

А.А. Баранов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Эффективность и безопасность длительного применения этанерцепта при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 10.04.2015 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Лечение пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность длительной терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы:** пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n = 197) получали этанерцепт, группы сравнения (n = 200) — метотрексат. Оценку эффективности терапии проводили с использованием критериев Американской коллегии ревматологов и ремиссии С. Wallace, индекса JADAS71 в течение 4 лет. **Результаты:** всего в исследование были включены 397 пациентов с ЮИА. Через 6 и 12 мес ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 72 и 53 (83 и 65%) пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, соответственно. Лабораторные показатели активности болезни соответствовали референтным значениям через 6 мес у 91 и 48%, через 12 мес — у 94 и 68% больных. Через 6 и 12 мес наблюдения функциональная активность по вопросу CHAQ полностью восстановилась у 65 и 79%; 30 и 58% детей. Через 1 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано уже у 79/62/34% наблюдаемых, получавших генно-инженерные биологические препараты. Спустя 6 мес показатель АКР_{педи} 30/50/70 составил 97/96/89% и 63/57/47% в условиях терапии этанерцептом и метотрексатом, соответственно. Этанерцепт в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат, индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию [6 (4; 9) и 12 (6; 18) мес; p < 0,0001, соответственно]. Через 6 и 12 мес наблюдения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 30 и 49% больных, лечившихся ингибитором этанерцептом, и у 9 и 38% пациентов, получавших метотрексат. Активность болезни по индексу JADAS71 у детей, лечившихся этанерцептом, была значимо ниже, чем у больных, получавших метотрексат, в течение 1 года. **Заключение:** этанерцепт обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат.

Ключевые слова: дети, этанерцепт, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, ЮИА.

(Для цитирования: Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л. Эффективность и безопасность длительного применения этанерцепта при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 224–235. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1291)

A.A. Baranov^{1, 2}, E.I. Alexeeva^{1, 2}, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹, O.L. Lomakina¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Long Term Follow-up on Effectiveness and Safety of Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

Background: Treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most complex and urgent problems of rheumatology. **Objective:** We undertook a study to evaluate the effectiveness and safety of long-term therapy with etanercept in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods:** Patients in the study were divided into 2 groups. Patients of the main group (n = 197) received etanercept, the comparison group (n = 200) — methotrexate. The effectiveness was assessed by the American College of Rheumatology (ACR) criteria and Wallace's criteria for clinical remission (CR) and the 4-year JADAS71 index. **Results:** We included 397 patients with JIA. In 6 months and 12 months a remission of articular syndrome was detected in 72 and 53 patients respectively; 83% and 65% of patients receiving etanercept and methotrexate, respectively. Laboratory indicators of disease activity corresponded with reference values in 91 and 48% in a period of 6 months, in 12 months — in 94 and 68% of patients. According to the results of Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) functional activity fully recovered in 65 and 79%; 30 and 58% of children in a period of 6 and 12 months of follow-up. Within 1 month improvement according to ACR_{pedi} criteria 30/50/70 was achieved in 79/62/34% of patients treated by genetically engineered biological agents. After 6 months ACR_{pedi} criteria 30/50/70 was achieved in 97/96/89% and 63/57/47% against the background of therapy with etanercept and methotrexate, respectively. Etanercept induced inactive stage of the disease/remission [6 (4, 9) and 12 (6, 18) months; p < 0,0001, respectively] in significantly shorter time than methotrexate. Within 6 and 12 months of follow up inactive stage of the disease/remission was reported in 30 and 49% of patients treated with inhibitor etanercept, and 9 and 38% of patients receiving methotrexate. Disease activity index JADAS71 in children treated with etanercept was significantly lower than in patients treated with methotrexate for 1 year. **Conclusion:** Etanercept has a significantly faster and more pronounced anti-inflammatory effect than the classic immunosuppressant methotrexate.

Key words: children, etanercept, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, JIA.

(For citation: Baranov A.A., Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Isaeva K.B., Chistyakova E.G., Chomakhidze A.M., Denisova R.V., Sleptsova T.V., Fetisova A.N., Lomakina O.L. Long term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 224–235. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1291)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — многофакторное, тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание со сложным иммуноагрессивным патогенезом [1, 2]. ЮИА характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [3]. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые характеризуются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациентов [4].

ЮИА — Т-, В-клеточное аутоиммунное заболевание, которое инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [5, 6]. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад [7]. Фактор некроза опухоли (ФНО) α — один из важных цитокинов в патогенезе ЮИА, и его блокирование служит эффективным методом антиревматической терапии [8, 9].

Существенный прогресс, достигнутый в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и установлении важнейшей роли цитокинов, обусловил изменение подходов к лечению ЮИА [10].

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. Еще десятилетие назад лечение пациентов с ЮИА было ограничено только базисными противоревматическими препаратами, что создавало определенные трудности в курации больных с выраженным поражением суставов и активным прогрессирующим течением болезни [11]. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляют требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [12–14].

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни большинства больных ЮИА [15], однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [16, 17].

В последние годы возможности эффективного лечения ЮИА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов [18, 19]. Первыми биологическими агентами, которые стали широко применять в клинической практике, стали ингибиторы ФНО α [20].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ЮИА, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию, значительное снижение качества жизни пациентов и необходимость разработки принципиально новых подходов к терапии, было проведено настоящее исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности длительной терапии этанерцептом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое моноцентровое проспективное наблюдательное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology),

включая «активное» хроническое поли- или олигоарткулярное заболевание;

- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес;
 - получение нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения этанерцептом;
 - отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения специфических тестов — реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
 - отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).
- Критерии исключения из исследования:*
- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
 - текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
 - неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
 - нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;
 - социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
 - неспособность пациента или его родителей воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Условия проведения

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

Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской ревматологии.

Оценивали следующие показатели:

- активность суставного синдрома (число припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности);
 - функциональную активность пациентов, которую определяли по данным специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire);
 - осуществляли глобальную оценку активности болезни лечащим врачом и субъективную оценку самочувствия пациентом или его родителем (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ).
- Оценку клинической активности проводили до начала лечения, через 1, 3, 6 мес и далее 1 раз в год.

Лабораторные показатели активности — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) — определяли до начала терапии и далее при каждом визите пациента.

Индивидуальную эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

- Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья; глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ (баллы); функциональная способность по вопроснику CHAQ; число суставов с активным артритом; число суставов с нарушением функции; СОЭ или СРБ. АКР_{педи} 30/50/70 означает как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 показателя по сравнению с исходным значением.
- Критерии ремиссии заболевания С. Wallace (2011): отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ; отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ); длительность утренней скованности менее 15 мин.
- Индекс JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score): число суставов с активным артритом; глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм ВАШ; оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 10 мм ВАШ; СОЭ. Показатель СОЭ рассчитывали по формуле:

$$(\text{СОЭ} - 20)/10.$$

Индекс JADAS71 был рассчитан как простая линейная сумма баллов 4 показателей (0–101).

Целевым показателем лечения считалось достижение стадии неактивной болезни/ремиссии.

Эффективность лечения оценивали у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 мес, 1 год, далее 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений. Под нежелательным явлением (НЯ) понимали любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывалось по формуле:

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

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

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей в октябре 2009 г. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ

Обработку данных производили с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (95% доверительного интервала, CI). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Помимо стандартных статистических методов, для коррекции различий между группами использовали метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Расчет производили при помощи логистической регрессии. Для анализа по методу под-

бора пар к каждому пациенту из основной группы был подобран пациент из группы сравнения, имевший аналогичный индекс соответствия. Подбор пар осуществляли на основе алгоритма «жадного пареобразования» (greedy matching), реализованного в макропрограмме на языке системы SAS специалистами отдела биостатистики и информатики клиники Мэйо (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 397 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную ($n = 197$) и группу сравнения ($n = 200$; табл. 1). Пациенты основной группы получали этанерцепт, группы сравнения — метотрексат (МТ).

По демографическим характеристикам группы были сопоставимы друг с другом (см. табл. 1). В обеих группах преобладали девочки. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 8,2 и 6,1 года, длительности болезни — 2,1 и 1,7 года в обеих группах, соответственно (см. табл. 1).

Все пациенты соответствовали критериям включения и не отвечали ни одному из критериев исключения.

Схема введения препаратов и длительность наблюдения

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

Всем детям основной группы проведено не менее 24 инъекций этанерцепта. В течение 6 мес наблюдали 176, 9 мес — 151, 1 года — 146, 2 лет — 78, 3 лет — 20, 4 лет — 12 детей. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 (95% CI 1,6–1,9) года (min — 3 мес, max — 4 года). Из исследования были исключены 39/198 (19,6%) пациентов; 28 пациентов не достигли точки «1 год», 62 — точки «2 года», 106 — точки «3 года», 147 — точки «4 года».

МТ назначали в дозе 15 (15; 20) мг/м² в нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее чем 3 мес. В течение 6 мес наблюдали 150, 1 года — 122, 2 лет — 112, 3 лет — 107, 4 лет — 100 пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (95% CI 2,6–3,2) года (min — 3 мес, max — 5 лет). Из исследования были исключены 102/200 (51%) пациентов.

Фоновая терапия

Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 2. Этанерцепт назначали на фоне лечения иммунодепрессантами: МТ — у 142/197 (72%), сульфасалазином — у 6/197 (3%) больных. Преднизолон *per os* получали 10/197 (5%) детей.

На момент начала лечения у пациентов основной группы клиническая активность болезни была выше, чем у больных группы сравнения. Об этом свидетельствует достоверно большее число суставов с активным артритом (табл. 3).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ — у 126/197 (63%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ — у 102/197 (52%) и 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (см. табл. 3). Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ были сопоставимы у больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом (см. табл. 3).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед

Показатель	Статистический показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 197)	Группа сравнения Метотрексат (n = 200)	p
Пол: мальчики	n (%)	61 (31%)	82 (41%)	0,0440
Пол: девочки	n (%)	136 (69%)	118 (59%)	0,0440
Возраст дебюта заболевания, годы	N	197	200	0,6575
	MEAN (SD)	4,7 (3,9)	4,9 (4,0)	
	MEDIAN	3,0	3,0	
	MIN ... MAX	0,5 ... 16,0	0,5 ... 16,0	
	95% CI	4,2 ... 5,3	4,3 ... 5,4	
Длительность болезни на момент включения в исследование, годы	N	197	200	0,0121
	MEAN (SD)	3,5 ... (3,2)	2,9 (3,2)	
	MEDIAN	2,1	1,7	
	MIN ... MAX	0,3 ... 15,0	0,3 ... 15,0	
	95% CI	3,0 ... 3,9	2,5 ... 3,4	
Возраст на момент включения в исследование, годы	N	197	200	0,1388
	MEAN (SD)	8,2 (4,6)	7,5 (4,6)	
	MEDIAN	7,5	6,1	
	MIN ... MAX	1,0 ... 17,7	0,6 ... 17,0	
	95% CI	7,5 ... 8,8	6,9 ... 8,2	

Примечание (здесь и в табл. 2). N — число наблюдений, MEAN (SD) — среднее и стандартное отклонение, MEDIAN — медиана, MIN–MAX — минимальные и максимальные значения, 95% CI — 95% доверительный интервал. Сравнение основной группы и группы контроля выполнено с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни для количественных показателей и критерием χ^2 — для качественных.

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент включения в исследование

Препарат Доза препарата Медиана (95% CI)	Основная группа Этанерцепт (n = 197)	Группа сравнения Метотрексат (n = 200)
Преднизолон для перорального приема, мг/кг в сут	10 (5%) 0,25 (0,1; 0,5)	18 (9%) 0,2 (0,1; 0,4)
Нестероидные противовоспалительные средства	121 (61,4%)	183 (91,5%)
Метотрексат, мг/м ² в нед	142 (72%) 15 (15; 20)	-
Сульфасалазин, мг/кг в сут	6 (3%) 35 (32; 37)	0

Примечание. 0 — никто из пациентов не получал сульфасалазин в сочетании с метотрексатом.

По данным специального вопросника CHAQ, выраженная функциональная недостаточность (индекс CHAQ > 1,6) имела место у 74/197 (38%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс CHAQ 0,64–1,6) — у 69/197 (35%) и 102/200 (51%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно (см. табл. 3).

Показатели субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни по оценке врачом по ВАШ у пациентов обеих групп составили 66,9 и 62,5 балла в основной группе по мнению пациента и врача, соответственно; 66,8 и 61,7 балла — в группе сравнения. Это свидетельствует о плохом самочувствии детей и высокой активности болезни. Показатели в сравниваемых группах достоверно не отличались. Как в основной группе, так и в группе сравнения пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (см. табл. 3).

Таким образом, до начала лечения этанерцептом и МТ у всех пациентов с ЮИА без системных проявлений отмечались активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов или их родителей и врачей, соответственно.

Характеристика предшествующей терапии

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах. По месту жительства в территориальном медицинском учреждении 39/197 (19,7%) пациентам основной и 32/200 (16%) детям группы сравнения был назначен преднизолон *per os* в дозе от 0,25 до 2,0 мг/кг массы тела в сут. Внутрисуставные инъекции глюкокор-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед

Показатель	Статистический показатель	Основная группа Этанерцепт (n = 197)	Группа сравнения Метотрексат (n = 200)	p
Число болезненных суставов	N	197	200	0,3153
	MEAN (SD)	7,8 (9,5)	6,7 (6,3)	
	MEDIAN	4,0	4,5	
	MIN ... MAX	0,0 ... 53,0	1,0 ... 30,0	
	95% CI	6,5 ... 9,2	5,9 ... 7,6	
Число припухших суставов	N	197	200	0,0884
	MEAN (SD)	7,4 (8,3)	5,7 (5,7)	
	MEDIAN	4,0	4,0	
	MIN ... MAX	0,0 ... 44,0	1,0 ... 30,0	
	95% CI	6,2 ... 8,5	4,9 ... 6,5	
Число суставов с ограничением функции	N	197	200	0,9849
	MEAN (SD)	8,6 (9,8)	6,9 (6,3)	
	MEDIAN	4,0	5,0	
	MIN ... MAX	0,0 ... 54,0	1,0 ... 30,0	
	95% CI	7,2 ... 10,0	6,0 ... 7,7	
Число суставов с активным артритом	N	197	200	0,0075
	MEAN (SD)	8,6 (9,9)	5,7 (5,7)	
	MEDIAN	4,0	4,0	
	MIN ... MAX	0,0 ... 53,0	1,0 ... 30,0	
	95% CI	7,2 ... 10,0	4,9 ... 6,5	
Длительность утренней скованности (мин)	N	197	200	0,0832
	MEAN (SD)	57,8 (73,5)	56,3 (48,5)	
	MEDIAN	30,0	45,0	
	MIN ... MAX	0,0 ... 360,0	0,0 ... 180,0	
	95% CI	47,5 ... 68,2	49,5 ... 63,1	
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	N	197	200	0,2681
	MEAN (SD)	27,1 (21,4)	29,1 (20,8)	
	MEDIAN	21,0	26,0	
	MIN ... MAX	2,0 ... 100,0	2,0 ... 75,0	
	95% CI	24,1 ... 30,1	26,2 ... 32,0	
СРБ, мг/л (норма 0–5)	N	197	200	0,5117
	MEAN (SD)	18,7 (32,3)	17,3 (28,7)	
	MEDIAN	5,4	7,9	
	MIN ... MAX	0,0 ... 202,9	0,0 ... 125,0	
	95% CI	14,1 ... 23,2	13,3 ... 21,3	
Оценка функциональной способности с помощью вопросника СНАQ, баллы	N	197	200	0,0072
	MEAN (SD)	1,3 (0,8)	1,1 (0,9)	
	MEDIAN	1,2	1,0	
	MIN ... MAX	0 ... 3,0	0 ... 3,0	
	95% CI	1,2 ... 1,4	1,0 ... 1,2	
Оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ, баллы	N	197	200	0,7961
	MEAN (SD)	62,5 (20,3)	61,7 (20,4)	
	MEDIAN	60,0	60,0	
	MIN ... MAX	8,0 ... 100,0	15,0 ... 100,0	
	95% CI	59,6 ... 65,3	58,9 ... 64,6	
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ, баллы	N	197	200	0,9199
	MEAN (SD)	66,9 (19,6)	66,8 (18,9)	
	MEDIAN	68,0	68,0	
	MIN ... MAX	20,0 ... 100,0	23,0 ... 100,0	
	95% CI	64,2 ... 69,7	64,2 ... 69,5	

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

тикоидов с частотой от 1 до 12 инъекций в год получали 83/197 (42,1%) и 88/200 (44%) детей, пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на инфузию — 5/197 (2,5%) и 6/200 (3%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно. Все дети лечились нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: МТ — 165/197 (83,7%), циклоспорин — 38/197 (19,2%), лефлуномид — 5/197 (2,5%), гидроксихлорохин — 11/197 (5,5%), сульфасалазин — 49/197 (34,6%), циклофосфамид — 1/197 (0,5%). В группе сравнения у 163/200 (81,5%) пациентов МТ был первым иммунодепрессантом, у 37/200 (18,5%) — вторым или третьим; 6/200 (3%) пациентов получали циклоспорин, 30/200 (15%) — сульфасалазин, 1/200 (0,5%) — циклофосфамид.

Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,3 (3,0) и 2,4 (3,1) года в основной группе и группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$).

Основные результаты исследования

Через 1 мес после первой инъекции этанерцепта показатели активности болезни в основной группе достоверно снизились как по сравнению с исходным значением, так и по отношению к показателям группы сравнения. Число болезненных суставов уменьшилось в 3,5 раза, число припухших суставов и суставов с активным артритом — в 2 раза, суставов с нарушением функции — в 1,4 раза (табл. 4). Длительность утренней скованности сократилась в 6,7 раза (см. табл. 4). Боль в суставах полностью купировалась у 131/197 (66%), суставы с активным артритом не определялись у 51/197 (26%) пациентов.

У детей, лечившихся МТ, на этом сроке наблюдения достоверной динамики клинических показателей активности болезни не отмечалось (см. табл. 4). У 6/200 (3%) больных уменьшилось число болезненных суставов и суставов с нарушением функции, у 14/200 (7%) пациентов суставной синдром распространился.

Через 3 мес от начала лечения у пациентов, получавших этанерцепт, среднее число болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стало равно 0,9; 2,1 и 2,2, соответственно (см. табл. 4). Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза (см. табл. 4). Утренняя скованность купировалась у 186/197 (94,4%) больных, суставной синдром — у 110/197 (56%) пациентов. У 61/197 (31%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита. У пациентов, получавших МТ, отмечена тенденция к уменьшению числа болезненных, припухших суставов, суставов с активным артритом и суставов с нарушением функции (см. табл. 4).

Через 6 мес в основной группе число болезненных, припухших суставов, суставов с активным артритом и нарушением функции сократилось в 15, 9, 3 и 8 раз, соответственно (см. табл. 4). В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Среднее число припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом, так же как и в основной группе, стало равно 1,3 (2,0); число суставов с нарушением функции — 2,8 (3,9); длительность утренней скованности сократилась в 3 раза (см. табл. 4). Разница между группами по этим показателям через 6 мес наблюдения нивелировалась (см. табл. 4). Суставной синдром купировался у 126/176 (72%) и 79/150 (53%), утренняя скованность — у 167/176 (95%) и 55/150 (37%), объем движений полно-

стью восстановился у 97/176 (55%) и 36/150 (24%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 121/146 (83%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах — у 103/146 (71%) и 40/122 (33%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно. У 16/146 (11%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 7/146 (5%) и 6/122 (4,9%) — полиартрита.

Через 2 года ремиссия суставного синдрома сохранялась у 83/103 (81%) и 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 16/103 (15,5%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита — у 4/103 (3,9%) и 6/112 (5,3%) больных обеих групп. Число суставов с активным артритом составило 0,7 (0,3; 1,2) в основной группе, 1,0 (0,6; 1,3) — в группе сравнения. Достоверной разницы между группами не установлено ($p = 0,0737$; см. табл. 4). Движения в суставах полностью восстановились у 70/103 (68%) и 87/112 (78%) пациентов обеих групп. У 25/112 (22%) больных, лечившихся МТ, нарушение функции в суставах было связано с необратимыми костно-хрящевыми изменениями, развившимися до включения в исследование.

В дальнейшем ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 45/54 (83%) и 79/107 (74%) больных через 3 года, у 10/12 и 79/100 (79%) пациентов обеих групп — через 4 года, полное восстановление объема движений в суставах — у 37/54 (69%) и 40/107 (38%) детей через 3 года, у 8/12 и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся этанерцептом и МТ — через 4 года, соответственно.

Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения была также неравнозначна. Уже через 1 мес после первой инъекции этанерцепта показатель СОЭ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением, так и по отношению к показателям группы сравнения (см. табл. 4). Концентрация СРБ в сыворотке крови у пациентов, лечившихся этанерцептом, также достоверно снизилась по сравнению с исходным значением и с показателем группы сравнения, и стала соответствовать норме у 152/197 (77%) пациентов (см. табл. 4).

Через 3 мес наблюдения у больных основной группы лабораторные параметры активности продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 173/197 (88%) и у 183/197 (93%) пациентов, соответственно. В группе сравнения показатель СОЭ достоверно снизился и нормализовался у 90/200 (45%) пациентов. Однако среднее значение СОЭ по-прежнему было достоверно выше, чем в основной группе ($p < 0,0001$; см. табл. 4). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших МТ, не отмечено, и он был также достоверно выше, чем в основной группе (см. табл. 4). Значение концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовалось у 58/200 (29%) пациентов.

Через 6 мес лабораторные показатели активности (СОЭ и СРБ) нормализовались у 160/176 (91%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно. Средние показатели СОЭ и уровня СРБ в сыворотке крови соответствовали нормальным значениям в обеих группах. Вместе с тем лабораторные показатели у пациентов, лечившихся этанерцептом, были достоверно ниже, чем у больных, получавших метотрексат (см. табл. 4).

Через 1 год лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 137/146 (94%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп.

Таблица 4. Динамика показателей активности болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед

Показатель	Сроки наблюдения MD (SD), 95% CI																	
	До лечения		1 мес		3 мес		6 мес		1 год		2 года		3 года		4 года		MT	MT
	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT	Эта	MT		
Число больных	197	200	197	200	197	200	176	150	146	122	103	112	54	107	12	100		
Число болезненных суставов	7,8 (9,5) 6,5 ... 9,2	6,7 (6,3) 5,9 ... 7,6	2,3 (6,0) 1,5 ... 3,2	5,8 (5,4) 5,1 ... 6,6	0,9 (3,7) 0,4 ... 1,5	5,1 (4,9) 4,4 ... 5,8	0,7 (2,3) 0,3 ... 1,0	2,3 (3,1) 1,7 ... 2,8	0,6 (2,6) 0,2 ... 1,1	1,2 (1,9) 0,9 ... 1,5	0,5 (2,2) 0,1 ... 1,0	1,0 (1,7) 0,6 ... 1,3	0,4 (1,0) 0,1 ... 0,6	0,5 (1,0) 0,3 ... 0,7	0,3 (0,7) 0,0 ... 0,7	0,4 (0,8) 0,2 ... 0,5		
Число припухших суставов	7,4 (8,3) 6,2 ... 8,5	5,7 (5,7) 4,9 ... 6,5	4,5 (6,9) 3,5 ... 5,5	5,8 (5,4) 5,1 ... 6,6	2,1 (4,9) 1,4 ... 2,8	4,8 (5,0) 4,1 ... 5,5	1,1 (3,8) 0,6 ... 1,7	2,3 (3,1) 1,7 ... 2,8	0,8 (3,0) 0,3 ... 1,3	1,2 (1,9) 0,9 ... 1,5	0,6 (2,3) 0,2 ... 1,1	1,0 (1,7) 0,6 ... 1,3	0,3 (0,9) 0,0 ... 0,5	0,5 (1,0) 0,3 ... 0,7	0,3 (0,6) 0,0 ... 0,6	0,4 (0,8) 0,2 ... 0,5		
Число суставов с нарушенными функциями	8,6 (9,8) 7,2 ... 10	6,9 (6,3) 6,0 ... 7,7	5,8 (8,2) 4,7 ... 7,0	7,4 (6,3) 6,5 ... 8,3	3,6 (6,8) 2,6 ... 4,6	5,6 (5,3) 4,8 ... 6,3	2,8 (6,4) 1,9 ... 3,8	4,9 (5,9) 3,9 ... 5,8	2,4 (6,5) 1,4 ... 3,5	2,5 (2,8) 2,0 ... 3,0	2,6 (6,7) 1,3 ... 3,9	2,5 (3,9) 1,7 ... 3,2	2,5 (6,5) 0,8 ... 4,3	1,5 (1,7) 1,2 ... 1,8	1,6 (4,5) 0,0 ... 4,6	1,4 (1,6) 1,0 ... 1,7		
Число суставов с активным артритом	8,6 (9,8) 7,2 ... 9,9	5,7 (5,7) 4,9 ... 6,5	4,6 (7,0) 3,6 ... 5,5	5,8 (5,4) 5,1 ... 6,6	2,2 (5,0) 1,5 ... 2,9	5,3 (5,1) 4,6 ... 6,0	1,3 (3,9) 0,7 ... 1,9	2,3 (3,1) 1,7 ... 2,8	0,9 (3,3) 0,4 ... 1,4	1,2 (1,9) 0,9 ... 1,5	0,7 (2,4) 0,3 ... 1,2	1,0 (1,7) 0,6 ... 1,3	0,4 (1,0) 0,1 ... 0,7	0,5 (1,0) 0,3 ... 0,7	0,3 (0,6) 0,0 ... 0,6	0,4 (0,9) 0,2 ... 0,6		
Длительность утренней скованности (мин)	57,8 (73,0) 47,6 ... 68,1	56,3 (48,4) 49,6 ... 63,1	8,6 (28,9) 4,5 ... 12,6	56,5 (48,5) 49,7 ... 63,2	2,0 (9,4) 0,7 ... 3,3	53,7 (47,7) 47,0 ... 60,3	1,7 (10,5) 0,1 ... 3,3	35,1 (44,3) 28 ... 42,3	0,5 (2,7) 0,1 ... 1,0	13,8 (16,0) 10,9 ... 16,8	0,0 (0,5) 0,0 ... 0,1	10,3 (14,3) 7,6 ... 13,0	0,3 (2,0) 0,0 ... 0,8	5,7 (10,7) 3,6 ... 7,8	0,0 (0,0) 0,0 ... 0,0	3,4 (7,4) 1,9 ... 4,8		
Число больных	197	200	197	200	197	200	176	150	146	122	103	112	54	107	12	100		
СОЭ, мм/ч (норма до 15)	27,1 (21,3) 24,1 ... 30,1	29,1 (20,8) 26,2 ... 32,0	13,7 (14,2) 11,7 ... 15,7	18,3 (17,1) 15,9 ... 20,7	8,8 (8,0) 7,7 ... 9,9	18,3 (17,5) 15,9 ... 20,8	7,3 (7,5) 6,2 ... 8,4	16,0 (17,5) 13,2 ... 18,9	5,8 (5,5) 4,9 ... 6,6	17,6 (16,0) 14,8 ... 20,5	6,4 (5,8) 5,3 ... 7,5	16,7 (15,9) 13,7 ... 19,7	5,8 (4,0) 4,7 ... 6,9	11,8 (11,1) 9,7 ... 14,0	5,4 (2,6) 3,8 ... 7,1	9,5 (10,2) 7,4 ... 11,5		
СРБ мг/л (норма до 5 мг/л)	18,7 (32,2) 14,2 ... 23,2	17,3 (28,7) 13,3 ... 21,3	5,2 (13,9) 3,3 ... 7,2	17,7 (28,3) 13,7 ... 21,6	2,4 (8,8) 1,1 ... 3,6	11,1 (19,4) 8,4 ... 13,8	2,4 (8,5) 1,1 ... 3,7	8,5 (11,4) 6,7 ... 10,3	0,8 (2,7) 0,4 ... 1,2	9,4 (15,8) 6,5 ... 12,2	1,8 (6,6) 0,6 ... 3,1	8,0 (14,5) 5,3 ... 10,7	1,0 (2,6) 0,3 ... 1,7	2,8 (5,3) 1,7 ... 3,8	1,1 (2,3) 0,0 ... 2,5	4,1 (9,9) 2,2 ... 6,1		
Функциональная способность по SNAQ	1,3 (0,8) 1,2 ... 1,4	1,1 (0,9) 1,0 ... 1,2	0,6 (0,7) 0,5 ... 0,7	1,2 (0,9) 1,0 ... 1,3	0,3 (0,5) 0,2 ... 0,4	1,0 (0,9) 0,9 ... 1,1	0,2 (0,4) 0,1 ... 0,2	0,8 (0,9) 0,6 ... 0,9	0,1 (0,3) 0,0 ... 0,1	0,4 (0,7) 0,3 ... 0,5	0,1 (0,3) 0,0 ... 0,1	0,3 (0,7) 0,2 ... 0,5	0,1 (0,3) 0,0 ... 0,1	0,3 (0,6) 0,2 ... 0,4	0,1 (0,1) 0,0 ... 0,1	0,3 (0,6) 0,2 ... 0,4		
Оценка пациентом и его родителями общего самочувствия по ВАШ, баллы	66,9 (19,5) 64,2 ... 69,7	66,8 (18,9) 64,2 ... 69,5	33,8 (21,2) 30,8 ... 36,8	66,3 (19,5) 63,6 ... 69,0	17,5 (16,5) 15,2 ... 19,8	65,1 (18,1) 62,6 ... 67,6	10,9 (13,1) 9,0 ... 12,8	33,8 (20,6) 30,5 ... 37,1	8,0 (10,7) 6,2 ... 9,7	23,9 (21,8) 19,9 ... 27,8	7,9 (10,5) 5,9 ... 10,0	14,7 (20,0) 11,0 ... 18,4	6,8 (8,4) 4,5 ... 9,1	6,3 (10,9) 4,3 ... 8,4	6,7 (6,8) 2,4 ... 11,0	6,7 (12,7) 4,2 ... 9,2		
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	62,5 (20,2) 59,6 ... 65,3	61,7 (20,4) 58,9 ... 64,6	30,3 (18,8) 27,7 ... 32,9	61,6 (20,6) 58,7 ... 64,5	15,1 (15,8) 12,8 ... 17,3	54,3 (17,9) 51,8 ... 56,8	10,2 (12,7) 8,3 ... 12,1	25,8 (20,0) 22,6 ... 29,1	7,3 (11,6) 5,4 ... 9,2	14,3 (19,8) 10,8 ... 17,9	6,9 (11,0) 4,8 ... 9,1	8,4 (15,9) 5,4 ... 11,4	5,7 (7,9) 3,6 ... 7,9	4,2 (7,8) 2,7 ... 5,7	6,1 (6,3) 2,1 ... 10,1	4,2 (8,4) 2,5 ... 5,8		

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ — по сравнению с группой сравнения. Эта — пациенты, получавшие этанерцепт; МТ — пациенты, получавшие метотрексат. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 9/146 (6%) и 39/150 (26%) больных, сывороточной концентрации СРБ — у 9/146 (6%) и 48/150 (32%) пациентов, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно.

Через 2 года показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах, но были достоверно ниже у пациентов, лечившихся этанерцептом (см. табл. 4).

Нормальные лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) через 2 года зарегистрированы у 92/103 (89%) и 79/112 (70,5%), через 3 года — у 50/54 (93%) и 17/107 (16%), через 4 года — у 11/12 и 84/100 (84%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно (см. табл. 4).

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. Через 1 мес после первой инъекции этанерцепта индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ достоверно снизился как по сравнению с фоновым значением, так и по сравнению с показателем группы сравнения (см. табл. 4). Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через 1 мес лечения в основной группе уменьшилось в 3,8 раза: 74/197 (38%) и 19/197 (9,6%), соответственно. В группе пациентов, лечившихся МТ, динамики не наблюдалось.

К 3-му мес индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся этанерцептом, продолжал снижаться и был значимо ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 4). У пациентов, получавших МТ, динамика этого показателя не зафиксировано (см. табл. 4). Функциональная способность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 100/197 (51%) пациентов, получавших ингибитор ФНО α ; у детей, лечившихся МТ, функциональные нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженная функциональная недостаточность имела место у 8/197 (4%) и 41/200 (20,5%), умеренная или минимальная — у 89/197 (45%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 6 мес наблюдения у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться; у пациентов, получавших МТ, динамика этого показателя стала достоверной (см. табл. 4). У больных, лечившихся ингибитором ФНО α , индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значимо ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 4). Полная функциональная активность по индексу CHAQ зарегистрирована у 114/176 (64,8%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность — у 59/176 (33,5%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность — у 3/176 (1,7%) и 18/150 (12%) пациентов, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно.

Через 1 год индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ по-прежнему был достоверно ниже у пациентов, лечившихся этанерцептом (см. табл. 4). У 3/146 (2%) и 45/122 (37%) больных основной и группы сравнения этот показатель был выше 1.

Через 2 года индекс CHAQ в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 4). Функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 91/103 (88%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп. У 4/103 (3,8%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 7/103 (6,8%) и 19/112 (17%) — минимальная функциональная недостаточность (CHAQ от 0,14 до 0,63). У 1/103 (1%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной группы и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Через 3 года у 53/54 (98%) и 77/107 (72%) пациентов сравниваемых групп функция в суставах по вопроснику CHAQ была в полном объеме или минимально снижена. У 1/54 (2%) и 20/107 (18,7%) детей, лечившихся этанерцептом и МТ, зарегистрирована умеренная, а у 10/107 (9,3%) пациентов группы сравнения — выраженная функциональная недостаточность.

Через 4 года функциональная способность по вопросу CHAQ у 11/12 больных основной группы не была нарушена, у 1/12 ребенка — нарушена минимально. У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс CHAQ был равен 0, у 13/100 (13%) — выше 1 балла, что свидетельствует об умеренной и выраженной функциональной недостаточности. У 17/100 (17%) детей отмечены минимальные функциональные нарушения (индекс CHAQ = 0,14–0,63; см. табл. 4).

Аналогичная закономерность прослеживалась и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ. Через 1 мес после первой инъекции этанерцепта показатели оценки состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ достоверно (в 2 раза) снизились по сравнению с исходными значениями и аналогичными показателями в группе сравнения (см. табл. 4).

Через 3 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значимо снизилась и не превышала 5 баллов у 68/197 (35%) больных, а состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось (см. табл. 4). В группе сравнения показатели активности болезни по мнению врача и родителей достоверно не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе (см. табл. 4).

Через 6 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения (см. табл. 4). У пациентов, лечившихся этанерцептом, этот показатель был достоверно ниже, чем у больных, получавших МТ (см. табл. 4). Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и их родителей также улучшалось в обеих группах (см. табл. 4), но пациенты, лечившиеся этанерцептом, оценивали свое состояние здоровья и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие МТ (см. табл. 4).

Через 1 год активность болезни по ВАШ по мнению врача и детей и их родителей продолжала снижаться у пациентов, лечившихся этанерцептом, и у больных, получавших МТ (см. табл. 4). Эти показатели по-прежнему были достоверно ниже у пациентов основной группы, чем у больных группы сравнения.

Через 2 года наблюдения общее состояние здоровья по оценке пациента или его родителя значительно улучшилось у пациентов обеих групп. Средние показатели в обеих группах достоверно не отличались (см. табл. 4). По мнению врача средний показатель активности болезни по ВАШ в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 4).

В дальнейшем состояние здоровья по мнению врача и пациентов или их родителей по ВАШ оценивалось как хорошее у 53/54 (96%) и 75/107 (70%) пациентов через 3 года и у 6/12 и 75/100 (75%) больных основной группы и группы сравнения — через 4 года, соответственно.

Глобальная эффективность этанерцепта по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) была достоверно выше, чем МТ, в течение 2 лет наблюдения.

Через 1 мес улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано уже у 79/62/34% больных, полу-

чавших этанерцепт, через 3, 6, 12 мес — у 96/91/73% и 37/27/7%; 97/96/89% и 63/57/47%; 99/97/94% и 78/76/67% детей, получавших этанерцепт и МТ, соответственно (рис. 1). Через 2 года критерию улучшения АКР_{педи} 30/50/70 соответствовали 99/98/96% и 85/80/74% больных в обеих группах ($p = 0,0004$; см. рис. 1).

Этанерцепт в достоверно более короткие сроки, чем МТ, индуцировал развитие стадии неактивной болезни/ремиссии: 6 (4; 9) и 12 (6; 18) мес ($p < 0,0001$), соответственно.

Через 1, 3 и 6 мес стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 3, 20 и 30% больных, лечившихся ингибитором ФНО α , и 0, 0, 9% пациентов, получавших МТ. Разница между группами нивелировалась только через 1 год наблюдения (49 и 38%; рис. 2).

Длительность ремиссии в условиях анти-ФНО-терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант: 19 (12; 23) и 12 (8; 15) мес ($p < 0,0001$), соответственно.

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно быстрее снижалась у пациентов, получавших этанерцепт, чем у больных, лечившихся МТ. Через 1 мес в основной группе индекс JADAS71 уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным значением [22,7 (21,0 ... 24,4); 11,3 (9,9 ... 12,7), $p < 0,0001$] и аналогичным показателем группы сравнения [11,3 (9,9 ... 12,7); 19,2 (18,3 ... 20,1), $p < 0,0001$].

У пациентов, лечившихся МТ, активность болезни по индексу JADAS71 впервые значимо снизилась через 6 мес, но была по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе. Разница между группами нивелировалась лишь через год наблюдения (рис. 3).

При использовании метода подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score) отмечено, что до начала исследования средняя разность индекса JADAS71 составила 1,56 и достоверно не отличалась от нуля (0,5231), что демонстрирует хороший подбор пар и их сопоставимость по этому показателю на момент начала исследования.

Уже через 1 мес после начала лечения различия внутри пар начали составлять -6,86 баллов по индексу JADAS71, при этом значения были больше у тех пациентов, которые получали метотрексат ($p < 0,001$). Различия еще больше усилились к 3-му мес терапии, когда усред-

ненные внутригрупповые различия достигли -11,7 баллов ($p < 0,001$). В дальнейшем число пар, доступных для анализа, стало резко уменьшаться, однако достоверные различия по индексу JADAS71 сохранялись через 6 и 9 мес наблюдения. Через 1 год наблюдения и далее для анализа были доступны только 16 пар, поэтому анализ статистической достоверности в данном случае был малоинформативным, однако различия продолжали демонстрировать меньшие значения индекса у пациентов, получавших этанерцепт, в сравнении с больными, лечившимися МТ. То же самое можно было сказать и про периоды вплоть до 2 лет наблюдения.

Дополнительные результаты исследования

Влияние лечения этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

НПВС- и гормонсберегающий эффект ингибитора ФНО α этанерцепта оказался значимо более выражен, чем у МТ. Через 1 мес НПВС были отменены у 38 и 30%, через 1 год — у 97 и 49% больных, лечившихся этанерцептом и МТ, соответственно. Дозу преднизолона не повышали и не назначали *de novo* в обеих группах. Преднизолон отменен у 40 и 0% больных, получавших этанерцепт и МТ, соответственно, внутрисуставное введение глюкокортикоидов прекращено у 99,5 и 88% пациентов обеих групп, внутривенные инфузии — у всех больных, включенных в исследование.

Длительность терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Кумулятивный эффект длительности терапии этанерцептом был достоверно выше, чем лечения МТ на протяжении всего периода наблюдения и составил через 6 мес — 95 и 77%, через 1 год — 86 и 60%, через 2 года — 78 и 54%, через 3 года — 71 и 53%, через 4 года — 67 и 50% в основной группе и группе сравнения, соответственно (рис. 4). Этанерцепт и МТ отменены у 19,6 и 51% пациентов (см. рис. 4).

В течение первых 6 мес из исследования выбыли 18/198 (9%) и 50/200 (25%), в течение 1-го года — 25/198 (13%) и 78/200 (39%), в течение 2-го года — 13/198 (6,5%) и 28/200 (14%) больных, получавших этанерцепт и МТ, соответственно.

Рис. 1. Эффективность этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м² в нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов

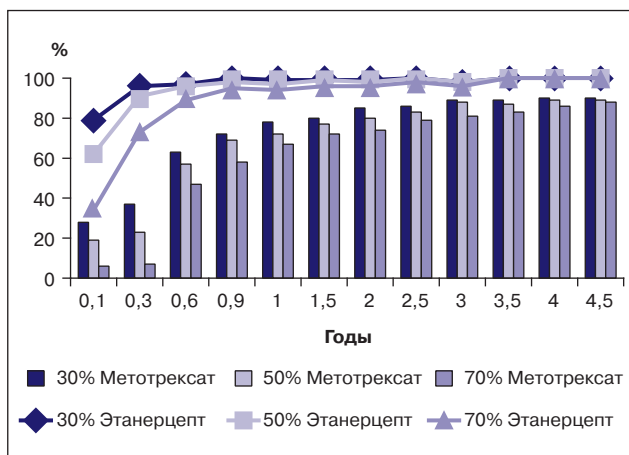


Рис. 2. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед

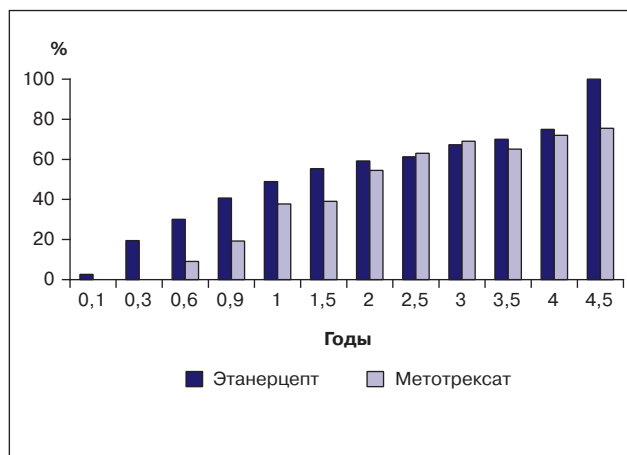
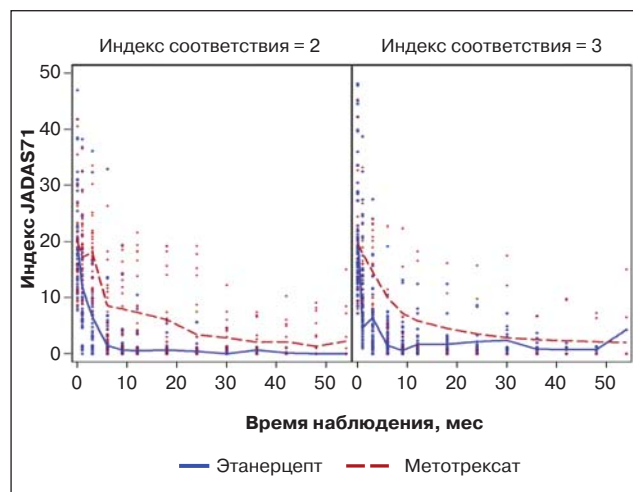


Рис. 3. Динамика индекса JADAS71 у пациентов ЮИА без системных проявлений на фоне лечения этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед (анализ по индексу соответствия)



Основные причины отмены этанерцепта — НЯ (5,5%) и парциальная неэффективность (4%), МТ — первичная (20,5%) и парциальная неэффективность (11%).

Нежелательные явления

Лечение этанерцептом и МТ в дозе 15 мг/м² в нед хорошо переносилось 132 (67%) и 146 (73%) больными, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 65 (33%) и 54 (27%) пациентов. Большинство НЯ были нетяжелыми и стали основанием для прекращения лечения у 11 (5,5%) и 20 (10%) больных обеих групп, соответственно.

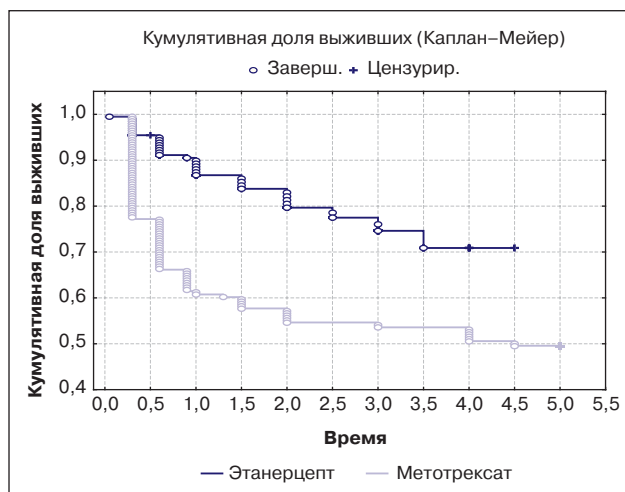
Частота развития НЯ на фоне лечения этанерцептом и МТ была сопоставима и составила 37,0 и 27,7 на 100 пациенто-лет; частота развития серьезных НЯ была достоверно выше у пациентов, лечившихся ингибитором ФНО α , (9,06 и 1,9 на 100 пациенто-лет в обеих группах, соответственно; $p < 0,001$). На фоне терапии этанерцептом был диагностирован 1 случай очагового туберкулеза в стадии очага Гона, что не помешало продолжить лечение.

Серьезные НЯ включали инъекционные реакции — у 5/198 (2,5%) и 1/200 (0,5%) больных обеих групп, а также инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые стали основанием для госпитализации и назначения антибиотиков; острую кишечную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей; генерализованную герпетическую инфекцию, ветряную оспу, мезаденит, острый аппендицит, очаговый туберкулез легких, токсический гепатит, нейтропению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибиторами ФНО α у пациентов с ЮИА является весьма актуальной. Этанерцепт в детской ревматологии применяют вот уже на протяжении 15 лет. Опыт использования препарата обобщен в данных Национальных регистров Германии [21–23], США [24], Нидерландов [25], а также в многочисленных статьях, посвященных открытым исследованиям эффективности и безопасности этанерцепта при различных вариантах ЮИА [26–28]. Этанерцепт стал первым генно-инженерным биологическим препаратом в педиатрической ревматологии, эффект которого изучен в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования [29–32].

Рис. 4. Кривая выживаемости терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений



Примечание. Лонг-ранговый критерий — $p < 0,0001$, критерий Гехана–Вилкоксона — $p < 0,0001$, F-критерий Кокса — $p < 0,0001$.

Наибольшее число пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт в настоящее время, включены в немецкий регистр BIKER («Биопрепараты в педиатрической ревматологии») [18, 21]. В регистре представлена терапевтическая эффективность этанерцепта с 1-го мес его применения [33, 34]. По данным регистра, среднее число болезненных и припухших суставов через 1 мес уменьшилось с 9 до 3, через 3 мес — до 2,2; утренняя скованность сократилась с 45 до 12 и 7 мин через 1 и 3 мес, соответственно.

В нашем исследовании динамика основных показателей активности была схожей. Через 1 мес лечения этанерцептом число болезненных суставов уменьшилось в 3,5 раза — 7,8 (6,5 ... 9,2) до лечения, 2,3 (1,5 ... 3,2) и 0,9 (0,4 ... 1,5) через 1 и 3 мес; число припухших суставов — в 2 раза: 7,4 (6,2 ... 8,5) до лечения, 4,5 (3,5 ... 5,5) и 2,1 (1,4 ... 2,8) через 1 и 3 мес. Длительность утренней скованности через 1 мес сократилась в 6,7 раза [57,8 (47,6 ... 68,1); 8,6 (4,5 ... 12,6) и 2,0 (0,7 ... 3,3) — фон, через 1 и 3 мес, соответственно].

Быстрота наступления эффекта объясняется тем, что свое действие этанерцепт начинает реализовывать вскоре после инъекции. Он связывается с молекулой ФНО, блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности [30, 34].

Некоторые авторы отмечают индивидуальные особенности ответа на терапию этанерцептом со значительной отсрочкой в достижении эффекта, что не исключает возможности дальнейшего успешного лечения больных ЮИА [35]. Это, по-видимому, связано с тем, что в отличие от антител к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб) этанерцепт не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и способен нейтрализовать только свободный ФНО, не оказывая влияния на ФНО, представленный в связанной с рецептором форме. Так, в опубликованном в 2010 г. мультицентровом педиатрическом исследовании, выполненном в Нидерландах, у 34/179 (20%) пациентов с ЮИА в первые 3 мес применения этанерцепта клинически значимого ответа получено не было. Несмотря на неэффективность терапии, лечение этанерцептом было продолжено. Установлено, что у половины детей, рефрактерных к лечению в пер-

вые месяцы, наблюдалось нарастание эффекта в более поздние сроки [36].

В нашем исследовании через 3 мес терапии этанерцептом уровень ответа по критериям АКР_{педи} 30 составил 96%. Стадия неактивной болезни констатирована у 20% больных через 3, у 30% — через 6, у 41% — через 9 мес наблюдения. Это подтверждает данные большинства исследователей о том, что продолжение лечения этанерцептом ведет к сохранению клинического улучшения и нарастанию эффекта [37]. В исследовании, проведенном D.J. Lovell и соавт., показано, что через 3 мес применения этанерцепта 30% улучшение по критериям АКР_{педи} было достигнуто у 74% из 69 больных ЮИА [31].

По данным большинства авторов, к 6-му мес лечения эффективность этанерцепта нарастает. В немецком регистре спустя 6 мес терапии улучшения по критериям АКР_{педи} 30/50/70% достигли 83/72/52% больных ЮИА, соответственно [22].

Нами получены более высокие показатели эффективности препарата: через 6 мес уровень ответа на лечение этанерцептом по критериям АКР_{педи} 30/50/70 был зарегистрирован у 97/96/89% пациентов, соответственно. Вероятно, это связано со строгими критериями включения и исключения из исследования. Мы исключали пациентов с системным ЮИА. Напротив, в немецкий регистр пациенты с системным ЮИА были включены, что может снижать показатели эффективности этанерцепта, поскольку известно, что при этом варианте заболевания ингибиторы ФНО не являются препаратами выбора и недостаточно эффективны [21, 23, 30, 32, 38]. По результатам исследования S.B. Nielsen и соавт., проводившегося у 40 пациентов с ЮИА, через 1 год от начала терапии этанерцептом 30, 50 и 70% улучшение по критериям АКР_{педи} было зафиксировано в 77, 72 и 50% случаев, соответственно [39].

В клиническом исследовании CLIPPER [29] показано, что у 51/69 (74%) пациентов ответ АКР_{педи} 30 был достигнут по прошествии 3 мес терапии в открытой фазе; 58/69 пациентов получали этанерцепт 4 года, что является хорошим показателем выживаемости. У 94 и 78% пациентов зарегистрировано 30 и 70% улучшение по критериям АКР_{педи}, у 63% больных — клиническая ремиссия.

В нашем исследовании анализ длительного применения этанерцепта продемонстрировал нарастание эффекта препарата. Спустя 1 год стадия неактивной болезни/ремиссия была констатирована у 49%, через 2 года — у 59%, через 3 года — у 67%, через 4 года — у 75% пациентов.

В регистре BIKER одним из показателей эффективности генно-инженерных биологических препаратов является их влияние на фоновую терапию. По данным немецкого регистра, глюкокортикоиды были отменены у 1/4 детей, МТ — у 10,6% больных [22].

В исследовании M. H. Otten и соавт. [20] авторы также одной из своих задач ставили анализ влияния этанерцепта на сопутствующую терапию: системные глюкокортикоиды были отменены у 69%, МТ — у 42%, другие иммунодепрессанты — у 88% пациентов. Глюкокортикоиды, МТ и другие препараты были назначены *de novo* только 3,4; 0,76 и 1,9% пациентам.

В исследовании CLIPPER глюкокортикоиды были отменены, или их доза была снижена до 5 мг в сут и меньше у 82% пациентов [40].

В отличие от вышеописанных исследований, мы оценивали влияние этанерцепта не только на лечение глюкокортикоидами, но и на терапию НПВС, что является принципиально важным для профилактики НПВС-гастропатий. Установлено, что этанерцепт обладает

выраженным НПВС- и гормонсберегающим эффектом. Через 6 мес лечения этанерцептом НПВС были отменены у 97% пациентов. Высокая терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α позволила воздержаться от повышения суточной дозы преднизолона, назначения его *de novo* у всех больных; снизить дозу преднизолона у 80% и отменить его 40% пациентов.

Профиль безопасности этанерцепта у детей, участвовавших в нашем исследовании, в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с ЮИА, и являлся ожидаемым для популяции больных, получающих иммуносупрессивные и биологические препараты.

По данным D.J. Lovell и соавт., в ходе первой фазы исследования этанерцепта серьезные НЯ были зарегистрированы у 3–4% пациентов [30]. В течение длительного периода времени (наблюдение пациентов в течение 3 и более лет) серьезные НЯ регистрировали с частотой 0,02–0,13 на пациенто-лет. В большинстве случаев авторы не связывали развитие НЯ с биологическими препаратами. Большая часть НЯ развивалась в течение 2 лет лечения этанерцептом. На протяжении 8 лет терапии допустимое число НЯ у больных ЮИА не повышалось, тяжелых побочных реакций не зафиксировано [31].

Особое внимание уделяется оценке риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО α . По нашим данным, частота развития туберкулеза на фоне терапии этанерцептом была низкой (0,27 на 1000 пациенто-лет). Пациент, у которого был диагностирован туберкулез, лечение этанерцептом не прекращал, ему были назначены 2 противотуберкулезных препарата. Низкий риск развития туберкулеза на фоне лечения этанерцептом, вероятно, объясняется тем, что препарат не вызывает клеточной цитотоксичности, в первую очередь макрофагов, ввиду чего у макрофагов сохраняется способность уничтожать микобактерии, стимулируемая интерфероном γ [41, 42].

Ограничения исследования

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор ФНО α этанерцепт обладает достоверно более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 мес после первой инъекции этанерцепт обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 78% пациентов. Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. На фоне монотерапии метотрексатом достоверная динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни и улучшение функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 мес после начала лечения. Анти-ФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Функциональная активность детей, лечившихся метотрексатом, весь период наблюдения (4 года) была достоверно ниже, чем при применении этанерцепта. Кумулятивная выживаемость при терапии этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно выше, чем при лечении метотрексатом и сопряжена со значительно меньшим риском отмены с связи с неэффективностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А. Педиатрия. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 387–420.
2. Borchers A.T., Selmi C., Cheema G., Keen C.L., Shoenfeld Y., Gershwin M.E. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2006; 5: 279–298.
3. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 p.
4. Bowyer S.L., Roettcher P.A., Higgins G.C., Adams B., Myers L.K., Wallace C. et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 394–400.
5. Barrera P., Th. Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1070–1079.
6. Brewer E.J., Bass J., Baum J., Cassidy J.T., Fink C., Jacobs J. et al. Current proposed revision of JRA criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of the Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum.* 1977; 20 (Suppl.): 195–199.
7. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
8. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (57): 16–21.
9. Di Diovin F., Nuki G., Duff G. Tumor necrosis factor in synovial exudates. *Ann. Rheum. Dis.* 1988; 47: 768–772.
10. Hyrich K.L., Silman A.J., Watson K.D., Symmons D.P.M. Anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (12): 1538–1543.
11. Woo P., Wedderburn L.R. Juvenile chronic arthritis. *Lancet.* 1998; 351: 969–973.
12. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J., Hashkes P.J., O'Neil K.M., Zeff A.S., Szer I.S., Ringold S., Brunner H.I., Schanberg L.E., Sundel R.P., Milojovic D., Punaro M.G., Chira P., Gottlieb B.S., Higgins G.C., Ilowite N.T., Kimura Y., Hamilton S., Johnson A., Huang B., Lovell D.J. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 2012–2021.
13. Papsdorf V., Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 214–221.
14. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 625–639.
15. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общ. ред. А. А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 368 с.
16. Алексеева Е. И., Баранов А. А. Руководство по биологической терапии. М. 2011.
17. Perez-Alvarez R., Perez-de-Lis M., Ramos-Casals M. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheum.* 2013; 25 (1): 56–64.
18. Ungar W.J., Costa V., Burnett H.F. et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42: 597–618.
19. Stoll M.L., Cron R.Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. Stoll and Cron Pediatric. *Rheumatology*. 2014; 12: 13. Doi:10.1186/1546-0096-12-13 <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/13>.
20. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (11): 1806–1812.
21. Horneff G., Foeldvari I., Minden K. et al. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations. *Arthritis Rheum. (Munich)*. 2011; 31: 334–342.
22. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 1638–1644.
23. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 519–525.
24. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (9): 2794–2804.
25. Punzi L., Furlan A., Podswiadek M., Gava A., Valente M., De Marchi M. et al. Clinical and genetic aspects of Blau syndrome: a 25-year follow-up of one family and a literature review. *Autoimmun. Rev.* 2009; 8: 228–232.
26. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* Doi: 10.1007/s00431-010-1238-z.
27. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2009; 11: 216. Doi: 10.1186/ar2619.
28. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy*. 2009; 3: 127–139.
29. Horneff G., Ruperto N., Burgos-Vargas R. et al. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl.): 424.
30. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Cawkwell G.D., Silverman E.D., Nocton J.J., Stein L.D., Gedalia A., Ilowite N.T., Wallace C.A., Whitmore J., Finck B.K. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 763–769.
31. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1496–1504.
32. Quartier P., Taupin P., Bourdeault F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the other onset type. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1093–1101.
33. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 519–525.
34. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 360–362.
35. Пчелинцева А. О., Панасюк Е. Ю., Рябицева О. Ф. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (6): 639–645.
36. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 665–667.
37. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Jones O.Y., Schneider R., Olson J.C. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular — course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 218–226.
38. Валиева С. И. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2014. 48 с.
39. Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V., Simonini G. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheum.* 2008; 26 (4): 688–692.
40. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1987–1994.
41. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Препарат этанерцепт в современной ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 3: 78–82.
42. Tubach F., Salmon D., Ravaut P. et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 52.