного с энтезитом, 24,1% для псориатического артрита [21]. В этом и ряде других исследований [4, 21] показано постепенное увеличение доли пациентов, достигших ремиссии по мере увеличения сроков терапии.

Среди факторов, влияющих на эффективность терапии в виде достижения ремиссии, наиболее значимыми являются меньший промежуток между назначением этанерцепта (менее 2 лет), недельная доза не менее 0,8 мг/кг, менее высокая активность ЮИА, сопутствующая терапия метотрексатом, мужской пол [26]. В нашем исследовании также установлено, что промежуток времени менее 2,4 года от дебюта ЮИА до назначения этанерцепта повышал вероятность достижения ремиссии. В другом российском исследовании показано, что этанерцепт был более эффективен при раннем ЮИА (продолжительностью менее 2 лет) [27]. Было установлено, что предикторами высокого ответа на этанерцепт являлись персистирующий олигоартикулярный вариант ЮИА, меньшее число применяемых болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов, меньшее число активных суставов, низкий уровень СРБ в сыворотке крови перед назначением этанерцепта, тогда как полиартикулярный и энтезитассоциированный варианты ЮИА, а также большая длительность заболевания до назначения этанерцепта были маркерами менее удовлетворительного ответа на препарат [28]. В немецком регистре ViKey показано, что основными предикторами 70% ответа по критериям АКР_{педи} к 6-му мес терапии были более ранний возраст начала терапии, меньшая продолжительность ЮИА, несистемные формы ЮИА, низкие оценки активности ЮИА и отсутствие сопутствующей ГКС-терапии [29]. Вопрос о необходимости комбинирования терапии этанерцептом и метотрексатом неоднократно поднимался разными авторами. По данным немецкого регистра ViKey, комбинированная терапия этанерцептом и метотрексатом повышает эффективность терапии: так, доля детей, достигших 30% улучшения по АКР_{педи}, составила 81%, а достигших 70% ответа — 62% среди получавших этанерцепт и метотрексат в сравнении с детьми, получавшими монотерапию этанерцептом, у которых отмечено улучшение в 70 и 45% случаев. Наличие комбинированной терапии метотрексатом повышало вероятность достижения 70% ответа в 2,1 (95% ДИ 1,2–3,5) раза [30]. В российском исследовании показано, что монотерапия этанерцептом сопоставима по эффективности с комбинированной терапией этанерцептом и метотрексатом,

обладает лучшим профилем безопасности, но меньшей выживаемостью терапии [31].

О необходимости сочетанной терапии этанерцептом и метотрексатом свидетельствуют факты, что именно такая комбинация уменьшает риски случаев увеита и воспалительных заболеваний кишечника *de novo* по сравнению с монотерапией метотрексатом [32, 33]. В исследовании I. Foeldvari и соавт. было показано, что этанерцепт не имеет отношения к случаям развития увеита *de novo*, которые сопоставимы с развитием увеита на фоне терапии метотрексатом [32]. В нашем исследовании метотрексат понижал риски обострения у пациентов, исходно достигших ремиссии, что согласуется с данными других авторов [30, 34]. Отмена этанерцепта в нашем исследовании была зафиксирована у 18,4% пациентов, преимущественно из-за первичной или вторичной неэффективности, а также вследствие развития увеита *de novo*. В итальянском исследовании [25] основной причиной отмены этанерцепта был дебют увеита *de novo* либо рецидивирующее течение увеита на фоне этанерцепта в 10,2% случаев (по нашим данным — 9,2%). Остальные причины отмены этанерцепта в итальянском исследовании — инфекционные заболевания (6,6%), реакции в месте инъекции (4,4%) и др. [25]. У 19 пациентов отмечено развитие воспалительного заболевания кишечника, у 2 — развитие злокачественного новообразования; в одном случае зафиксирован летальный исход от фульминантного стрептококкового сепсиса. В нашем исследовании не было случаев тяжелых инфекций, требовавших госпитализации в стационар либо назначения внутривенной антибактериальной терапии.

Ограничения исследования

Авторы понимают, что отбор пациентов для назначения этанерцепта отчасти носил субъективный характер (мнение лечащего врача), что вкупе с особенностями сопутствующей терапии могло отразиться на финальных результатах исследования. Результаты исследования могут быть применены к другим российским пациентам с ЮИА, учитывая схожесть полученных результатов как в предыдущих исследованиях, выполненных в РФ, так и международных. В числе недостатков исследования необходимо указать использование для описания выборки оценки исходов и их предикторов данных, полученных из вторичных источников информации (медицинские карты, истории болезни детей), которые не всегда содержат полную информацию, полученную в необходимые сроки и у всех больных. Отсутствие необходимых данных было связано со сменой места проживания/наблюдения, переходом во взрослую сеть наблюдения за больными ревматологического профиля, отказом от терапии. Каким образом «пропущенные» данные или разброс в сроках оценки имеющихся сведений могли повлиять на оценку исходов исследования, однозначно определить невозможно. Следует, однако, заметить, что «выбывшие» пациенты по основным характеристикам (субтип ЮИА, текущая активность и продолжительность болезни, пол) не отличались от группы пациентов, результаты обследования которых были включены в многофакторную модель предикторов. Период наблюдения был приемлемым для оценки эффективности (достижения ремиссии), однако мы понимаем, что даже пятилетний период наблюдения является недостаточным для оценки не только отдаленной эффективности, но, что более важно, — отдаленной безопасности (онкологические риски, влияние на репродуктивный потенциал и следующее поколение). Кроме того, в исследовании не было контрольной группы, что

не позволяет однозначно отнести эффект терапии к действию этанерцепта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этанерцепт способен более эффективно индуцировать ремиссию у пациентов в возрасте до 10 лет с продолжительностью заболевания менее 2,4 лет, а также у носителей HLA-B27 антигена. Наиболее стабильный эффект отмечается у пациентов с олигоартрикулярным вариантом ЮИА, а также у получавших комбинированную терапию с метотрексатом. В ходе исследования не выявлено случаев тяжелых инфекций, требовавших госпитализации в стационар либо назначения внутривенной антибактериальной терапии. Данные об эффективности и безопасности, полученные в нашем исследовании, аналогичны сведениям других источников.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Пфайзер.

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Pfizer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — гонорары за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Roche, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

И. А. Чикова <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>

М. Н. Лихачёва <http://orcid.org/0000-0002-0579-3025>

Т. С. Лихачёва <http://orcid.org/0000-0002-0953-5453>

Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

Е. В. Гайдар <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
3. Horneff G, Klein A, Klotsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
4. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
5. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794–2804. doi: 10.1002/art.24777.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/Nejm200003163421103.
7. Luca NJ, Burnett HF, Ungar WJ, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment with biologic agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1803–1811. doi: 10.1002/acr.22903.
8. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1–222. doi: 10.3310/hta20340.
9. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И., и др. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» (по материалам доклада на заседании Президиума РАМН, 17 января 2007 г.) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6. — № 1 — С. 6–8. [Baranov AA, Nasonov EL, Alexeeva EI, et al. State of the specialized rheumatologic assistance for the children and adults in the Russian Federation. The project of the federal purpose oriented program «Rheumatic diseases in 2008–2012» (based on the report delivered at the presidium session of the RAMN, January 17, 2017). *Current Pediatrics*. 2007;6(1):6–8. (In Russ.)]
10. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):714–718.
11. Zuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2015;53(3):125–130. doi: 10.5114/reum.2015.53133.
12. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, et al. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):931–935.
13. Эрдес Ш., Гусева И.А., Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И. Спондилоартропатии и субтипы HLA-B27 в некоторых популяциях северной России // *Терапевтический архив*. — 1997. — Т. 69. — № 5 — С. 41–43. [Erdes SH, Guseva IA, Krylov MYU, Benevolenskaya LI. Spondyloarthropatii i subtipy HLA-B27 v nekotorykh populyatsiyakh severnoi Rossii. *Ter Arkh*. 1997;69(5):41–43. (In Russ.)]
14. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: a state of the art review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(10):1008–1015. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.014.
15. Berntson L, Damgard M, Andersson-Gare B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2055–2061.
16. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
17. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1202–1209. doi: 10.1002/art.1780400703.
18. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658–666. doi: 10.1002/art.24516.
19. PubMed [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine [cited 2018 Mar 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=etanercept%2C+JIA%2C+2017>.
20. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1114–1122. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203046.
21. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritides, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(4):816–824. doi: 10.3899/jrheum.150430.

22. Minden K, Niewerth M, Zink A, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1407–1415. doi: 10.1093/rheumatology/kes019.

23. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?». *Lancet*. 2005; 365(9453):82–93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.

24. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, et al. A38: twelve years' experience with etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: how it has changed practice — the German Biologics JIA Registry (BiKeR). *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(S3):S58. doi: 10.1002/art.38454.

25. Solari N, Palmisani E, Consolaro A, et al. Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2013;40(2): 192–200. doi: 10.3899/jrheum.120842.

26. 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. doi: 10.1093/rheumatology/keq292. Erratum in *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):814.

27. Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2015. — 48 с. [Bzarova TM. *Inhibitory factors of necrosis of tumor alpha in the treatment of juvenile idiopathic arthritis*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 48 p. (In Russ).]

28. Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.

29. 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. doi: 10.1093/rheumatology/ket490.

30. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519–525. doi: 10.1136/ard.2007.087593.

31. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 652–660. [Bzarova TM, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Evaluation of efficacy and safety of etanercept and etanercept + methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current pediatrics*. 2015;14(6):652–660. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1473.

32. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1529–1535. doi: 10.1002/acr.22613.

33. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2160–2165. doi: 10.3899/jrheum.140472.

34. Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67(5):658–666. doi: 10.1002/acr.22477.

Из истории медицины



ТЕОДОР БИЛЬРОТ

В 1867 г. Бильрот опубликовал научный труд, основной целью которого являлось уничтожение остатков ремесленной практики средневековой хирургии и аргументированная необходимость ее коренной реформации. Постепенно реорганизация коснулась всех разделов клинической хирургии — структуры и режима госпиталей и отделений, диагностики, лечения и ухода за больными, принципов корпоративной этики. Именно благодаря Бильроту в качестве правил, неукоснительных к исполнению, были введены поддержание в чистоте хирургического отделения, персонала и больных; обязательное ношение врачами ежедневно сменяемых белых кителей вместо традиционных грязных сюртуков, считавшихся в те времена доказательством состоятельности и опыта хирурга.

В 1874 г. Бильрот, выступая как микробиолог, открыл стрептококки в качестве возбудителя раневой инфекции, а в качестве клинициста внедрил для ее профилактики водонепроницаемую повязку «Бильрот-батист».

Ученый постулировал необходимость патоморфологической диагностики. Как руководитель клиники он настаивал, чтобы каждый умерший пациент подвергался аутопсии с целью установления причины смерти: только так можно проверить правильность установленных прижизненно диагнозов с целью избежать возможных ошибок в схожих случаях и разработать целенаправленные и обоснованные способы лечения. В результате многолетних клинических и экспериментальных наблюдений, а также исследований в области патологии Бильрот, по сути, переработал все разделы хирургии, сделав ее доказательной и научно обоснованной. Он буквально шокировал врачебную публику и обывателей, первым решившись опубликовать отчеты о своих операциях, в том числе неуспешных: «Неудачи нужно признавать немедленно и публично, ошибки нельзя замалчивать. Важнее знать об одной неудачной операции, чем о дюжине удачных. <...> Только слабым духом, хвастливыми болтунами и утомленные жизнью бояться открыто высказаться о совершенных ими ошибках».

Из своего фронтального опыта франко-прусской войны 1870–1871 гг. Бильрот вынес перспективную идею создания училища для медсестер, которое бы готовило ухаживающий персонал в свете высших достижений медицины.

Будучи убежденным христианином, Бильрот категорически отрицал любую

возможность рассмотрения пациента на операционном столе в качестве объекта хирургического эксперимента. Новый оперативный прием получал право на апробацию в клинике только после многократной отработки в анатомическом театре и в эксперименте на животных. Блестяще владея техникой стандартных для того времени операций, он разработал ряд новых вмешательств: резекцию шейного отдела пищевода (1871), ларингэктомию (1872), простатэктомию (1873), обширную резекцию языка (1874), атипичную резекцию печени (1875), дистальную резекцию желудка (1881, 1885), а в 1875 г. провел первую тиреоидэктомию.

Бильрот исследовал наркоз с использованием различных препаратов с целью облегчения состояния пациентов уже с того момента, как только появились первые сведения о возможности общего обезболивания. Ему удалось разработать особую смесь эфира и хлороформа, названную коллегами «наркозом Бильрота». Имя ученого и поныне носят операции уранопластики (Langenbeck–Billroth), при бедренной грыже (Billroth–Bassini), гепатопексии, артропластики коленного сустава, а также классическая операция дистальной резекции желудка в I и II модификациях (Pean–Billroth-I и Ekk–Billroth-II).

Н. Н. Пирогов так охарактеризовал своего венского коллегу: «Бильрот — наш великий ученый и выдающийся ум. Его творчество признано и оценено. Да позволено будет и мне оказаться столь же достойным и высокополезным его единомышленником и преобразователем».

(по материалам сайта <https://volynka.ru/Articles/Text/706>)