

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>,  
М.А. Солошенко<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, Д.Д. Ванькова<sup>1</sup>, А.А. Альшевская<sup>3</sup>,  
А.В. Москалев<sup>3</sup>, А.В. Мамутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский центр биостатистики и клинических исследований, Новосибирск,  
Российская Федерация

# Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование

31

## 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: 11.02.2019 г., принята к печати: 25.02.2019 г.

Прогнозирование результатов терапии больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений — необходимое условие повышения эффективности их лечения. **Цель исследования** — установить ранние предикторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы.** Изучены результаты терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений, госпитализированных в период с декабря 2009 по август 2014 г., которым назначили этанерцепт. Оценена ассоциация исходных демографических показателей, а также исходных и зарегистрированных через 1 мес лечения клинических и лабораторных показателей с достижением ремиссии по критериям С. Wallace через 1 год терапии. **Результаты.** В исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (максимальная разовая доза 25 мг). Помимо этанерцепта 136 (69%) пациентов получали метотрексат, 121 (61%) — нестероидные противовоспалительные препараты, 10 (5%) — глюкокортикостероиды, 6 (3%) — сульфасалазин. Через 1 год ремиссия была зафиксирована у 77/197 (39,1%) пациентов. По результатам многофакторного анализа, предикторами ремиссии были исходно число болезненных суставов  $\leq 4$  (отношение шансов 4,38; 95% доверительный интервал 2,33–8,55), длительность болезни до начала терапии этанерцептом  $\leq 2$  лет (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–2,15), снижение активности болезни по индексу JADAS71  $\geq 10$  баллов через 1 мес терапии, включавшей этанерцепт (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,38–5,03). Чувствительность модели составила 32% (наличие всех 3 критериев у 25/77 пациентов с ремиссией), специфичность — 94% (отсутствие хотя бы одного критерия у 113/120 больных, не достигших ремиссии). **Заключение.** Предикторами ремиссии ЮИА без системных проявлений через 1 год терапии этанерцептом являются меньшее число болезненных суставов до начала терапии, меньшая длительность болезни, а также выраженное снижение активности болезни через 1 мес лечения.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, терапия, предикторы, факторы риска, генно-инженерный биологический препарат, этанерцепт, побочные эффекты.

(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., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалев А.В., Мамутова А.В. Ранние прогностические факторы достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: проспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (1): 31–40. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1989)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — группа воспалительных заболеваний суставов, продолжительностью не менее 6 нед, у пациентов младше 16 лет [1, 2]. В 1980-х годах прошлого века, до начала использования болезньюмодифицирующих антиревматических

препаратов, в первую очередь метотрексата, ЮИА считался практически неизлечимым и инвалидизирующим заболеванием. В свою очередь, болезньюмодифицирующие антиревматические препараты оказывались неэффективными у 30% пациентов [3]. С конца 1990-х для лечения ЮИА стали использовать генно-инженерные

биологические препараты (ГИБП). При изучении эффективности терапии ГИБП у больных ЮИА было выявлено, что 30–40% пациентов не достигают ремиссии заболевания [4, 5]. Более того, пациенты демонстрировали разный ответ на терапию разными препаратами [6, 7].

К настоящему времени накоплен большой опыт использования этанерцепта в лечении больных ЮИА — первого ГИБП, одобренного для пациентов с ЮИА. R. Davies и соавт. в систематическом обзоре эффективности ГИБП в зависимости от варианта ЮИА отметили, что на фоне терапии этанерцептом пациенты с распространенным олигоартритом чаще достигают стадии неактивного заболевания, чем пациенты с другими вариантами ЮИА [8]. Было выявлено также, что пациенты с положительным ревматоидным фактором реже достигают стадии неактивного заболевания, чем дети с отрицательным ревматоидным фактором. В отдельных исследованиях предикторов ответа на этанерцепт было показано, что препарат малоэффективен при ЮИА с системным началом (сЮИА) [7, 9, 10]. В одной из работ было установлено, что персистирующий олигоартрит является предиктором достижения АКР90 и стадии неактивной болезни [11].

Изучению клинических и демографических предикторов эффективности терапии этанерцептом посвящено несколько исследований [4, 7, 9–15]. Оценка прогностических факторов ответа на этанерцепт учитывала разные исходы терапии: 70 [9] или 90% [15] улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов), стадия неактивной болезни [10–13] и ремиссия по критериям С. Wallace [4, 14], минимальная активность болезни по индексу JADAS71 [15], а также разные сроки терапии — от 6 до 136 мес. В числе

предикторов конечного результата терапии отмечены исходно (до начала применения этанерцепта) низкий показатель индекса функциональной способности CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [9, 10, 13], младший возраст на момент начала терапии [4, 9, 15] или дебюта заболевания [4, 10, 12, 13], меньшая длительность болезни [4, 11, 13, 15], отсутствие сопутствующей терапии глюкокортикостероидами [9, 15]. В 2017 г. Y. Su и соавт. представили анализ данных японского когортного исследования пациентов с ЮИА, в котором изучалась ассоциация исходов терапии этанерцептом с изменениями показателей активности болезни [14]. Было установлено, что предиктором развития ремиссии в период после 12 мес терапии (максимально до 136 мес) было улучшение по АКР<sub>педи</sub> на 70% к 4-му мес терапии этанерцептом. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях ЮИА (TREAT [16], ACUTE-JIA [17], BeST for Kids study [18]) было показано, что меньшая длительность болезни до применения ГИБП ассоциирована с более высокой вероятностью быстрого достижения стадии неактивного заболевания. Вместе с тем до настоящего времени нет единого мнения о том, как связаны клинические факторы с ответом на терапию ГИБП. Учитывая различные предикторы ответа на терапию в ранее проведенных исследованиях, с целью сопоставления результатов, полученных в разных клинических центрах, необходимо продолжать изучение предикторов ответа на терапию этанерцептом, чтобы обеспечить индивидуальный подход к лечению пациентов с ЮИА.

**Целью настоящего исследования** было выявление ранних предикторов достижения ремиссии при терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatyana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Kseniya B. Isaeva<sup>1</sup>, Tatyana V. Sleptsova<sup>1</sup>, Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Olga L. Lomakina<sup>1</sup>, Anna N. Fetisova<sup>1</sup>, Dariya D. Vankova<sup>1</sup>, Alina A. Alshevskaya<sup>3</sup>, Andrei V. Moskalev<sup>3</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Center for Biostatistics and Clinical Research, Novosibirsk, Russian Federation

## Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Without Systematic Manifestations: Prospective Cohort Study

**Background.** Prognosis of therapy results of patients with the juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systematic manifestations is the precondition of their treatment efficiency enhancement. **Objective.** Our aim was to establish early predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations who received Etanercept therapy. **Methods.** In prospective cohort study the therapy results of patients with JIA without systematic manifestations hospitalized from December, 2009 to August, 2014 and administrated with Etanercept are analysed. The association of initial demographic indicators as well as initial and registered after a month of treatment clinical and laboratory indicators with remission achievement after a year of treatment according to the Wallace criteria is estimated. **Results.** The research included 197 patients with JIA without systematic manifestations who received Etanercept in 0.4 mg/kg dose twice a week subcutaneously (the maximum single dose — 25 mg). In addition to Etanercept 136 (69%) patients received Methotrexat, 121 (61%) — non-steroidal anti-inflammatory drugs, 10 (5%) — glucocorticosteroids, 6 (3%) — Sulfasalazine. After a year of treatment remission was recorded in 77 out of 197 (39.1%) patients. According to multivariate analysis the remission predictors are the following: tender joint count  $\leq 4$  (odds ratio (OR) 4.38; 95% confidential interval (CI) 2.33–8.55), duration of illness before Etanercept therapy  $\leq 2$  years (OR 1.28; 95% CI 1.02–2.15), disease activity decline according to JADAS71 index  $\geq 10$  points in a month of the therapy including Etanercept (OR 2.59; 95% CI 1.38–5.03). Model sensitivity was 32% (all three criteria in 25/77 patients with remission), specificity — 94% (lack of even one criteria in 113/120 patients who did not achieve remission). **Conclusion.** The predictors of remission in patients with JIA without systematic manifestations in 1 year of Etanercept therapy are smaller tender joint count prior to therapy, smaller duration of illness as well as significant disease activity decline in a month of the therapy.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, therapy, predictors, risk factors, genetically engineered biologic drugs, Etanercept, adverse effects.

(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., Vankova Dariya D., Alshevskaya Alina A., Moskalev Andrei V., Mamutova Anna V. Early Prognostic Factors for Remission Achievement at Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis without Systematic Manifestations: Prospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 31–40. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1989)

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведен анализ данных проспективного когортного исследования, результаты которого были опубликованы ранее [11, 19].

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва). В исследование включали пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым назначался этанерцепт в период с декабря 2009 г. по август 2014 г. В указанный период этанерцепт применяли у большего числа больных, однако в настоящей статье описываются результаты анализа данных ранее проведенного проспективного исследования [19].

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

- варианты ЮИА без системных проявлений;
- назначение этанерцепта впервые;
- отсутствие признаков туберкулеза.

### Диагностические критерии

ЮИА без системных проявлений устанавливали в соответствии с классификацией Международной лиги ассоциаций ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [20]. Выделяли олигоартикулярный, полиартикулярный (позитивный по ревматоидному фактору, РФ-позитивный), полиартикулярный (РФ-негативный), энтезитассоциированный и псориатический артрит. Этанерцепт назначали в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно с интервалами 3–4 сут между инъекциями (максимальная разовая доза 25 мг).

Диагностику туберкулеза проводили совместно с физиатром. Для исключения туберкулеза участникам исследования до назначения этанерцепта проводили реакцию Манту, Диаскинтест и компьютерную томографию легких.

### Основной показатель исследования

Исходом терапии считали достижение медикаментозной ремиссии по критериям С. Wallace, а именно сохранение после 1-го визита стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии (устанавливали через 9 и 12 мес). Стадию неактивной болезни фиксировали при отсутствии увеита, суставов с активным артритом (наличие выпота и/или ограничение движений и боль), системных проявлений ЮИА (лихорадка, сыпь, серозит, спленомегалия, генерализованный лимфаденит), а также при нормальных значениях скорости оседания эритроцитов ( $\text{СОЭ} < 20 \text{ мм/ч}$ ) и концентрации С-реактивного белка ( $\text{СРБ} < 5 \text{ мг/л}$ ), оценке активности болезни врачом или состояния здоровья родителем/пациентом по 10-балльной (100-миллиметровой) визуальной аналоговой шкале (ВАШ) равной нулю, продолжительности утренней скованности  $< 15 \text{ мин}$  [21].

### Дополнительные показатели исследования

Определяли эффективность терапии через 1; 3; 6; 9 и 12 мес ( $\pm 3 \text{ сут}$ ): по критериям  $\text{АКР}_{\text{педи}}$  30/50/70/90 (30; 50; 70 или 90% улучшение как минимум по 3 из 6 педиатрических критериев АКР), определяемых с учетом активности болезни по оценке врача и состояния здоровья по оценке родителя/пациента по ВАШ, индексу CHAQ, числа суставов с нарушением функции, числа суставов с активным артритом, уровня

СОЭ и/или концентрации СРБ, при возможном ухудшении  $\geq 30\%$  не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением [22].

### Безопасность терапии

В течение 12 мес терапии этанерцептом при плановых визитах через 1; 3; 6; 9 и 12 мес ( $\pm 3 \text{ сут}$ ) фиксировали нежелательные явления, возникшие в период между визитами, по представленной пациентом медицинской документации (амбулаторная карта пациента).

### Предикторы

В числе предполагаемых предикторов ответа на терапию этанерцептом изучали:

- демографические показатели: пол, возраст дебюта ЮИА, длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом;
- вариант ЮИА по классификации ILAR [20];
- активность ЮИА (исходно, через 1 мес  $\pm 3 \text{ сут}$  терапии и разница абсолютных значений) по клиническим (длительность утренней скованности, число пораженных суставов) и лабораторным (уровень СОЭ, концентрация СРБ) данным, оценке активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ, индексу CHAQ;
- лечение: число ранее используемых болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и ГИБП, длительность терапии каждым из препаратов, сопутствующая (на момент назначения этанерцепта) терапия, включая нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные глюкокортикостероиды и метотрексат;
- эффективность терапии через 1 мес ( $\pm 3 \text{ сут}$ ): по значении индекса активности болезни в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71) [23] с расчетом суммы (диапазон возможных значений 0–101) числа суставов с активным артритом, оценки активности болезни врачом и состояния здоровья родителем/пациентом по ВАШ, уровня СОЭ.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистический анализ

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей, зафиксированных до и после терапии, проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Анализ результатов лечения выполнен по принципу intention-to-treat («намерение лечить»); в частности, достижением конечной точки исследования (ремиссии) считали установление ремиссии на визитах через 9 (с завершением исследования в запланированные сроки) и 12 мес. Во всех остальных случаях (преждевременное завершение исследования, повторное обострение болезни на визите 12 мес, улучшение по  $\text{АКР}_{\text{педи}}$ , достижение стадии неактивной болезни) фиксировали недостижение ремиссии. Для определения предикторов ремиссии использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости  $p < 0,2$ , а также показатели, выделенные на основании анализа литературных данных (табл. 1).

Таблица 1. Предикторы исходов терапии этанерцептом в ранее проведенных исследованиях  
Table 1. Predictors of outcomes after therapy with Etanercept in earlier studies

Параметры	[13]	[10]	[12]	[9]	[15]	[11]	[4]	[14]	Настоящее исследование
Число пациентов, n	787	262	173	863	496	197	152	58	197
Длительность исследования, мес	12	15	12	6	12	12	6–36	12–136	12
Исход	Стадия неактивной болезни и ремиссия (C. Wallace)	Стадия неактивной болезни (C. Wallace)	Стадия неактивной болезни (C. Wallace)	АКР70	АКР90	Минимальная активность болезни (JADAS71)	АКР90 и стадия неактивной болезни (C. Wallace, JADAS71)	Ремиссия (C. Wallace)	Ремиссия (C. Wallace)
Предикторы ответа									
Низкий СНАQ	✓ (< 0,77)	✓	х	✓	х	х	-	х	х
Младший возраст на момент старта терапии	х	х	х	✓	х	✓	✓ (< 10 лет)	х	х
Младший возраст дебюта заболевания	✓ (< 0,9 лет)	✓	✓ (< 3,6 лет)	х	х	х	✓ (< 8 лет)	х	х
Малое число БМАП в анамнезе	х	✓	х	х	х	✓	х	х	х
Отсутствие сопутствующей терапии ГКС	х	х	х	✓	✓	х	х	х	х
Меньшее число суставов с активным артритом	✓ (≤ 1)	х	х	х	х	х	х	х	х
Меньшее число суставов с ограничением движений	х	х	х	х	х	✓	х	-	х
Меньшее число болезненных суставов	х	х	х	х	х	х	х	-	✓ (≤ 4)
Отсутствие поражения лучезапястных суставов	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
Меньшая длительность болезни до старта терапии	✓ (< 0,9 лет)	х	х	х	✓	✓	✓ (< 2,4 лет)	х	✓ (< 2 лет)
Высокий СОЭ	х	х	х	✓	х	х	х	х	х
Наличие увеита	-	-	-	-	✓	х	-	-	х
HLAВ27	-	-	-	х	-	-	✓	-	-
Персистирующий олигоартрит	х	х	х	х	х	✓	х	х	-
Изменение JADAS71 через 1 мес	-	-	-	-	-	-	-	-	✓ (≥ 10 баллов)
Дотяжение АКР <sub>Геди</sub> 70 через 4 мес	-	-	-	-	-	-	-	✓	-

Примечание. Если не указано пороговое значение для предиктора ответа, данные не были представлены в источнике. ✓ — определена связь между показателем и исходом; х — не определена связь между показателем и исходом; (-) — связь между показателем и исходом не изучалась. АКР — Американская коллегия ревматологов, БМАП — болезньюмодифицирующие антиревматические препараты, ГКС — глюкокортикостероиды. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. The threshold level for response predictor was not specified, the data was not presented elsewhere. ✓ — there is link between parameter and outcome; х — there is no link between parameter and outcome; (-) — the link between parameter and outcome was not. АКР (ACR) — American College of Rheumatology, БМАП (DMARD) — disease-modifying anti-rheumatic drugs, ГКС (GKS) — glucocorticosteroids, СОЭ (ESR) — erythrocyte sedimentation rate.



Построение моделей 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<sup>2</sup>, критерий улучшения — отсутствие снижения показателя). Для итоговой модели выбирались бинарные значения выявленных предикторов. Пороговые значения для количественных показателей определяли методом поиска максимальной специфичности модели с шагом 1 (год, балл, сустав и т.д.). Для этой модели рассчитывали чувствительность (доля тех, у которых модель прогнозирует достижение ремиссии среди всех больных с этим исходом) и специфичность (доля тех, у которых модель не прогнозирует ремиссии среди всех больных без этого исхода). Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные *p*-значения были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio, версия 1.0.136 (Free Software

Foundation Inc., США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

### Этическая экспертиза

Первичное исследование [19] было одобрено Локальным этическим комитетом Научного медицинского исследовательского центра здоровья детей (протокол № 36 от 16 октября 2008 г.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на введение этанерцепта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика участников исследования

В период с декабря 2009 г. по август 2014 в исследование были включены 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым был назначен этанерцепт. Чаще всего диагностировали персистирующий олигоартрит и РФ-негативный полиартрит. У всех пациентов был активный артрит. До начала терапии этанерцептом все пациенты получали терапию иммунодепрессантами (метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, сульфасалазин, циклоспорин). У большинства пациентов этанерцепт являлся первым ГИБП (табл. 2).

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений (*n* = 197)

**Table 2.** Characteristic of patients with JIA without systematic manifestations (*n* = 197)

Показатели	Значение
Пол (девочки), абс. (%)	137 (69,5)
Возраст*, лет	7 (4; 12)
Возраст дебюта ЮИА, лет	3 (2; 7)
Длительность анамнеза ЮИА*, лет	2 (1; 5)
Диагноз по ILAR, абс. (%):	
• РФ-позитивный полиартрит	1 (0,5)
• РФ-негативный полиартрит	64 (32,5)
• персистирующий олигоартрит	84 (42,6)
• распространенный олигоартрит	23 (11,7)
• энтезитассоциированный артрит	24 (12,2)
• псориатический артрит	1 (0,5)
Сопутствующий увеит*, абс. (%)	7 (3,6)
Предшествующая терапия**	
НПВП, абс. (%)	194 (98,4)
Болезньмодифицирующие препараты, абс. (%)	
• метотрексат	162 (82,2)
• другие препараты***	84 (42,6)
• лефлуномид	5 (2,5)
• циклофосфамид	1 (0,5)
• гидроксихлорохин	11 (5,6)
• сульфасалазин	49 (24,9)
• циклоспорин	38 (19,3)
• ≥ 2 препаратов одновременно, помимо метотрексата	17 (8,6)
Глюкокортикостероиды ( <i>per os</i> )	39 (19,8)
ГИБП-наивные пациенты, абс. (%)	153 (77,7)
Один ГИБП в анамнезе, абс. (%)	37 (18,8)
Два и более ГИБП в анамнезе, абс. (%)	7 (3,5)
Сопутствующая терапия****	
• метотрексат, абс. (%)	136 (69,0)
• сульфасалазин, абс. (%)	6 (3,0)
• НПВП, абс. (%)	121 (61,4)
• глюкокортикостероиды ( <i>per os</i> ), абс. (%)	10 (5,1)

**Примечание.** \* — до начала терапии этанерцептом; \*\* — лекарственные средства, принимаемые когда-либо до начала терапии этанерцептом; \*\*\* — лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, сульфасалазин и/или циклоспорин; \*\*\*\* — лекарственные средства, принимаемые на момент начала терапии этанерцептом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

**Note.** \* — before treatment with Etanercept; \*\* — any drugs taken before treatment with Etanercept; \*\*\* — Leflunomide, Cyclophosphamide, Hydroxychloroquine, Sulfasalazine and/or Cyclosporine; \*\*\*\* — drugs taken on the start of treatment with Etanercept. ЮИА (JIA) — juvenile idiopathic arthritis, ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs, НПВП (NSAID) — non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Таблица 3.** Динамика лабораторных и клинических показателей активности ЮИА исходно и через 1 мес терапии этанерцептом  
**Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory indicators of JIA activity initially and after a month of treatment with Etanercept

Показатели	Исходно*	Через 1 мес	Разница**	p
СОЭ, мм/ч	21 (12; 35)	10 (5; 16)	9 (3; 21)	0,001
С-реактивный белок, мг/л	6,6 (1,9; 19,7)	1 (0; 4,6)	5,3 (1; 12)	0,001
Продолжительность утренней скованности, мин	30 (0; 60)	0 (0; 0)	30 (0; 60)	0,001
Число болезненных суставов, абс.	4 (2; 8)	0 (0; 2)	3 (1; 7)	0,001
Число припухших суставов, абс.	4 (2; 8)	2 (0; 5)	2 (0; 3)	0,001
Число суставов с ограничением объема движений, абс.	4 (2; 11)	2 (1; 6)	0 (0; 3)	0,001
Число активных суставов, абс.	4 (2; 10)	2 (0; 6)	2 (0; 4)	0,001
Оценка активности болезни по ВАШ (врач), баллы	60 (45; 80)	28 (18; 40)	30 (16; 47)	0,001
Оценка состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент), баллы	68 (50; 82,5)	32 (18; 46)	31 (17; 46)	0,001
CHAQ, баллы	1,3 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 1)	0,5 (0,3; 1)	0,001
JADAS71, баллы	19,2 (13,8; 28,5)	8,1 (5; 14,9)	9,8 (5,3; 14,8)	0,001

Примечание. \* — на момент начала терапии этанерцептом; \*\* — разница между исходным значением показателя и его значением через 1 мес терапии.

Note. \* — at start of treatment with Etanercept; \*\* — delta between initial level and level after 1 month of the treatment.

### Эффективность терапии

Терапия этанерцептом продемонстрировала высокую эффективность уже через 1 мес лечения (табл. 3). По всем основным показателям тяжести заболевания (клиническим, лабораторным, интегральным) было показано значимое улучшение состояния пациентов ( $p < 0,001$ ). Через 1 год терапии медикаментозная ремиссия болезни по критериям С. Wallace была установлена у 77 из 197 больных, стадия неактивной болезни — более чем у 2/3, достижение неактивного заболевания по критериям JADAS71 (индекс равен 0) — у 81 (41%) пациента, улучшение по критерию ACR30/50/70 — у 86–90%, ACR90 — более чем у 70% (рис.).

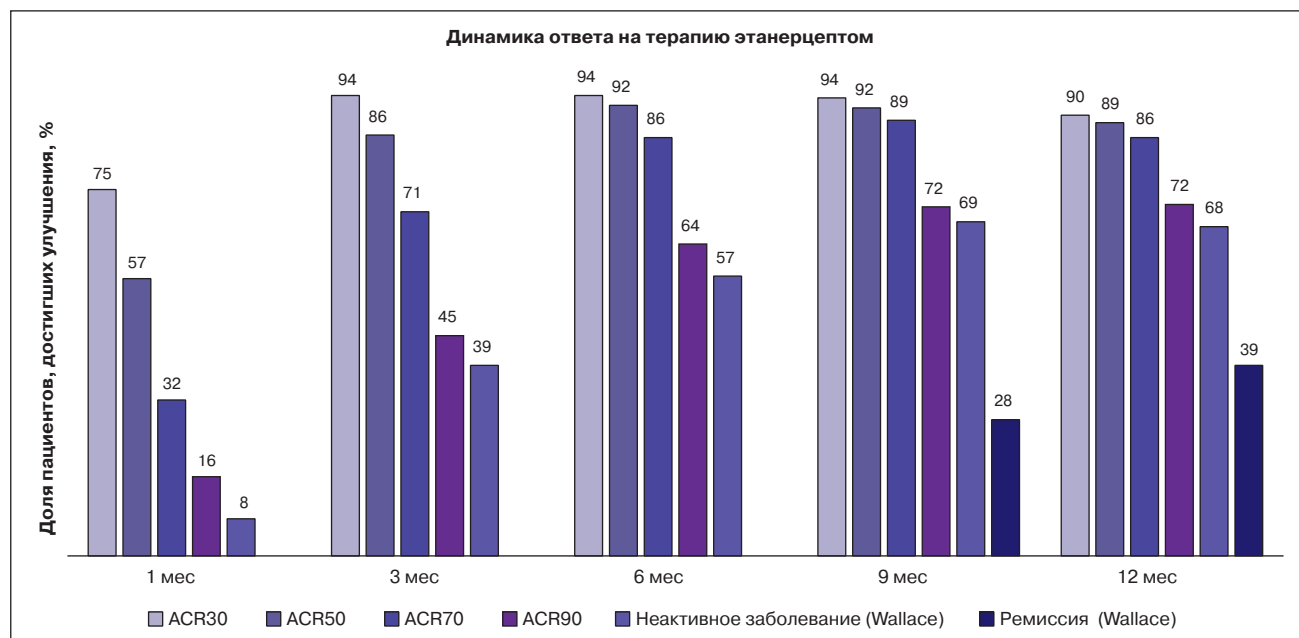
### Безопасность терапии

Инъекционные реакции на введение этанерцепта включали гриппоподобный синдром (у 1/197), сыпь (у 4/197). Инфекции ЛОР-органов (острый ринит, острый синусит, острый фарингит) в течение 12 мес терапии перенесли 28 детей, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония) — 10 из 197 пациентов. Вираз туберкулиновых проб зарегистрирован у 6 пациентов.

### Предикторы достижения ремиссии

В табл. 4 представлены общие и демографические, анамнестические параметры, а также показатели на момент старта терапии и через 1 мес лечения, которые

**Рис.** Результаты 12-месячной терапии, включавшей этанерцепт  
**Fig.** Results of 12 months treatment with Etanercept



Примечание. Доля пациентов, достигших соответствующего исхода, рассчитана для всех 197 пациентов, включенных в анализ.

Note. Percentage of patients who has reached corresponding outcome was calculated for all 197 patients included in this study.

**Таблица 4.** Предикторы достижения ремиссии у детей с ЮИА без системных проявлений ( $n = 197$ ) через 12 мес терапии, включавшей этанерцепт: результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

**Table 4.** Predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations ( $n = 197$ ) after 12 months of treatment included Etanercept: results of univariate logistic regression analysis

Показатели	ОШ (95% ДИ)	$p$
Женский пол	2,21 (1,15–4,38)	0,019
РФ-негативный полиартрит (исходно)	0,39 (0,20–0,75)	0,006
Персистирующий олигоартрит (исходно)	2,67 (1,49–4,85)	0,001
Энтезитассоциированный артрит (исходно)	0,48 (0,17–1,21)	0,138
Возраст дебюта ЮИА	0,94 (0,87–1,02)	0,156
<b>Терапия в анамнезе</b>		
Число БМАП (кроме метотрексата)	0,37 (0,21–0,60)	0,001
БМАП (кроме метотрексата)	0,34 (0,18–0,62)	0,001
Пероральные глюкокортикостероиды	0,48 (0,21–0,95)	0,063
ГИБП	0,51 (0,24–1,04)	0,071
Сульфасалазин	0,61 (0,30–1,20)	0,163
<b>Показатели на момент начала терапии</b>		
Возраст больных	0,90 (0,84–0,96)	0,002
Длительность ЮИА	0,86 (0,77–0,95)	0,005
Число активных суставов	0,94 (0,90–0,98)	0,004
Длительность утренней скованности	0,991 (0,985–0,996)	0,002
Число суставов с ограничением движений	0,94 (0,90–0,97)	0,002
Число болезненных суставов	0,92 (0,87–0,96)	0,001
Число отекающих суставов	0,95 (0,90–0,98)	0,011
СОЭ	0,991 (0,976–1,004)	0,188
СРБ	0,989 (0,976–0,999)	0,056
Исходная оценка активности болезни по ВАШ (врач)	0,987 (0,973–1,001)	0,08
Индекс CHAQ	0,69 (0,47–1,01)	0,057
Индекс JADAS71	0,96 (0,93–0,98)	0,003
Сопутствующая терапия метотрексатом	0,95 (0,92–0,99)	0,011
<b>Показатели через 1 мес терапии*</b>		
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (родитель/пациент)	1,018 (1,005–1,033)	0,009
Изменение оценки состояния здоровья по ВАШ (врач)	1,018 (1,004–1,033)	0,014
Изменение длительности утренней скованности	0,993 (0,987–0,998)	0,013
Изменение числа болезненных суставов	0,944 (0,893–0,989)	0,028
Изменение индекса CHAQ	1,556 (0,949–2,583)	0,082
Изменение индекса JADAS71	1,022 (0,989–1,058)	0,197

*Примечание.* \* — расчет значений отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) выполнен для величины уменьшения исходных значений показателя через 1 мес терапии этанерцептом. Для количественных показателей ОШ (95% ДИ) рассчитывалось для изменения значений показателя на соответствующую единицу. Из всех исследованных параметров приведены факторы, для которых показан уровень значимости  $p < 0,2$ . БМАП — болезньюмодифирующие антиревматические препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, РФ — ревматоидный фактор, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

*Note.* \* — calculation of odds ratio (OR; 95% CI) was performed for the reduction range of initial indicators after 1 month of treatment with Etanercept. For quantitative indicators OR (95% CI) was calculated for indicator changes on corresponding unit. The factors (out of all indicators) for which P-value is  $< 0.2$  are presented. БМАП (DMARD) — disease-modifying anti-rheumatic drugs, ГИБП (GEBD) — genetically engineered biologic drugs, РФ (RF) — rheumatoid factor, JIA — juvenile idiopathic arthritis, СОЭ (ESR) — erythrocyte sedimentation rate, СРБ (CRP) — C-reactive protein.

были связаны с развитием медикаментозной ремиссии по критериям С. Wallace через 1 год терапии этанерцептом, по данным однофакторного регрессионного анализа. С использованием статистически и клинически значимых параметров была построена многофакторная модель наилучшего ответа на терапию (табл. 5). Частная модель включала в качестве предикторов число болез-

ненных суставов  $\leq 4$  (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,33–8,55), длительность болезни не более 2 лет до назначения лечения (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–2,15), а также снижение активности болезни по индексу JADAS71  $\geq 10$  баллов через 1 мес терапии (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,38–5,03). Эта модель продемонстрировала чувствительность 32% (положительные значения всех трех критериев прогнози-

**Таблица 5.** Предикторы достижения ремиссии у детей с ЮИА без системных проявлений ( $n = 197$ ) через 12 мес терапии, включавшей этанерцепт: результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

**Table 5.** Predictors for remission achievement in patients with JIA without systematic manifestations ( $n = 197$ ) after 12 months of treatment included Etanercept: results of multivariate logistic regression analysis

Параметр	ОШ (95% ДИ)*	$p$
Длительность ЮИА до начала терапии этанерцептом**	0,89 (0,79–0,99)	0,036
Число болезненных суставов (исходно)	0,89 (0,84–0,94)	0,001
Снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 мес терапии	1,08 (1,03–1,14)	0,001

*Примечание.* \* — величина значений отношения шансов (ОШ; 95% ДИ) рассчитывалась для изменения значений количественного показателя на соответствующую единицу. Характеристики модели: AIC = 237,5;  $R^2 = 14\%$ .

*Note.* \* — value of odds ratio (OR; 95% CI) was calculated for change in quantitative indicator on corresponding unit. Model characteristics: AIC = 237.5;  $R^2 = 14\%$ .

руют ремиссию у 25 из 77 пациентов с ремиссией через 12 мес терапии) и специфичность 94% (нулевые значения хотя бы одного из трех критериев не прогнозируют ремиссии у 113 из 120 больных, не достигших ремиссии через 12 мес терапии).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Через 12 мес терапии этанерцептом медикаментозная ремиссия заболевания по С. Wallace была зафиксирована почти у 40% больных ЮИА без системных проявлений. Предикторами достижения этого исхода терапии были длительность ЮИА менее 2 лет и число болезненных суставов  $\leq 4$  до начала терапии этанерцептом, а также снижение активности болезни по индексу JADAS71  $\geq 10$  баллов через 1 мес лечения.

### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с особенностями выборки пациентов. В анализ включены данные 197 пациентов, получавших этанерцепт, из ранее проведенного проспективного исследования [19], в которое, помимо данных пациентов, в отдельную группу были включены 200 пациентов, получающих метотрексат без сопутствующей терапии ГИБП. В период с декабря 2009 г. по август 2014 на базе отделения, в котором проводилось настоящее исследование, этанерцепт был назначен большему числу пациентов. Анализ всех пациентов, получающих этанерцепт, мог бы привести к другим результатам настоящей работы, однако сведений по невключенным пациентам нет.

Выявленные показатели не могут быть использованы для прогнозирования других исходов терапии ЮИА (например, улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>, стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace или стадия неактивной болезни и ремиссия по индексу JADAS71). Прогностические характеристики этих показателей нельзя использовать и за пределами изученного периода (12 мес). Необходимо также отметить, что отбор потенциальных прогностических факторов был произведен на основании ранее опубликованных данных [4, 7, 9–15]. В этой связи могли быть упущены другие показатели, которые могут влиять на достижение исхода.

Ограничением исследования является также и низкая чувствительность финальной многофакторной модели. При одновременном наличии всех предикторов ответа у пациентов, получающих этанерцепт, прогнозировать достаточно точно ремиссию болезни по С. Wallace через 12 мес терапии невозможно (чувствительность моде-

ли 32%). При отсутствии такого сочетания предикторов ответа высока вероятность неэффективности терапии этанерцептом (специфичность модели 94%).

### Обсуждение основного результата исследования

Больше всего исследований, в которых изучались предикторы ответа на терапию ГИБП, было посвящено анализу результатов применения этанерцепта. Это связано с тем, что этанерцепт был первым ГИБП, одобренным для использования при ЮИА. Учитывая различия в механизмах развития вариантов ЮИА [24, 25], в наше исследование были включены пациенты с ЮИА без системных проявлений. При изучении прогностических факторов эффективности этанерцепта у пациентов с ЮИА ряд зарубежных авторов указывают в своих работах на то, что недостаточный эффект терапии связан с системным вариантом ЮИА [7, 9, 10].

При изучении предикторов ответа на терапию этанерцептом для оценки прогностических факторов исследователи выбирали разные исходы терапии (см. табл. 1), что связано как с разным сроком наблюдения, так и с тем, что в ряде работ не удавалось выявить статистически значимых связей с определенными исходами. Таким образом, разнородность выявленных прогностических факторов может быть связана и с указанными различиями, и с большим разбросом в выборке пациентов (от 58 до 863 человек).

В нашем исследовании изучались прогностические факторы ремиссии заболевания через 1 год лечения этанерцептом. Данный исход заболевания был выбран как наилучший в целом, а также с учетом рекомендаций Международной экспертной группы детских ревматологов по лечению ЮИА, где подчеркивается, что целью терапии ЮИА должно быть достижение клинической ремиссии, независимо от страны и обеспечения лекарственными средствами [26]. В нашей работе, как и в работах других авторов [4, 15], определено, что меньшая длительность заболевания является предиктором наилучшего исхода лечения. Такие данные подтверждают эффективность стратегии ранней агрессивной терапии пациентов с ЮИА.

Нами также установлено, что меньшее число болезненных суставов на момент начала терапии этанерцептом является предиктором ремиссии через 1 год терапии. В других работах число болезненных суставов не определено в качестве прогностического фактора ответа, однако в исследовании V. Papsdorf и G. Horneff выявлено, что меньшее число суставов с активным суставным синдромом является предиктором достижения стадии неактивного заболевания через 1 год лечения [13].



В настоящем исследовании мы акцентируем внимание на изучении ранних предикторов ответа на терапию этанерцептом. Только в исследовании Y. Su и соавт. изучались ранние предикторы, однако выборка пациентов была небольшой ( $n = 58$ ) [14]. Нами установлено, что снижение оценки активности болезни по индексу JADAS71  $\geq 10$  баллов через 1 мес лечения по сравнению с исходным значением позволяет прогнозировать достижение ремиссии через 1 год лечения. Определение ранних предикторов ответа на терапию, возможно, повысит вероятность своевременной коррекции терапии ЮИА, однако это требует большего числа исследований в данном направлении.

По результатам данной работы определено, что модель, включающая в себя в качестве предикторов длительность ЮИА не более 2 лет, число болезненных суставов не более 4 до старта терапии этанерцептом, снижение активности заболевания по индексу JADAS71 через 1 мес лечения на 10 и более баллов, обладала низкой чувствительностью (32,5%), но высокой специфичностью (94,2%). Таким образом, с высокой точностью можно определить, что у пациентов без таких характеристик не будет достигнута ремиссия по критериям C. Wallace через 12 мес терапии этанерцептом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число болезненных суставов  $\leq 4$  и длительность болезни  $\leq 2$  лет до назначения этанерцепта, а также снижение активности болезни по индексу JADAS71  $\geq 10$  баллов через 1 мес терапии определяют отдаленный (через 1 год) прогноз эффективности (достижение ремиссии) терапии этанерцептом у больных ЮИА без системных проявлений. Необходимо продолжить изучение предикторов исходов терапии у больных ЮИА для обеспечения персонализированного лечения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.
- Юношеский артрит. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Yunosheskij artrit. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s yunosheskim artritom [Internet]. Moscow: Soyuz peditrov Rossii; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_yua.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf). Ссылка активна на 12.12.2018.
- van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:51. doi:10.1186/1546-0096-12-51.
- Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., и соавт. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 138–147. [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. 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. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i2.1880.
- Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1147. doi: 10.1007/s00431-017-2960-6.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric rheumatology*

## 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 grants from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis companies.

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

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

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

## ORCID

**Е. И. Алексеева**

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

**Р. В. Денисова**

<http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

**М. А. Солошенко**

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

**А. Н. Фетисова**

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

**А. В. Мамутова**

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

collaborative study group. *N Engl J Med*. 2000;342:763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.

7. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1093–1101. doi: 10.1002/art.10885.

8. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, et al. 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.

9. Geikowski T, Becker I, Horneff G, German BR. Predictors of response to etanercept in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2014;53(7):1245–1249. doi: 10.1093/rheumatology/keu490.

10. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2011;306(21):2340–2347. doi: 10.1001/jama.2011.1671.

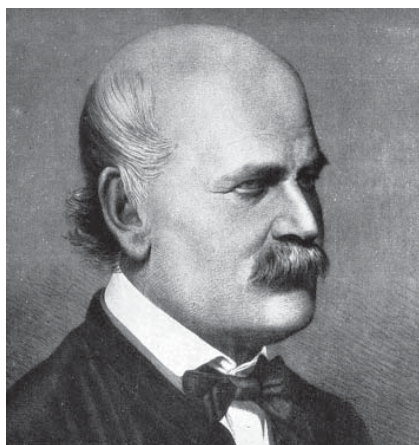
11. Alexeeva E, Namazova-Baranova LS, Bzarova T, et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the national scientific and practical center of children's health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15:51. doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.

12. 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.

13. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2011;50(1):214–221. doi: 10.1093/rheumatology/keq292.

14. Su Y, Yang YH, Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):1997–2004. doi: 10.1007/s10067-017-3682-x.
15. 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. *Rheumatol (Oxford)*. 2016;55(5):840–847. doi: 10.1093/rheumatology/kev434.
16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2012–2021. doi: 10.1002/art.34343.
17. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1605–1612. doi: 10.1136/ard.2010.143347.
18. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic juvenile idiopathic arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):11. doi: 10.1186/s12969-017-0138-4.
19. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., и соавт. Эффективность и безопасность лечения этанерцептом пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Результаты открытого проспективного исследования на базе Научного центра здоровья детей (Москва) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 471–480. [Aleksееva EI, Bzarova TM, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of etanercept treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. The results of an open prospective study on the basis of the scientific center of children's health (Moscow). *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2016;15(5): 471–480. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i5.1621.
20. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al.; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 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.
21. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1202–1209. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::aid-art3>3.0.co;2-r.
22. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
23. 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.
24. 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.
25. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1437–1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
26. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-21303.

## Из истории медицины



**ИГНАЦ ФИЛИПП ЗЕММЕЛЬВЕЙС  
(1818–1865)**

Эффект Земмельвейса означает неприятие и отторжение любых новых научных идей, если они противоречат уже существующим нормам. При этом отказ принять новое знание не имеет ни опытной, ни экспериментальной основы. Эффект назван именем венгерского медика, акушера-хирурга профессора И. Земмельвейса — одного из основоположников асептики. Именно он призывал своих коллег обеззараживать руки в растворе хлорной извести перед тем, как принимать роды.

В 1847 г., пытаясь понять причины послеродовой горячки (сепсиса) у многих рожениц и, в частности, того факта, что смертность при родах в больнице (до 50%) намного превосходила смертность при домашних родах, Земмельвейс предположил, что инфекцию приносят из инфекционного

и патологоанатомического отделений больницы: врачи в то время много практиковали в прозекторской, и принимать роды часто прибегали прямо от трупa, вытерев руки носовыми платками.

Земмельвейс обязал персонал больницы перед манипуляциями с беременными и роженицами обеззараживать руки окунанием их в раствор хлорной извести. Благодаря этому смертность среди женщин и новорожденных упала более чем в 7 раз — с 18 до 2,5%.

Однако гипотеза Земмельвейса не нашла скорого признания. Более того, продвижение его открытия встречало всяческие препятствия. Открытие ученого вызвало резкую волну критики как против его открытия, так и против него самого: коллеги поднимали Земмельвейса на смех и даже травили его. Директор клиники — доктор Клейн — запретил ему публиковать статистику уменьшения смертности после внедрения стерилизации рук и изгнал его с работы, несмотря на то, что смертность в клинике резко упала. Более того, Клейн заявил, что «посчитает такую публикацию доносом». Земмельвейс писал письма ведущим врачам, выступал на врачебных конференциях, на собственные средства организовывал обучение врачей своему методу, в 1861 г. издал отдельный труд «Этиология, сущность и профилактика родильной горячки» (*Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*). Однако при жизни его метод так и не заслужил сколько-нибудь широкого признания, а по всему миру продолжалась гибель рожениц из-за сепсиса.

Идея Земмельвейса вызывала такое сильное неприятие, что врачебное сообщество не убедило даже самоубийство немецкого врача Густава Михаэлиса, который одним из первых применил на практике идеи

асептики и добился снижения смертности среди своих пациенток, но покончил жизнь самоубийством из-за осознания собственной неспособности изменить общее мнение врачебного сообщества и смерти близкого человека от родильной горячки.

Непонятый, отвергнутый и осмеянный своими коллегами, Земмельвейс заболел душевной болезнью. Имеются сведения, что его коллега по Пештскому университету и семейный врач Я. Баласса составил документ, согласно которому было рекомендовано направить Земмельвейса в психиатрическую лечебницу. В июле 1865 г. его обманом завлекли посетить сумасшедший дом в Дёблинге под Веной. Когда Земмельвейс все понял и попытался бежать, сотрудники лечебницы избили его, одели в смиренную рубашку и поместили в темную комнату. В качестве лечения ему прописали слабительное и обливания холодной водой.

Затравленный Земмельвейс закончил свою жизнь в психлечебнице, где на фоне обострения заболевания снова был жестоко избит медицинским персоналом и умер от того же сепсиса, от которого умирали женщины-роженницы до его открытия. Причиной его смерти по злой иронии судьбы стала ранка на пальце правой руки, полученная им при последней операции.

Свое открытие Земмельвейс сделал на 18 лет раньше Листера. Пионерская роль ученого в изобретении и внедрении асептики была признана только после его смерти. Его именем назван Будапештский университет медицины и спорта. В 1906 г. в Будапеште на пожертвования врачей всего мира ему был поставлен памятник, на котором написано «Спасителю матерей».

(по материалам интернет-страниц  
<https://www.proza.ru/2014/12/30/811>)