

Е.И. Алексеева^{1,2}, Т.М. Дворяковская^{1,2}, К.Б. Исаева¹, Т.В. Слепцова¹, Р.В. Денисова¹, М.А. Солошенко¹, О.Л. Ломакина¹, А.Н. Фетисова¹, М.Г. Рудницкая¹, Д.Д. Ванькова¹, А.А. Альшевская³, А.В. Москалёв³, А.В. Мамутова¹

¹ Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, Новосибирск, Российская Федерация

Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 09.06.2018 г., принята к печати: 26.06.2018 г.

Для назначения генно-инженерных биологических препаратов необходимы сведения о предикторах ответа на терапию. Прогностические факторы ответа на тоцилизумаб у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений практически не изучены. **Цель исследования** — выявить ранние предикторы ответа на терапию тоцилизумабом у больных ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В ретроспективное когортное исследование включали пациентов с ЮИА без системных проявлений, получавших терапию тоцилизумабом в период с июля 2009 по август 2017 г. Оценивали связь исходных демографических, клинических и лабораторных показателей у пациентов с наилучшим (по критерию АКР90) ответом на терапию через год. **Результаты.** В исследование включены 95 (девочки 85%) пациентов, медиана возраста 10,3 (6,0; 13,6) года. За первый год терапии улучшений по критериям АКР30/50/70/90 достигли соответственно 71 (75%), 55 (58%), 38 (40%) и 22 (23%) пациента, стадии неактивной болезни согласно критериям С. Wallace — 22 (23%). При многофакторном анализе предикторами улучшения по критерию АКР90 через год явились снижение в первый месяц терапии сывороточного уровня С-реактивного белка [отношение шансов (ОШ) 1,024; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,007–1,051], снижение в те же сроки активности болезни по визуальной аналоговой шкале по оценке родителя/пациента (ОШ 1,048; 95% ДИ 1,005–1,105), ранний возраст начала заболевания (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,72), персистирующий олигоартрит по ILAR (ОШ 9,9; 95% ДИ 1,5–109,3). За первый год терапии после введения тоцилизумаба у 1 пациента однократно развилась нейтропения, у 3 — лейкопения, у 1 — крапивница. **Заключение.** Вариант ЮИА, возраст дебюта болезни, а также характер течения заболевания в первый месяц лечения тоцилизумабом являются предикторами эффективности терапии в течение года.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, предикторы ответа, генно-инженерный биологический препарат, тоцилизумаб.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Исаева К. Б., Слепцова Т. В., Денисова Р. В., Солошенко М. А., Ломакина О. Л., Фетисова А. Н., Рудницкая М. Г., Ванькова Д. Д., Альшевская А. А., Москалёв А. В., Мамутова А. В. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (3): 207–215. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — гетерогенная группа заболеваний, которая включает формы артрита с неизвестной этиологией длительностью не менее 6 нед, возникшие у пациентов в возрасте до 16 лет. Ввиду

отсутствия патогномичных особенностей диагноз устанавливается при исключении других видов хронических артритов у детей. ЮИА — самое распространенное детское ревматическое заболевание, приводящее к инвалидности в отсутствии адекватного лечения.

Среди тех или иных этнических групп, географических ареалов могут превалировать разные варианты ЮИА [1]. Существуют исследования, описывающие различия в механизмах развития отдельных вариантов болезни. В связи с более углубленным пониманием заболевания научное сообщество ревматологов регулярно пересматривает классификацию ЮИА. В настоящее время наиболее перспективной считается классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR): в зависимости от числа вовлеченных суставов, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, энтезита, системных проявлений, а также псориаза у родственников первой линии различают 7 вариантов ЮИА [1–3].

Основой терапии детей с ЮИА являются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды для внутрисуставного и перорального введения, а также болезньюмодифицирующие противоревматические препараты, в первую очередь метотрексат [4, 5]. В соответствии с международными клиническими рекомендациями, при неэффективности метотрексата в течение 3 мес, а именно сохранении средней или высокой активности заболевания, в терапию добавляют генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) [4, 5]. Длительное время в лечении ЮИА без системных проявлений в первой линии ГИБП использовали ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α — этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб [5–7].

Позже была установлена роль интерлейкина (Interleukin, IL) 6 в развитии не только системного ЮИА [8], но и ЮИА без системных проявлений [9]. В 2009 г. к использованию в детской практике при системном варианте заболевания был одобрен блокатор IL6 тоцилизумаб. В последующем в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании CHERISH была доказана эффективность моноклональных антител к рецептору IL6 при всех вариантах ЮИА: 71% пациентов с ЮИА без системных проявлений за 2 года достигли 70% улучшения, а 58% — 90% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов для детей (АКР_{педи}; American College of Rheumatology, ACR) [9]. С 2013 г. ILAR включила в клинические рекомендации использование тоцилизумаба как ГИБП первой линии при назначении пациентам с ЮИА без системных проявлений [4].

За время использования ГИБП результаты все большего числа исследований свидетельствуют о том, что различный ответ на терапию обусловлен разными вариантами ЮИА [2]. В связи с этим в научном сообществе возрастает интерес к изучению предикторов ответа на ГИБП, что может способствовать более персонализированному подходу в лечении пациентов с ЮИА. В научных работах изучаются демографические, клинические, но в большей мере лабораторные и генетические предикторы ответа на терапию ГИБП. Большинство исследований в этой области посвящены ингибиторам TNF α и в частности этанерцепту [10–12].

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatyana M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, Kseniya B. Isaeva¹, Tatyana V. Sleptsova¹, Rina V. Denisova¹, Margarita A. Soloshenko¹, Olga L. Lomakina¹, Anna N. Fetisova¹, Mariya G. Rudnickaya¹, Dariya D. Vankova¹, Alina A. Alshevskaya³, Andrei V. Moskalev³, Anna V. Mamutova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Research Center for Biostatistics and Clinical Research, Novosibirsk, Russian Federation

Prognostic Factors for the Response to Tocilizumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Cohort Study

Background. To assign genetically engineered biologic drugs, we need data on the predictors for response to therapy. Prognostic factors for the response to tocilizumab in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic symptoms are poorly studied.

Objective. Our aim was to reveal early predictors for the response to tocilizumab therapy in patients with JIA without systemic symptoms.

Methods. A retrospective cohort study enrolled patients with JIA without systemic symptoms who received tocilizumab therapy between July 2009 and August 2017. We assessed the association between the initial demographic, clinical, and laboratory parameters in patients and the best response (according to the ACR90 criteria) to treatment after a year. **Results.** The study included 95 (girls 85%) patients; the mean age was 10.3 (6.0; 13.6). During the first year of therapy, 71 (75%), 55 (58%), 38 (40%), and 22 (23%) patients achieved the improvement according to ACR30/50/70/90 criteria, respectively; 22 (23%) patients reached disease inactive stage according to the Wallace criteria. When performing multivariate analysis, the following improvement predictors were revealed based on the ACR90 criteria after a year of treatment: decrease in serum C-reactive protein level during the first month of therapy [odds ratio (OR) 1.024; 95% confidence interval (CI) 1.007–1.051], decrease in disease activity score on the visual analogue scale according to the parent/patient assessment (OR 1.048; 95% CI 1.005–1.105), early onset of the disease (OR 0.38; 95% CI 0.16–0.72), persistent oligoarthritis according to the ILAR (OR 9.9; 95% CI 1.5–109.3). During the first year of tocilizumab administration, neutropenia was registered in one patient, leukopenia — in three cases, and urticaria — in one case. **Conclusion.** The variant of JIA, the age at the disease onset, and the disease course pattern in the first month of tocilizumab therapy are the predictors of treatment efficacy throughout the year.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, response predictors, genetically engineered biologic drug, tocilizumab.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Isaeva Kseniya B., Sleptsova Tatyana V., Denisova Rina V., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L., Fetisova Anna N., Rudnickaya Mariya G., Vankova Dariya D., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Prognostic Factors for the Response to Tocilizumab Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations: A Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (3): 207–215. doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889)

Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ЮИА без системных проявлений доказана в клинических исследованиях, результаты ряда работ указывают на эффективность препарата при увеите, ассоциированном с ЮИА [13–15]. Для практикующих врачей актуален вопрос взаимосвязи клинической картины заболевания, демографических характеристик, базовых показателей активности болезни с последующим ответом на ГИБП. Однако в настоящий момент крайне мало научных данных о факторах, связанных с ответом на тоцилизумаб при ЮИА без системных проявлений. В российской литературе нами найдены результаты только одного исследования, в котором обсуждаются прогностические факторы течения заболевания при назначении тоцилизумаба [16]. Для более эффективного использования препарата необходимо продолжать изучение предикторов ответа на лечение.

Текущие клинические рекомендации рассматривают срок 3 мес как необходимый для оценки эффективности ответа на терапию и принятия решения о дальнейшей целесообразности лечения [4, 5]. Тем не менее большинство ГИБП демонстрируют значительное влияние на состояние пациента уже в первые недели терапии, что можно оценить по изменению лабораторных и клинических показателей. Несмотря на высокую эффективность ГИБП в целом в популяции, у значительной части пациентов (20–30%) первый используемый биологический препарат оказывается неэффективным, а у 10–15% — и второй [1, 4, 15]. При этом в большинстве исследований предикторов ответа на терапию ЮИА лучший ответ на любые противоревматические препараты связывается с меньшей длительностью заболевания от дебюта до инициации лечения [10, 12, 15]. В связи с этим исследование предикторов эффективности и неэффективности терапии ГИБП позволит изменить тактику последовательного назначения препаратов и уменьшить временной интервал для подбора оптимального лечения.

Целью нашего исследования было выявить ранние предикторы ответа на терапию, включавшую тоцилизумаб, у больных ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- диагноз ЮИА без системных проявлений, установленный в соответствии с критериями ILAR [17];
- лечение тоцилизумабом.

Критерии исключения:

- туберкулезная инфекция.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) в период с июля 2009 по август 2017 г.

Предикторы ответа

В качестве зависимой переменной учитывались наибольший уровень ответа на терапию (достижение улучшения по критериям АКР_{педи} 90). В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию тоцилизумабом изучали 108 показателей, в том числе следующие.

- Демографические: пол, возраст на начало заболевания, длительность болезни до инициации терапии.
- Вариант ЮИА по классификации ILAR: полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору (РФ+); полиартрит, негативный по РФ (РФ-); олигоартрит распространенный; олигоартрит персистирующий; энтезитассоциированный артрит; псориазический артрит.
- Показатели активности болезни (абсолютные величины и динамику в течение 1 мес терапии): клинические — длительность утренней скованности, число пораженных суставов; лабораторные — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ); согласно вопросам — оценка активности болезни врачом по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка состояния здоровья родителем или пациентом по ВАШ, индекс функциональной недостаточности CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).
- Лечение: число ранее использовавшихся болезнью-модифицирующих противоревматических препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, причины отмены предшествующих препаратов, сопутствующая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикостероиды, метотрексат).

Оценка эффективности терапии произведена по временным точкам 1, 3, 6, 9, 12 мес и далее каждые 6 мес согласно:

- критериям улучшения АКР_{педи} 30/50/70/90 [18] — оценка активности болезни врачом и родителем/пациентом по 100-мм ВАШ, CHAQ, число суставов с нарушением функции, число суставов с активным артритом, СОЭ и/или СРБ; АКР_{педи} 30/50/70/90 обозначают 30/50/70/90% улучшение как минимум 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на $\geq 30\%$ не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением;
- критериям ремиссии С. Wallace [19] — отсутствие увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), нормальные значения СОЭ (< 20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л);
- индексу активности ЮИА в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71) [20] — число суставов с активным артритом; оценка состояния здоровья согласно ВАШ пациентом или родителем и врачом, СОЭ; при олиго- и полиартрите отсутствие активности фиксируется при JADAS < 1 балла.

Источником данных о возможных предикторах и исходах ЮИА была медицинская документация (истории болезни).

Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

Описание количественных показателей выполнено с указанием медиан (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах до и после терапии проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на лечение тоцилизумабом применяли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, для которых была показана статистически значимая связь с анализируемым исходом по результатам однофакторного анализа, а также клинически важные потенциальные предикторы. Путем пошагового исключения статистически незначимых показателей определяли многофакторную модель предикторов достижения улучшения по критериям АКР90. Результаты регрессионного анализа для каждого показателя представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio v. 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами v. 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников исследования

В исследование было включено 95 детей с ЮИА без системных проявлений. Большинство пациентов было с серонегативным по РФ полиартритом, каждый пятый — с персистирующим олигоартритом, в единичных случаях были диагностированы энтезитассоциированный артрит, персистирующий и распространившийся олигоартрит. Почти у половины пациентов в анамнезе имелся увеит. Только у 23 (24%) детей тоцилизумаб являлся первым ГИБП в терапии (табл. 1). Тоцилизумаб назначали в соответствии с клиническими рекомендациями [5]: пациентам с массой тела < 30 кг — в дозе 10 мг/кг, ≥ 30 кг — по 8 мг/кг 1 раз в 4 нед внутривенно капельно. Длительность наблюдения за пациентами составила от 3 мес до 5 лет.

На момент старта терапии у всех детей регистрировалась высокая активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям (табл. 2).

Таблица 1. Демографические и анамнестические характеристики пациентов на момент старта терапии тоцилизумабом
Table 1. Demographic and anamnestic characteristics of patients at the onset of tocilizumab therapy

Показатели	Значение
Демографические показатели	
Пол (девочки), абс. (%)	81 (85)
Диагноз по ILAR:	
• энтезитассоциированный артрит, абс. (%)	4 (4)
• распространившийся олигоартрит, абс. (%)	3 (3)
• персистирующий олигоартрит, абс. (%)	21 (22)
• РФ-позитивный полиартрит, абс. (%)	4 (4)
• РФ-негативный полиартрит, абс. (%)	63 (66)
Диагноз по МКБ-10:	
• юношеский ревматоидный артрит, абс. (%)	4 (4)
• юношеский анкилозирующий спондилит, абс. (%)	4 (4)
• юношеский полиартрит, абс. (%)	62 (66)
• пауциартикулярный юношеский артрит, абс. (%)	24 (25)
Возраст на момент начала терапии тоцилизумабом, лет	10,3 (6,0; 13,6)
Длительность заболевания до начала исследования, лет	4,9 (1,7; 8,7)
Возраст дебюта ЮИА, лет	3,0 (1,7; 5,4)
Сопутствующий увеит, абс. (%)	42 (44)
Возраст дебюта увеита, лет	5,0 (3,8; 8,1)
Предшествующая терапия	
НПВП, абс. (%)	95 (100)
ГИБП, абс. (%)	65 (68)
Метотрексат, абс. (%)	93 (98)
Другие БМПП, абс. (%)	40 (42)
Оральные глюкокортикостероиды, абс. (%)	26 (27)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, БМПП — болезньмодифицирующие противоревматические препараты.

Note. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ГИБП — genetically engineered biologic drugs, БМПП — disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей активности заболевания у пациентов с ЮИА до и через 1 мес лечения тоцилизумабом

Table 2. Dynamics of laboratory and clinical parameters of the disease activity in patients with JIA before and after 1 month of treatment with tocilizumab

Параметр	Исходно*	Через 1 мес	p
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	14 (6; 30)	3 (2; 5)	0,001
С-реактивный белок, мг/л	6,8 (1; 17)	0 (0; 2)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	15 (0; 60)	0 (0; 15)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (1; 17)	1 (0; 4)	0,001
Число припухших суставов, абс.	2 (1; 9)	0 (0; 2)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	6 (2; 17)	4 (2; 10)	0,001
Число активных суставов, абс.	3 (1; 14)	0 (0; 2)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	62 (50; 72)	37 (23; 50)	0,001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	67 (53; 77)	42 (27; 53)	0,001
CHAQ, баллы	2 (1,5; 2)	1,25 (1; 1,5)	0,001
JADAS71, баллы	18,5 (13; 29)	9 (5; 14)	0,001
Неактивное заболевание по критериям Wallace, абс. (%)	0	5 (5)	0,001

Примечание. * — на момент начала терапии тоцилизумабом. ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала.
Note. * — at the onset of tocilizumab therapy. ВАШ — 100-mm visual analogue scale.

Эффективность терапии

Уже спустя 1 мес терапии тоцилизумабом более чем у половины из 95 пациентов было зарегистрировано улучшение по критериям АКР_{педи}30, а у 5 — стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace. Динамика ответа на терапию тоцилизумабом по всем временным точкам в течение первого года представлена на рис. 1.

В первый год терапии тоцилизумаб был отменен у 20 пациентов. Причинами отмены препарата были первичная неэффективность — у 3 (3%), парциальная неэффективность (рецидивирование увеита) — у 1 (1%), развитие нежелательных явлений — у 2 (2%), вторичная неэффективность — у 14 (15%) пациентов. За 1 год терапии тоцилизумабом у 75% пациентов зарегистрировано улучшение по критерию АКР_{педи}30. Улучшение по критерию АКР_{педи}90 и стадия неактивного заболевания согласно критериям С. Wallace были достигнуты почти у 1/4, ремиссия — у 14 (15%) пациентов (см. рис. 1, табл. 3).

Безопасность терапии

У 1 пациента через 6 мес от начала терапии однократно выявлена нейтропения (снижение числа нейтрофилов < 1,5×10⁹/л) на следующий день после применения тоцилизумаба. С целью коррекции уровня нейтрофилов был использован колониестимулирующий фактор (филграстим). У 3 пациентов однократно отмечалась лейкопения (снижение уровня лейкоцитов < 4×10⁹/л) на следующий день после введения тоцилизумаба (после первого введения, на 3-й и 6-й месяцы терапии). При оценке в динамике уровень лейкоцитов нормализовался без дополнительных назначений. Через 3 мес от начала терапии у 1 пациента развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен.

Предикторы исходов терапии

Уже через 1 мес лечения тоцилизумабом у пациентов отмечались значимые изменения в сравнении с исходным состоянием, которые можно было оценивать как ранние предикторы ответа на терапию.

Исследование предикторов наилучшего ответа на терапию через 1 год лечения показало, что меньший возраст при старте терапии тоцилизумабом, отсутствие лечения этанерцептом в анамнезе, меньший возраст начала заболевания и значительное снижение уровня СОЭ и СРБ через 1 мес терапии ассоциированы с достижением улучшения по критерию АКР_{педи}90 (см. табл. 3).

Наилучшими характеристиками качества в соответствии с наиболее высоким скорректированным коэффи-

Рис. 1. Динамика достижения АКР_{педи}30/50/70/90 и неактивного заболевания (Wallace) в течение 12 мес терапии тоцилизумабом
Fig. 1. Dynamics of the achievement of ACR_{pedi}30/50/70/90 and inactive disease (Wallace) during 12 months of tocilizumab therapy

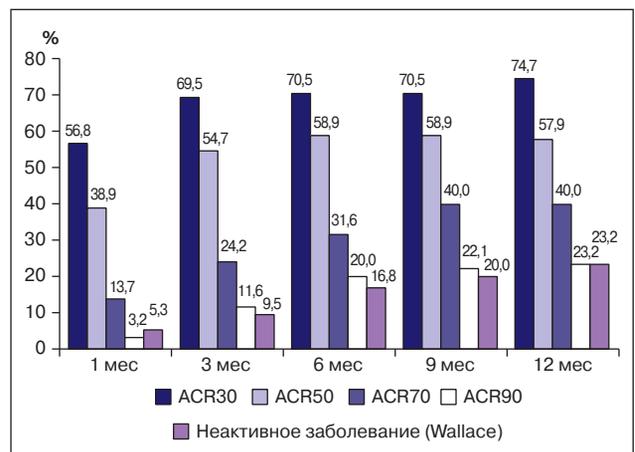


Таблица 3. Предикторы достижения АКР_{педи}90 через 1 год терапии тоцилизумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Table 3. Predictors of achieving ACR_{pEDI}90 after 1 year of tocilizumab therapy: the results of a single factor logistic regression analysis

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала терапии тоцилизумабом	1,222 (1,086–1,395)	0,002
Изменение скорости оседания эритроцитов*	0,966 (0,941–0,99)	0,008
Возраст дебюта ЮИА	1,428 (1,128–1,975)	0,012
Изменение С-реактивного белка*	0,985 (0,97–0,996)	0,023
Достижение ACR50 через 1 мес	2,949 (1,119–8,091)	0,031
Прием этанерцепта (в анамнезе)	0,254 (0,056–0,831)	0,040
Изменение оценки активности болезни по ВАШ (врач)*	0,973 (0,944–1,000)	0,057
Активный увеит через 1 мес терапии	2,461 (0,939–6,704)	0,070
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	2,637 (0,897–7,574)	0,072
Возраст дебюта увеита	1,243 (0,983–1,676)	0,102
Число отмен ГИБП по причине ремиссии (в анамнезе)	0,26 (0,034–1,332)	0,121
СНАQ через 1 мес терапии	2,094 (0,823–5,615)	0,128
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0,982 (0,958–1,006)	0,145
Переключение на тоцилизумаб с этанерцепта	0,225 (0,012–1,307)	0,170
Изменение длительности утренней скованности*	0,996 (0,991–1,002)	0,175
Наличие увеита в анамнезе	1,929 (0,738–5,147)	0,181
Изменение СНАQ*	0,491 (0,168–1,389)	0,181
Диагноза РФ-негативного полиартрита по ILAR	0,518 (0,194–1,392)	0,186

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p < 0,2$. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. * — the calculation of OSH values (95% DI) was performed for the difference in the initial values of the parameter and its values after 1 month of therapy with tocilizumab. For quantitative parameters, the OSH value was calculated to change the parameter values by the corresponding unit. We provide factors of all studied parameters with a significance level $p < 0.2$. OSH — odds ratio, DI — confidence interval, ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, ВАШ — 100-mm visual analogue scale, ГИБП — genetically engineered biologic drug.

циентом детерминации обладала модель, включающая в себя динамику уровня СРБ в первый месяц терапии, динамику оценки родителем/пациентом состояния здоровья по ВАШ в первый месяц терапии, возраст начала забо-

левания, диагноз персистирующего олигоартрита по ILAR, достижение стабильной ремиссии в анамнезе (табл. 4).

Для визуального представления значимости факторов, полученных в приведенной многофакторной модели,

Таблица 4. Предикторы достижения улучшения по критерию АКР_{педи}90 через 1 год терапии, включавшей тоцилизумаб: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Table 4. Predictors of the improvement upon the ACR_{pEDI}90 criterion after 1 year of therapy with tocilizumab: the results of a multifactorial logistic regression analysis

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Изменение С-реактивного белка *	1,024 (1,007–1,051)	0,024
Возраст начала заболевания	0,375 (0,155–0,72)	0,011
Диагноз персистирующего олигоартрита (по ILAR)	9,9 (1,5–109,3)	0,030
Отмена другого ГИБП по причине ремиссии в анамнезе	6,342 (0,658–59,787)	0,088
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	1,048 (1,005–1,105)	0,046

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии, включавшей тоцилизумаб. Для количественных показателей величина ОШ рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ГИБП — генно-инженерный биологический препарат, ВАШ — 100-мм визуальная аналоговая шкала.

Note. * — the calculation of OSH values (95% DI) was performed for the difference in the initial values of the parameter and its values after 1 month of therapy with tocilizumab. For quantitative parameters, the OSH value was calculated to change the parameter values by the corresponding unit. OSH — odds ratio, DI — confidence interval, ГИБП — genetically engineered biologic drug, ВАШ — 100-mm visual analogue scale.

на основе рассчитанных ОШ мы построили графики вероятности достижения улучшения по критерию АCR_{педи}90 пациентами с учетом пяти факторов: диагноз персистирующего олигоартрита, возраст начала заболевания, снижение сывороточного уровня СРБ минимум на 20 мг/л и показателя ВАШ по оценке родителя/пациента минимум на 15 пунктов после 1 мес терапии тоцилизумабом (рис. 2). Таким образом, у пациентов с ранним дебютом ЮИА (до двухлетнего возраста) при достижении данных показателей после 1 мес терапии можно прогнозировать более чем 80% вероятность стабильного ответа по критерию АCR_{педи}90 в течение первого года терапии тоцилизумабом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании выявлены следующие ранние предикторы ответа на терапию тоцилизумабом в течение первого года: диагноз персистирующего олигоартрита, снижение активности заболевания по ВАШ по оценке родителя/пациента, снижение сывороточного уровня СРБ в течение первого месяца лечения и ранний дебют ЮИА.

Обсуждение основного результата исследования

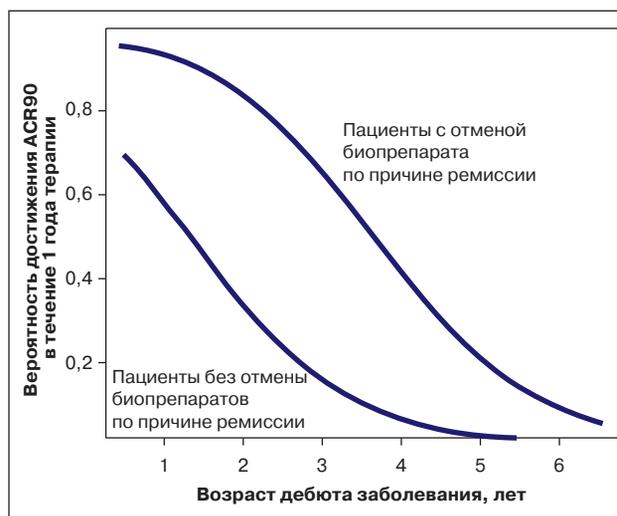
В настоящий момент крайне мало литературных данных о предикторах ответа на терапию тоцилизумабом при ЮИА без системных проявлений. В первую очередь это связано с тем, что препарат был изначально зарегистрирован для использования при системном варианте ЮИА, в последующем использовался как препарат второй и третьей линии терапии при суставных вариантах ЮИА. Назначение же тоцилизумаба как первого ГИБП при вариантах ЮИА без системных проявлений разрешено согласно клиническим рекомендациям только с 2013 г. [4, 5]. Следует отметить, что после официального разрешения тоцилизумаба в качестве стартового ГИБП в клинических рекомендациях не определены критерии, в каких случаях выбирать тот или иной ГИБП при первичном назначении препарата и переключениях. Поэтому проведенное на базе НМИЦ здоровья детей исследование является одной из немногочисленных попыток осознать верную тактику назначения тоцилизумаба при вариантах ЮИА без системных проявлений.

В нашем исследовании большинство пациентов до назначения тоцилизумаба уже получали другие ГИБП, что свидетельствовало о том, что когорта преимущественно состояла из пациентов с достаточно тяжелым течением заболевания, не отвечающих на терапию метотрексатом и другими ГИБП. Учитывая существующие данные об эффективности тоцилизумаба при ревматоидном увеите, препарат нами также назначался детям с увеитом, преимущественно тем, кто ранее уже получал адалимумаб с последующей вторичной неэффективностью [13–15].

Известны общие прогностические факторы тяжелого течения ЮИА без системных проявлений: артрит тазобедренных суставов, вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, суставов запястья, наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, наличие рентгенологических изменений

Рис. 2. Вероятность достижения улучшения по критерию АCR_{педи}90 в течение первого года терапии тоцилизумабом у пациентов с персистирующим олигоартритом

Fig. 2. The probability of the improvement upon the АCR_{педи}90 criterion during the first year of tocilizumab therapy in patients with persistent oligoarthritis



(эрозии, сужение межсуставных щелей), а также повышение островоспалительных маркеров крови [5, 6, 21]. Однако интересно, что данные факторы не указывают на плохой терапевтический ответ. В некоторых работах, наоборот, высокие уровни ревматоидного фактора и островоспалительных маркеров крови выступают предикторами хорошего ответа на противоревматическую терапию. Также много внимания уделяется возрасту дебюта и длительности заболевания [10, 12, 22]. Такие результаты заставляют продолжать изучать факторы, ассоциированные с ответом на лечение.

При оценке ответа на терапию тоцилизумабом, как и в других исследованиях, например, наиболее известном CHERISH, нами выявлено, что эффективность препарата можно уже оценить через 1 мес терапии [9]. Следовательно, мы можем наблюдать взаимосвязь определенных характеристик с ответом на лечение. К сожалению, в исследованиях эффективности терапии редко обращают внимание на предикторы ответа.

Существуют доказательства, что тоцилизумаб неэффективен при анкилозирующем спондилоартрите, что, соответственно, может указывать на вероятность отсутствия его эффекта при ЮИА, ассоциированном с энтезитом [23]. Однако в нашей когорте пациентов тоцилизумаб был назначен только 4 пациентам с энтезитассоциированным артритом: через 1 год лечения 1 пациент достиг улучшения по критерию АCR70, 2 — по АCR50, 1 — по АCR30.

Также в российском исследовании у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, получавших тоцилизумаб, выявлены следующие предикторы достижения статуса неактивного заболевания: уровень лейкоцитов крови менее 9×10^9 /л, отсутствие предшествующей терапии ГИБП [16]. В нашем исследовании целью было выявление предикторов ответа среди всех пациентов без системных проявлений ЮИА, получивших тоцилизумаб, в том числе вариант ЮИА также рассматривался

как вероятный прогностический фактор эффективности терапии. Хотя в нашей работе большинство пациентов составили дети с полиартритом, отдельные предикторы для данной группы нами не изучались, так как было выявлено, что персистирующий олигоартрит является хорошим прогностическим фактором терапии, в связи с чем была построена графическая модель относительно данного варианта ЮИА.

Из нежелательных явлений зафиксированы лейкопения (у 3 детей) и нейтропения (у 1 пациента). При изучении влияния тоцилизумаба практически всегда упоминается лейкопения. Ряд исследователей отмечает взаимосвязь лейкопении с большей чувствительностью к проводимому лечению, однако такие изменения чаще выявляются у пациентов с системным вариантом ЮИА [16, 24].

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В наше ретроспективное исследование включались все госпитализированные в отделение пациенты с ЮИА без системных проявлений, получавшие тоцилизумаб, что обусловило преобладание больных с персистирующим артритом и полиартритом. Нам не удалось выделить другие варианты ЮИА для анализа предикторов внутри них, что, несомненно, представляет значительный интерес и нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, мы были ограничены источником информации. Анализ медицинской документации не позволяет провести исчерпывающий анализ потенциальных предикторов исходов болезни, хотя их число и было значительным (более 100 параметров). Также для некоторых из исследованных предикторов величина ОШ дает завышенные оценки при вероятности прогнозируемого исхода > 10%, но позволяет при этом сравнивать качественное влияние переменных между собой. Наконец, для практикующих врачей было бы наиболее полезным знать предикторы выхода пациента в стадию клинической ремиссии. Однако за выбранный срок наблюдения (1 год) когорты пациентов, достигших ремиссии, была небольшой (15% пациентов), и потому было невозможно использовать ее для поиска предикторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные в исследовании предикторы ответа на лечение тоцилизумабом указывают не только на «стартовые» факторы до назначения лечения (вариант ЮИА — персистирующий олигоартрит, возраст дебюта заболевания — менее 2 лет), но и подчеркивают важность

динамики определенных показателей активности заболевания в течение первого месяца терапии — сыровоточного уровня СРБ и оценки состояния здоровья по ВАШ родителем/пациентом. В клинической практике знание прогностических факторов ответа на лечение позволяет как оптимально подбирать препарат, так и контролировать течение заболевания на фоне проводимой терапии с последующим решением о необходимости ее коррекции. Для верного подхода в использовании тоцилизумаба и других ГИБП при ЮИА необходимо дальнейшее изучение предикторов ответа на терапию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Р. В. Денисова — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение грантов на проведение исследований от компаний Centocor, Novartis.

К. Б. Исаева, М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина, А. Н. Фетисова, М. Г. Рудницкая, Д. Д. Ванькова, А. В. Мамутова, А. В. Москалёв, А. А. Альшевская подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya — receiving grants for research from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Rina V. Denisova — receiving grants for research from Roche, Centocor, Novartis.

Tatyana V. Sleptsova — receiving grants for research from Centocor, Novartis.

Kseniya B. Isaeva, Margarita A. Soloshenko, Olga L. Lomakina, Anna N. Fetisova, Mariya G. Rudnickaya, Dariya D. Vankova, Anna V. Mamutova, Andrei V. Moskalev, Alina A. Alshevskaya confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2): 187–207. doi: 10.1007/s40744-016-0040-4.
- Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):584–593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008.
- Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1437–1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. Союз педиатров России; 2017. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s

- yunosheskim artritom*. Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.) Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uua.pdf. Ссылка активна на 01.07.2018.
6. 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.
 7. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, et al. [Evidence and consensus based treatment guidelines 2010 for juvenile idiopathic arthritis by the German Society of Paediatric Rheumatology. (In German).] *Klin Padiatr*. 2011;223(6):386–394. doi: 10.1055/s-0031-1287837.
 8. Frampton JE. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(6):515–531. doi: 10.1007/s40272-013-0053-1.
 9. De Benedetti F, Ruperto N, Zuber Z, et al. PRoS-FINAL-2180: Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA): 2-year data from CHERISH. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(Suppl 2):O15. doi: 10.1186/1546-0096-11-S2-O15.
 10. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, et al. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):155–157. doi: 10.3109/09273948.2013.866254.
 14. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol*. 2012;39(6):1294–1295. doi: 10.3899/jrheum.120010.
 15. 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.
 16. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2 — С. 148–155. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: the results of a retrospective study. *Current pediatrics*. 2017;16(2):148–155. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716.
 17. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
 18. 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.
 19. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
 20. Swart JF, van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):336–342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
 21. van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1996–2005. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205265.
 22. Bakry R, Horneff G. THU0529 Methotrexate treatment response in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):406–407. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3530.
 23. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. OP0166 Tocilizumab (TCZ) is not effective for the treatment of ankylosing spondylitis (AS): results of a phase 2, international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;71(Suppl 3):110–111. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1849.
 24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.