

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,
Ю.М. Дьяконов², 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

Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование

381

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ имени 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: 06.09.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа широко используют в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Для достижения максимальной эффективности генно-инженерных биологических препаратов необходимо изучение прогностических факторов ответа на терапию. **Цель исследования** — определить ранние предикторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы.** В проспективном когортном исследовании анализировали результаты лечения пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначали адалимумаб в период с августа 2008 по август 2014 г. Изучали связи исходных демографических показателей, а также исходных и зарегистрированных через 1 мес лечения клинических и лабораторных показателей с наилучшим (ремиссия по критериям Wallace) ответом на терапию через 1 год. **Результаты.** За первый год терапии ремиссия по критериям Wallace была достигнута у 94 (43,9%) из 214 больных. При многофакторном анализе предикторами достижения ремиссии через 1 год терапии адалимумабом были улучшение по критерию АКР70 после 1 мес терапии [отношение шансов (ОШ) 3,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–6,7], наличие увеита в анамнезе (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,03–3,33), уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16). На фоне терапии инъекционные реакции в виде боли отмечены у 36 (16,8%) из 214 пациентов, инфекционные заболевания ЛОР-органов — у 85 (39,7%), дыхательных путей — у 17 (7,9%), тубинфицирование — у 13 (6,1%) детей. **Заключение.** Наличие увеита в анамнезе, быстрая редукция числа суставов с активным артритом и высокий уровень ответа на лечение после 1 мес терапии адалимумабом являются предикторами достижения пациентами ремиссии в течение первого года лечения.

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

(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., Дьяконов Ю.М., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Ранние прогностические факторы ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (5): 381–388. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1954)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это группа заболеваний с преимущественным поражением суставов длительностью более 6 нед у пациентов младше 16 лет. Главенствующим провоспалительным цитокином в патогенезе ЮИА без системных проявлений является фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), который вызывает в суставах разви-

тие хронического воспаления с последующей деструкцией хряща и кости [1, 2].

Длительное время основой терапии ЮИА являлись нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и болезньюмодифицирующие противоревматические препараты (метотрексат и др.). Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в лечении ЮИА [3, 4].

Первыми ГИБП были ингибиторы $\text{TNF}\alpha$ — инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Эффективность и безопасность этих препаратов показана в многочисленных исследованиях [5–7]. Адалимумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое, в первую очередь, блокирует функции $\text{TNF}\alpha$, а также активно влияет на показатели острого воспаления — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию С-реактивного белка (СРБ), других цитокинов (например, интерлейкина 6) [5, 6], концентрацию матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови, которые играют важную роль в развитии деструкции суставов [8]. Препарат зарегистрирован в России с 2007 г. В настоящее время применение адалимумаба у детей с ЮИА разрешено с возраста 2 лет. Помимо ЮИА адалимумаб показан при лечении воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Также доказана высокая эффективность адалимумаба при лечении ЮИА, ассоциированного с увеитом [6].

Учитывая разный ответ пациентов на ГИБП, все большее число исследований в последние годы ставит целью изучение прогностических факторов, связанных с эффективностью терапии. Ответ на терапию ГИБП связан с вариантом ЮИА, а также с возрастом дебюта заболевания, использованием иных противоревматических препаратов, концентрацией островоспалительных маркеров крови [7, 9, 10]. Также во многих исследованиях [10–12] подчеркивается необходимость агрессивной терапии с ранним применением ГИБП для достижения успеха в лечении ЮИА. Так, в многоцентровом исследовании TREAT (Trial of Early Aggressive Therapy) было установлено,

что предиктором быстрого достижения стадии неактивного заболевания является меньшая длительность болезни до инициации терапии ГИБП [11]. Опубликованы данные о прогностических факторах ответа на терапию ингибиторами $\text{TNF}\alpha$ этанерцептом [7, 9] и тоцилизумабом [13]. По результатам исследований были выявлены различные прогностические факторы эффективности данных препаратов. Исследование предикторов ответа на терапию адалимумабом у пациентов с суставными вариантами ЮИА ранее не проводилось. Нами ранее были представлены предварительные данные исследования предикторов ответа на терапию адалимумабом в течение года у 198 пациентов с ЮИА без системным проявлением [14]. Однако ранние прогностические факторы ремиссии на тот момент не изучались.

Целью настоящего исследования было выявление ранних предикторов ответа на терапию адалимумабом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен анализ базы данных, содержащей результаты проспективного когортного исследования. База данных ранее использовалась в работах [14, 15].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- диагноз ЮИА без системных проявлений по критериям ILAR [10];
- назначение адалимумаба впервые.

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, Yuri M. Dyakonov², Alina A. Alshevskaya³, Andrei V. Moskalev³, Anna V. Mamutova¹

¹ National Medical Research Center for 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 Trials, Novosibirsk, Russian Federation

Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study

Background. Tumour necrosis factor alpha inhibitors are widely used in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). To achieve maximum efficiency of genetically engineered biologic drugs, it is necessary to study predictors of the response to therapy. **Objective.** Our aim was to identify early predictors of the response to adalimumab therapy in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods.** A prospective cohort study analysed treatment results of patients with JIA without systemic manifestations, who were prescribed adalimumab for the period from August 2008 to August 2014. We studied the relationship between baseline demographic indicators as well as baseline and registered after one month of treatment clinical and laboratory parameters and the best (remission according to the Wallace criteria) response to therapy after one year. **Results.** In the first year of therapy, 94 (43.9%) of 214 patients achieved remission according to the Wallace criteria. In a multivariate analysis, predictors of achieving remission after one year of adalimumab therapy were the improvement according to the ACR70 criterion after one month of therapy [odds ratio (OR) 3.3; 95% confidence interval (CI) 1.7–6.7], a history of uveitis (OR 1.86; 95% CI 1.03–3.33), a decrease in the number of joints with active arthritis after one month of therapy (OR 1.09; 95% CI 1.02–1.16). During therapy, injection reactions in the form of pain were observed in 36 (16.8%) of 214 patients, infectious diseases of ENT organs — in 85 (39.7%), of the respiratory tract — in 17 (7.9%), and tubinfection — in 13 (6.1%) children. **Conclusion.** The presence of uveitis, rapid reduction in the number of joints with active arthritis and a high level of response to treatment after one month of adalimumab therapy are predictors for achieving remission during the first year of treatment.

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

(**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., Dyakonov Yuri M., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Early Predictors of the Response to Adalimumab Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systemic Manifestations: A Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 381–388. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1954)

Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва). Изучена медицинская документация пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначался адалимумаб в период с августа 2008 по август 2014 г.

Исходы исследования

В качестве исхода терапии учитывали достижение медикаментозной ремиссии по критериям Wallace, а именно сохранение стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии. Стадию неактивной болезни устанавливали при отсутствии увеита, суставов с активным артритом, системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), при нормальных значениях СОЭ (< 20 мм/ч) и СРБ (< 5 мг/л), оценке активности болезни врачом или состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ равной нулю, продолжительности утренней скованности < 15 мин. [16].

Предикторы ответа на терапию адалимумабом

В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию адалимумабом изучали показатели, связанные с ответом на терапию другими ГИБП (согласно [17–19]):

- демографические: пол, возраст в начале заболевания, длительность болезни до инициации терапии;
- вариант ЮИА по классификации ILAR: полиартрит позитивный по ревматоидному фактору (РФ), полиартрит негативный по РФ, олигоартрит распространенный, олигоартрит персистирующий, энтезитассоциированный артрит, псориатический артрит [17];
- показатели активности болезни (исходный уровень, значение через 1 мес терапии и разница абсолютных значений): клинические (длительность утренней скованности, число пораженных суставов); лабораторные (СОЭ, СРБ); согласно вопросникам (оценка активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, индекс функциональной недостаточности CHAQ);
- лечение: число ранее использовавшихся болезнью-модифицирующих 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 и 12 мес (± 3 сут). Учитывали:

- критерии улучшения АКР_{педи} 30/50/70/90 [18] или 30/50/70/90% улучшение как минимум по 3 из 6 педиатрических критериев Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): активность болезни по оценке врача и состояния здоровья по оценке родителя/пациента по 100 мм ВАШ; индекс функциональной недостаточности по вопроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ); число суставов с нарушением функции; число суставов с активным артритом; СОЭ и/или СРБ при возможном ухудшении

на $\geq 30\%$ не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением;

- индекс активности болезни в 71 суставе Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) [19]: число суставов с активным артритом; оценка активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по 100 мм ВАШ; СОЭ; при олиго- и полиартрите отсутствие активности фиксируется при значениях индекса JADAS71 < 1 балла.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в группах, зафиксированных до и после терапии, проводилось с использованием критерия Вилкоксона. Для определения предикторов ответа на терапию адалимумабом использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Построение модели проводилось с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC, критерий улучшения — снижение значений показателя) и скорректированному коэффициенту детерминации (adjusted R^2 , критерий улучшения — отсутствие снижения показателя). Для итоговой модели рассчитывались чувствительность как доля больных, у которых модель определяет исковое состояние (наступление ремиссии) среди всех детей с этим исходом, и специфичность как доля детей, у которых модель не прогнозирует ремиссию среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В период с августа 2008 по август 2014 г. адалимумаб был назначен 214 пациентам, большинство из которых было с персистирующим олигоартритом, РФ-серонегативным полиартритом и энтезитассоциированным артритом. У половины пациентов был диагностирован увеит. Все пациенты в анамнезе получали иммунодепрессанты, более чем у половины пациентов (ГИБП-наивные) адалимумаб являлся первым ГИБП (табл. 1).

К моменту назначения адалимумаба у всех пациентов имела место высокая активность заболевания по клиническим и лабораторным показателям: у 196 (91,6%)

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на старте терапии адалимумабом

Table 1. Characteristics of patients ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations at the start of adalimumab therapy

Показатели	Значение
Пол (девочки), абс. (%)	128 (59,8)
Возраст*, лет	10,3 (7; 13,7)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет	4 (2; 7,2)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4 (2; 7)
Диагноз по ILAR, абс. (%):	
• РФ-позитивный полиартрит	3 (1,4)
• РФ-негативный полиартрит	50 (23,4)
• персистирующий олигоартрит	62 (29,0)
• распространенный олигоартрит	30 (14,0)
• энтезитассоциированный артрит	56 (26,2)
• псориатический артрит	13 (6,1)
Сопутствующий увеит, абс. (%)	105 (49,1)
Обострение увеита*, абс. (%)	103 (48,1)
Предшествующая терапия**	
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	120 (56,1)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	12 (5,6)
Анти-TNF препараты в анамнезе, абс. (%)	87 (40,7)
НПВП, абс. (%)	213 (99,5)
Болезньмодифицирующие препараты, абс. (%):	
• метотрексат	197 (92,1)
• другие препараты:	149 (69,6)
— азатиоприн	5 (2,3)
— лефлуномид	14 (6,5)
— циклофосфамид	8 (3,7)
— гидроксихлорохин	27 (12,6)
— сульфасалазин	71 (33,2)
— циклоспорин	94 (43,9)
— ≥ 2 препарата одновременно	55 (25,7)
— глюкокортикостероиды (<i>per os</i>), абс. (%)	65 (30,4)
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
• Метотрексат	173 (80,8)
• Сульфасалазин	16 (7,5)
• НПВП	136 (63,6)
• Глюкокортикостероиды (<i>per os</i>)	19 (8,9)

Примечание. * — до начала терапии адалимумабом; ** — лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии адалимумабом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. * — before adalimumab therapy; ** — drugs ever taken before adalimumab therapy. JIA — juvenile idiopathic arthritis, GEBD — genetically engineered biologic drugs, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

пациентов выявлялся активный суставной синдром, у 18 (8,4%) — увеит без активного артрита (табл. 2).

Эффективность терапии. Адалимумаб вводили подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг (независимо от веса и возраста ребенка). За 1 мес терапии адалимумабом улучшение по критерию АКР30 было достигнуто у большинства из 214 больных с ЮИА, стадия неактивной болезни согласно критериям С. Wallace — у каждого четвертого (рис.). В течение первого года наблюдения адалимумаб был отменен у 16 пациентов. Причины отмены препарата были следующими: первичная неэффективность — у 8 (3,7% от общей когорты), вторичная неэффективность — у 4 (2,4%), развитие инфекций — у 4 (1,9%). Через год терапии адалимумабом ($n = 184$) доля больных с улучшением по критерию АКР30 практически не изменилась, тогда как стадия

неактивного заболевания согласно критериям С. Wallace была установлена более чем у 2/3 пациентов. Через 1 год терапии медикаментозная ремиссия болезни была зафиксирована у 94 (43,9%) из 214 больных.

Безопасность терапии. В течение 12 мес у 36 (16,8%) из 214 пациентов отмечено возникновение боли в месте введения адалимумаба. Инфекционные заболевания ЛОР-органов (тонзиллиты, отиты) были отмечены у 85 (39,5%), дыхательных путей (бронхит, пневмония) — у 17 (7,9%) пациентов. У 13 (6,1%) детей была выявлена тубинфицированность.

Предикторы исходов терапии

По результатам однофакторного регрессионного анализа с достижением медикаментозной ремиссии по

Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей активности ювенильного идиопатического артрита исходно и через 1 мес терапии адалимумабом

Table 2. Dynamics of laboratory and clinical parameters of juvenile idiopathic arthritis activity initially and after one month of adalimumab therapy

Показатели	Исходно*	Через 1 мес	Разница**	p
СОЭ, мм/ч	23 (11; 40)	10 (5; 19)	11 (-3; 24)	0,001
СРБ, мг/л	5,9 (1; 18)	0,8 (0; 4,5)	3,9 (0,3; 13)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	60 (20; 120)	0 (0; 15)	60 (15; 120)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (2; 10)	0 (0; 1)	4 (2; 8)	0,001
Число припухших суставов, абс.	4 (2; 8)	2 (0; 4)	1 (0; 4)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	4 (2; 11)	3 (0; 7)	0 (0; 2)	0,001
Число активных суставов, абс.	4 (2; 10)	2 (0; 4)	2 (0; 5)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	60,5 (50; 74)	30 (9; 40)	30,5 (23; 44)	0,001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	73 (63; 88)	33 (12; 48)	37 (29; 50)	0,001
СНАQ, баллы	1 (0,5; 1,8)	0,3 (0; 0,8)	0,6 (0,3; 1)	0,001
JADAS71, баллы	19,5 (14,9; 28,1)	8,3 (2,2; 14)	10,5 (7,2; 15,9)	0,001
Стадия неактивной болезни по критериям Wallace, абс. (%)	0 (0)	49 (22,9)	-	0,001

Примечание. * — на момент начала терапии адалимумабом; ** — разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Note. * — by the time of adalimumab therapy; ** — difference between the initial value of the parameter and its value after one month of therapy. ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, VAS — visual analogue scale.

Таблица 3. Предикторы достижения ремиссии по критериям Wallace у детей ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Table 3. Predictors for achieving remission according to the Wallace criteria in children ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations after 12 months of adalimumab therapy: results of a single-factor logistic regression analysis

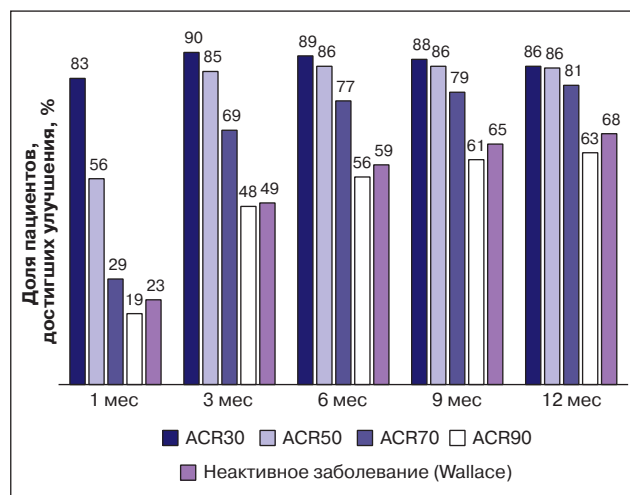
Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Изменение числа суставов с ограничением объема движений*	1,076 (1,037–1,121)	0,001
Достижение АКР70 через 1 мес терапии	3,069 (1,637–5,966)	0,001
JADAS71 (исходно)	1,046 (1,02–1,074)	0,001
Увеит в анамнезе	2,326 (1,348–4,055)	0,003
Индекс СНАQ (исходно)	1,636 (1,165–2,326)	0,005
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)*	0,977 (0,96–0,992)	0,005
Достижение стадии неактивной болезни по Wallace через 1 мес терапии	2,722 (1,389–5,578)	0,005
Достижение АКР30 через 1 мес терапии	2,833 (1,363–6,181)	0,007
Изменение числа суставов с активным артритом*	1,084 (1,026–1,154)	0,007
Изменение концентрации СРБ*	1,056 (1,017–1,107)	0,012
Изменение СОЭ*	1,03 (1,007–1,057)	0,015
Изменение числа болезненных суставов*	1,051 (1,01–1,098)	0,018
Изменение числа припухших суставов*	1,055 (0,99–1,132)	0,109
Применение неанти-TNF ГИБП в анамнезе	2,422 (0,829–8,013)	0,118
Длительность утренней скованности (исходно)	1,002 (0,999–1,004)	0,142
Возраст начала заболевания, лет	1,052 (0,981–1,13)	0,159
Возраст начала терапии адалимумабом, лет	1,043 (0,979–1,112)	0,197

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров (всего 107) приведены факторы, для которых показан уровень значимости $p < 0,2$. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — the OR values (95% CI) were calculated for the magnitude of the decrease in the initial values of the parameter after one month of adalimumab therapy. For quantitative parameters, the OR value (95% CI) was calculated for changes in the parameter values by the corresponding unit. Of all studied parameters (a total of 107), factors with a significance level of $p < 0.2$ are shown. VAS — visual analogue scale, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, GEBC — genetically engineered biologic drugs.

Рис. Динамика достижения АКР30/50/70/90 и стадии неактивного заболевания (по Wallace) в течение 12 мес терапии адалимумабом

Fig. Dynamics of reaching ACR30/50/70/90 and the inactive disease stage (by Wallace) during 12 months of adalimumab therapy



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана согласно анализу intention-to-treat, т.е. для всех 214 пациентов, включенных в анализ.

Note. The proportion of patients who achieved the relevant outcome was calculated according to the intention-to-treat analysis, i.e. for all 214 patients included in the analysis.

критериям Wallace через 12 мес терапии были ассоциированы большее число суставов с ограничением движений, наличие увеита в анамнезе, высокие уровни JADAS и CHAQ до начала лечения, а также значительное снижение уровней островоспалительных маркеров крови и значительное улучшение активности заболевания по АКР и ВАШ в течение 1 мес (табл. 3).

Модель, включающая в себя достижение улучшения по критерию АКР70 после 1 мес терапии, наличие увеита в анамнезе, уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии, использование в анамнезе ГИБП с другим механизмом действия, обладала наилуч-

шими характеристиками качества в соответствии с информационным показателем AIC (табл. 4). Факт применения неанти-TNF ГИБП в анамнезе, хотя и не оказался значимым в многофакторной модели, может иметь существенное влияние на достижение ремиссии. Одновременный учет 3 параметров анализируемой модели (достижение АCR70 после 1 мес терапии, наличие увеита в анамнезе, уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии на 2 и более суставах) прогнозирует достижение ремиссии в течение 1 года терапии с чувствительностью 34% (32/94) и специфичностью 91% (109/120).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В течение 1 года терапии адалимумабом ремиссия по критерию Wallace была достигнута более чем у 40% больных с ЮИА без системных проявлений. Статистически значимыми предикторами ответа на терапию адалимумабом в течение первого года были улучшение по критерию АКР70 и уменьшение числа суставов с активным артритом в течение 1 мес лечения, а также указание на перенесенный увеит в анамнезе.

Обсуждение основного результата исследования

Существует большое число исследований, доказывающих высокую эффективность адалимумаба при ЮИА, ассоциированном с увеитом, при анкилозирующем спондилоартрите, а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника [6, 20, 21]. Такие работы указывают на то, что вариант ЮИА является одним из предикторов эффективности препарата, а также на то, что врачи предпочитают назначать адалимумаб пациентам с внесуставными проявлениями ЮИА [22]. Наше исследование в очередной раз доказало, что наличие увеита (в том числе, в анамнезе) является веским основанием назначить пациенту адалимумаб.

В исследованиях предикторов ответа на терапию ингибиторами TNF у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилитом показано значение таких факторов, как

Таблица 4. Предикторы достижения ремиссии по критериям Wallace у детей ($n = 214$) с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений через 12 мес терапии адалимумабом: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Table 4. Predictors for achieving remission according to the Wallace criteria in children ($n = 214$) with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations after 12 months of adalimumab therapy: results of a multifactor logistic regression analysis

Показатели	ОШ (95% ДИ)*	p
Достижение ACR70 после 1 мес терапии	3,257 (1,667–6,667)	0,001
Увеит в анамнезе	1,855 (1,031–3,333)	0,041
Уменьшение числа суставов с активным артритом после 1 мес терапии**	1,089 (1,02–1,163)	0,01
Применение неанти-TNF ГИБП в анамнезе***	1,919 (0,592–6,667)	0,289

Примечание. * — расчет значений ОШ (95% ДИ) выполнен для разницы исходных значений показателя и его значений через 1 мес терапии адалимумабом. Для количественных показателей величина ОШ (95% ДИ) рассчитывалась для изменения значений показателя на соответствующую единицу; ** — для изменения количества суставов взято медианное изменение на двух активных суставах; *** — показатель использован в модели, т.к. при его удалении значение AIC увеличивалось, что указывает на ухудшение прогностических характеристик модели (подробнее см. в разделе «Методы»). Характеристики модели: AIC = 276,4; $R^2 = 16\%$.

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — the OR values (95% CI) were calculated for the difference between the initial values of the parameter and its values after one month of adalimumab therapy. For quantitative parameters, the OR value (95% CI) was calculated for changes in the parameter values by the corresponding unit; ** — a median change on two active joints is taken for changes in the joint count; *** — the parameter is used in the model as when it was deleted, the AIC value increased, which indicates a deterioration in the prognostic characteristics of the model (for details, see «Methods»). Model specifications: AIC = 276.4; $R^2 = 16\%$. GEBD — genetically engineered biological drugs.

высокие уровни острофазных индикаторов воспаления (СРБ и СОЭ), более молодой возраст, высокая оценка активности болезни по ВАШ пациентом до начала лечения [23]. Эти данные важно принимать во внимание и при назначении лечения детям с ЮИА, учитывая, что энтезитассоциированный артрит в настоящий момент рассматривают как детский вариант анкилозирующего спондилита [1, 24]. В исследовании предикторов ответа на лечение адалимумабом среди 1250 пациентов с анкилозирующим спондилитом было выявлено, что более молодой возраст, наличие HLA-B27 антигена, высокий уровень СРБ и отсутствие в анамнезе терапии ингибиторами TNF α являются факторами высокой эффективности проводимой терапии, а именно достижения критериев BASDAI50, ASAS40 и частичной ремиссии в течение 12 нед лечения [25]. Псориатический артрит, увеит, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника входят в группу HLA-B27-ассоциированных заболеваний. И при всех этих заболеваниях, как отмечено выше, адалимумаб высокоэффективен [6, 20, 21]. В нашей работе HLA-B27 антиген не изучался как прогностический фактор, однако вышеописанные исследования указывают на то, что определение HLA-B27 антигена желательно и у пациентов с ЮИА для дальнейшего подбора терапии.

Большинство ГИБП демонстрируют эффективность уже в первые недели терапии, что можно оценить по изменению лабораторных и клинических показателей [5, 10]. Полученные нами результаты указывают на то, что чем лучше первоначальный ответ на терапию адалимумабом в течение первого месяца, тем лучше будет эффект проводимой терапии в течение года. В клинической практике такие данные позволяют вовремя решить вопрос о необходимости коррекции проводимого лечения.

Изучение прогностических факторов ответа на терапию адалимумабом при суставных вариантах ЮИА ранее не проводилось. Однако часто сравнивается между собой эффективность препаратов, в настоящий момент одобренных для использования в первой линии терапии при ЮИА, — этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб [9, 22]. Нами также ранее проведены исследования предикторов эффективности терапии этанерцептом и тоцилизумабом [9, 13]. По результатам исследований выявлено, что для достижения лучшей эффективности каждого из препаратов необходимо сочетание клинических, лабораторных, анамнестических факторов. Часть факторов противоречива: так, по данным зарубежных исследований, высокий уровень островоспалительных маркеров крови являлся предиктором хорошего ответа на терапию этанерцептом, а в исследовании, проведенном на базе нашего Центра, этот показатель явился прогностическим фактором недостаточной эффективности препарата [7, 9].

Все работы подчеркивают нюансы при использовании каждого из препаратов: например, этанерцепт лучше использовать у пациентов с дебютом болезни в возрасте младше 4 лет [7, 9, 22], адалимумаб — у пациентов с увеитом в анамнезе [10, 22], а тоцилизумаб — в первую очередь при ЮИА с системным началом [10, 13], хотя он эффективен и при суставных вариантах ЮИА [10, 13]. Изучается множество клинических, демографических, лабораторных показателей; есть противоречивые

данные, однако важно отметить, что все исследования указывают на необходимость более раннего начала агрессивной терапии, включающей ГИБП, у пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В наше исследование включались все госпитализированные в отделение пациенты с ЮИА без системных проявлений, получавшие адалимумаб. Это привело к преобладанию среди них больных с персистирующим артритом, полиартритом и энтезитассоциированным артритом. Нам не удалось выделить другие варианты ЮИА для анализа предикторов внутри них, что, несомненно, представляет значительный интерес и нуждается в дальнейшем изучении. Из возможных лабораторных предикторов ответа нами рассматривались только СОЭ и СРБ, большее внимание уделено демографическим и клиническим прогностическим факторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость развития ответа на терапию адалимумабом (улучшение по критерию АКР70, уменьшение числа суставов с активным артритом в течение 1 мес), а также указание на увеит в анамнезе, определяют отдаленный (через 12 мес) прогноз эффективности лечения больных с ЮИА без системных проявлений. В детской практике не так много исследований предикторов ответа на терапию ГИБП, а полученные данные разнородны в связи с рассмотрением разных лабораторных и клинических факторов. Продолжение изучения предикторов ответа на терапию ГИБП обеспечит персонализированный подход к каждому пациенту.

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.

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

CONFLICT OF INTERESTS

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

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

Tatyana V. Sleptsova — receiving research funding from Centocor, Novartis.

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

ORCID

Е. И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Р. В. Денисова

<https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

М. А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

А. Н. Фетисова

<https://orcid.org/0000-0002-8959-1606>

А. В. Мамутова

<https://orcid.org/0000-0003-0367-6017>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):523–529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
2. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(1 Suppl):1–10. doi: 10.1177/03946320140270S101.
3. 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.
4. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. — М.; 2017. [Soyuz pediatrov Rossii. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom*. Moscow; 2017. (In Russ.)] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf. Ссылка активна на 12.10.2018.
5. Mourao AF, Santos MJ, Melo Gomes JA, et al. Effectiveness and long-term retention of anti-tumour necrosis factor treatment in juvenile and adult patients with juvenile idiopathic arthritis: data from Reuma.pt. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):697–703. doi: 10.1093/rheumatology/kev398.
6. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–524. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
7. 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.
8. Кайлина А.Н., Огородова Л.М., Часовских Ю.П., Кремер Е.Э. Показатели системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т. 68. — № 7 — С. 36–40. [Kailina AN, Ogorodova LM, Chasovskikh YP, Kremer EE. Indices of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, TIMP-1) with juvenile arthritis in children. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(7):36–40. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i7.710.
9. 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.
10. Horneff G, Klein A, Klotzsch 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.
11. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2012–2021. doi: 10.1002/art.34343.
12. Lee WJ, Briars L, Lee TA, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis or rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(12):1201–1209. doi: 10.1002/phar.1856.
13. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., и др. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 3 — С. 207–215. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, et al. Prognostic factors for the response to tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a cohort study. *Current Pediatrics*. 2018;17(3):207–215. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i3.1889.
14. Kashchenko E, Alexeeva E, Bzarova T, et al. AB0951 Factors associated with response to adalimumab treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1387–1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4011.
15. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и др. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4 — С. 464–476. [Alexeeva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab long-term administration with immunosuppressants at juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):464–476. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i4.1385.
16. 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.
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. 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.
20. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863–1869. doi:10.1136/ard.2008.102103.
21. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Adalimumab for the treatment of immune-mediated diseases: an update on old and recent indications. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47(4):277–288. doi: 10.1358/dot.2011.47.4.1576692.
22. Anink J, Otten MH, Gorter SL, et al. Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab? *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1674–1679. doi: 10.1093/rheumatology/ket170.
23. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94. doi: 10.1186/ar3369.
24. 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.
25. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):801–808. doi: 10.3899/jrheum.081048.