

Бзарова Татьяна Маратовна

**ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА
ОПУХОЛИ АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ
ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

14.01.08 – педиатрия

14.01.22 – ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научный центр здоровья детей»

Научные консультанты:

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор Баранов Александр Александрович

доктор медицинских наук, профессор Алексеева Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой факультетской

педиатрии №2 ГБОУ ВПО «Российский

национальный исследовательский медицинский

университет» имени Н. И. Пирогова Минздрава России

Продеус Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой педиатрии

с курсом детской хирургии

Национального исследовательского

Мордовского государственного

университета им. Н.П.Огарева

Балыкова Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая научно-клиническим

отделом ревматологии ГБУЗ МКНЦ

Департамента здравоохранения г.Москвы

Лукина Галина Викторовна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « 23 » июня 2015 г. в « _____ » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.В.Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное, тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, со сложным иммуноагрессивным патогенезом (Алексеева Е.И., 2014; Borchers A.T., 2006). ЮИА характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений (Cassidy J.T., 2010). В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациентов (Bowyer S.L., 2003.).

Ювенильный идиопатический артрит – 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 (Barrera P., 1993; Brewer EJ, 1977). Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса (Eberhard BA, 1994). Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮИА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций (Howite N.T., 2011).

На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад (Horneff G., 2013). Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкин-1 (ИЛ-1), которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами (Eberhard BA, 1994, Williams R.O. 2006).

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) является одним из важных цитокинов в патогенезе ЮИА, и его блокирование является эффективным методом антиревматической терапии (Beutler B.A., 1999; Di Diovini F., 1998). Центральная роль ФНО α в развитии событий при ЮИА явилась основанием для создания препаратов – ингибиторов ФНО α (Alonso-Ruiz A, 2008).

Крупный прогресс в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и в установлении важнейшей роли цитокинов обусловил покорение принципиально новых вершин в лечении ЮИА (Hyrich KL, 2004).

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. Контроль течения ЮИА достигается только применением патогенетической терапии и подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль внесуставных проявлений болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием (Shenoi S, 2010).

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 (Woo P, 1998). В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни (Wallace C.A., 2012, Papsdorf V 2011 Singh JA, 2012).

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни большинства больных ЮИА (Алексеева Е.И., 2007), однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной (Алексеева Е.И., 2011, Perez-Alvarez R, 2013).

В последние годы возможности эффективной терапии ЮИА значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) (Ungar, W.J., 2013, Stoll ML, 2014). Первыми биологическими агентами, которые стали широко применяться в клинической практике, стали ингибиторы ФНО α (Otten MH, 2013).

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.

Цель работы: разработать и внедрить в детскую ревматологическую практику технологию применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

Задачи:

1. Провести сравнительную оценку влияния ГИБП (моноклональных антител к ФНО α – инфликсимаба, адалимумаба и растворимых рецепторов к ФНО α – этанерцепта) и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с ЮИА без системных проявлений
2. Провести глобальную оценку эффективности ингибиторов ФНО α и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов, интегративному показателю активности ЮИА JADAS71 и критериям ремиссии C.Wallace
3. Оценить безопасность и кумулятивную выживаемость терапии ингибиторами ФНО α и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений
4. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) артрите, а также монотерапии ФНО α блокатором и его комбинации с метотрексатом при ЮИА без системных проявлений
5. Исследовать эффективность и безопасность «переключения» на второй ингибитор ФНО α при первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата

6. Разработать алгоритм антиФНО терапии ЮИА без системных проявлений

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике проведено долгосрочное (в течение 12 лет) открытое когортное исследование эффективности и безопасности технологии лечения генно-инженерными биологическими препаратами – химерными и гуманизированными моноклональными антителами (инфликсимабом и адалимумабом) и растворимыми рецепторами к ФНО α (этанерцептом) у 964 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с использованием единых многокомпонентных критериев (Американской коллегии ревматологов, интегративного показателя активности ЮИА JADAS71 и критериев ремиссии C.Wallace).

Доказано, что внедрение в детскую ревматологическую практику эффективной и безопасной технологии лечения ГИБП – гуманизированными моноклональными антителами – адалимумабом и растворимыми рецепторами к ФНО α – этанерцептом обеспечивает стойкий и длительный контроль (в течение 4-5 лет) над течением болезни и предотвращает инвалидизацию у 60% пациентов с ЮИА без системных проявлений, резистентного к НПВП, ГК и иммунодепрессантам. Применение химерных моноклональных антител к ФНО α – инфликсимаба сопровождается высоким риском прекращения лечения у 86% пациентов.

Установлено, что ингибиторы ФНО α оказывают достоверно более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессант метотрексат у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Об этом свидетельствует значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни (числа суставов с активным артритом, СОЭ, СРБ) уже через 1 месяц лечения. Терапевтический эффект метотрексата нарастает медленно и становится достоверным лишь через 6 месяцев.

Выявлено, что антиФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ЮИА без системных проявлений. Через 6 месяцев функциональная способность восстанавливается у 65 и 47%, а самочувствие нормализуется у 45% и 9% пациентов, у которых применяются ингибиторы ФНО α и метотрексат, соответственно. Функциональная активность детей, лечившихся метотрексатом, весь период наблюдения (4-6 лет) достоверно ниже, чем при применении ГИБП.

Доказано, что глобальная эффективность ингибиторов ФНО α достоверно выше, чем метотрексата по всем критериям в течение первого года лечения. Индекс активности JADAS71 значимо снижается через 1 месяц терапии ГИБП и только через 6 месяцев – метотрексатом; улучшение по критериям АКРпеди 50/70 через месяц регистрируется уже у 86/65% пациентов, получающих ФНО блокаторы, и лишь у 27/7% – иммунодепрессант. Средний срок индукции ремиссии составляет 5 и 12 месяцев при применении ингибиторов ФНО α и метотрексата; ремиссия болезни через 6 месяцев регистрируется у 40% больных, лечившихся ФНО α блокаторами, и у 9% – метотрексатом. Длительность ремиссии в условиях лечения ГИБП достоверно больше, чем – метотрексатом.

Показано, что ингибиторы ФНО α обладают более выраженным НПВП и гормоносберегающим эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц антиФНО-терапии

прием НПВП прекращают 80%, через 1 год – 100% больных. Высокая терапевтическая эффективность ГИБП позволяет значительно снизить суточную дозу преднизолона, воздержаться от ее повышения и назначения преднизолона per os de novo, прекратить внутривенное и внутрисуставное введение ГК у всех детей. На фоне лечения метотрексатом НПВП удается отменить лишь у 30% и 50% пациентов через 6 и 12 месяцев, суточную дозу преднизолона снизить незначительно, внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК прекратить у 88% и 100% больных.

Впервые изучена переносимость и безопасность ингибиторов ФНО α в реальной клинической практике более чем на 2000 пациенто-лет. Установлено, что ингибиторы ФНО α и метотрексат хорошо переносятся у 40% и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ достоверно чаще развиваются при применении ФНО α блокаторов, чем метотрексата. Инфузионные/инъекционные реакции и инфекционные НЯ (включая туберкулез легких) значимо чаще регистрируются на фоне лечения моноклональными антителами к ФНО α – инфликсимабом и адалимумабом, значительно реже – растворимыми рецепторами к цитокину – этанерцептом. Большинство НЯ нетяжелые, контролируются препаратами для этиотропной и патогенетической терапии и являются основанием для отмены ГИБП и метотрексата лишь у 10,4% и 10% больных.

Доказано, что ФНО α блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем артрите, адалимумаб одинаково эффективен при раннем и позднем ЮИА. Через год ремиссия болезни регистрируется у 54% и 42% пациентов с ранним и поздним артритом, получающих инфликсимаб, у 60% и 32% – этанерцепт, у 56% и 48% больных – адалимумаб. Монотерапия этанерцептом равнозначна его комбинации с метотрексатом, но обладает более высоким профилем безопасности при ЮИА без системных проявлений.

Впервые проанализирована выживаемость длительной терапии ингибиторами ФНО α у большой популяции пациентов с ЮИА без системных проявлений. Установлено, что кумулятивная выживаемость терапии ингибиторами ФНО α – адалимумабом и этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно выше, чем терапии метотрексатом и через 3 года составляет более 60% и 54%, соответственно. Наибольший риск прекращения лечения регистрируется при применении инфликсимаба (кумулятивная выживаемость терапии через 3 года – 10%). Основные причины отмены инфликсимаба – вторичная неэффективность (42%) и НЯ (19%), адалимумаба и этанерцепта – первичная неэффективность (5,6% и 2,5%) и НЯ (5,6% и 5,5%), метотрексата – первичная неэффективность (21%).

Показано, что «переключение» на второй ингибитор ФНО α обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата почти у 50% пациентов с ЮИА без системных проявлений. Частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНО α блокаторов равнозначны, частота инъекционных реакций достоверно ниже при лечении вторым препаратом, риск прекращения терапии меньше у пациентов с ускользанием эффекта после отмены, вторичной неэффективностью и непереносимостью первого ГИБП.

Практическая значимость

В ходе проведенного исследования изучено влияние генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к ФНО α – инфликсимаба, адалимумаба и растворимых рецепторов к ФНО α – этанерцепта) и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Проведен анализ индивидуальной эффективности инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди, интегративному показателю активности ЮИА JADAS71 и критериям ремиссии С.Wallace).

Установлены сроки развития ремиссии болезни на фоне лечения каждым из препаратов, а также проведена сравнительная оценка эффективности лечения ингибиторами ФНО α и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед.

Изучена динамика функциональной способности и самочувствия больных в условиях терапии ингибиторами ФНО α и метотрексатом.

Проанализировано влияние ФНО блокаторов и метотрексата на фоновую терапию ЮИА без системных проявлений. Установлено, что ингибиторы ФНО α обладают более выраженным НПВП и гормонсберегающим эффектом, чем метотрексат. Показано, что на фоне лечения ФНО α блокаторами возможна быстрая отмена НПВП через 1 месяц уже у 80% больных.

Проанализирована частота возникновения и характер нежелательных явлений при применении ингибиторов ФНО α и метотрексата.

Доказано, что своевременное применение этиотропной и патогенетической терапии обеспечивает разрешение НЯ и продолжение лечения противоревматическим препаратом.

Обосновано «переключение» на второй ингибитор ФНО α для преодоления первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата без увеличения частоты нежелательных явлений у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Впервые разработан алгоритм назначения ГИБП у пациентов с ЮИА без системных проявлений, не предусматривающий применение пероральных и внутрисуставных глюкокортикоидов в качестве препаратов первого выбора.

Показано, что ингибиторы ФНО α в качестве препаратов первого ряда назначаются при неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед в течение 3-х мес. Применение этанерцепта целесообразно при раннем артрите, адалимумаба – при раннем и позднем артрите и увеите. При вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого ингибитора ФНО α показано «переключение» на второй препарат; при первичной неэффективности первого и второго ФНО блокатора в течение 3-х месяцев более целесообразно «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования используются в научной и клинической работе ревматологического отделения НИИ

Педиатрии, а также отделения восстановительного лечения детей с болезнями опорно-двигательного аппарата НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», педиатрического отделения государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская больница», кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Республики Мордовия, кардиоревматологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, отделения педатрии-2 Клиники госпитальной педиатрии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ г. Саратов. Разработанный и опубликованный в центральной печати протокол лечения ювенильного идиопатического артрита утвержден Союзом Педиатров России.

Результаты работы используются в педагогической работе кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены на X, XI, XII, XIV, XV Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» в 2006, 2007, 2008, 2010, 2011 гг, XVI Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2009г, научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в 2008г. (г.Иваново), 2009г (г.Томск), в 2010г (г.Ставрополь), в 2011г. (г.Казань), II Конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» в 2012г (г.Екатеринбург), на V съезде ревматологов России в 2009г., the Annual European Congress of Rheumatology EULAR в 2008г. (Франция), в 2009г. (Дания), в 2010г. (Италия), в 2011г. (Великобритания), в 2012г. (Германия), в 2013г. (Испания), the 3rd Europaediatrics в 2008г (Турция), the 4rd Europaediatrics Congress в 2009г. (Москва), the 1st Conference Anticipating Changes in Drug Development for Children: Building on Paediatric Rheumatology в 2008 (Италия), the 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases» в 2010г. (Италия), 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) в 2010г. (Китай), 18th Pediatric Rheumatology European Society (PReS) Congress в 2011г. (Бельгия), World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases в 2012г. (Испания), на 13 конгрессе Американского Колледжа Ревматологов в 2013г (США).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 90 работах, включая 41 статью в рекомендованных ВАК журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 467 страницах, включает введение, 7 глав, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, 134 таблицы, 60

рисунков, список литературы, включающий 66 отечественных и 253 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в специализированном ревматологическом отделении НИИ Педиатрии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей».

Критерии включения в исследование

1. Пациенты в возрасте до 18 лет
2. Подтвержденный диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) по критериям ILAR (Международной лигой ревматологических ассоциаций).
3. Получение стабильных доз нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения исследуемым препаратом.
4. Отсутствие признаков туберкулеза.
5. Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критерии исключения: любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут 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, 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 могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований, неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или же отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Под наблюдением находились 964 пациента с ЮИА без системных проявлений (603 девочки и 361 мальчик) в возрасте от 0,6 до 17,5 лет. Средний возраст составил 8.2 (4.6) лет, средняя длительность болезни – 3.5 (3.2) года.

Большинство детей – 616 (64%) заболели в раннем возрасте (от 1 года до 5 лет), 191 (20%) – от 5 до 10 лет, 155 (16%) – от 10-ти до 16 лет.

На первом этапе проводились оценка эффективности и безопасности терапии химерными моноклональными антителами к ФНО α (инфликсимабом – I основная группа) у 232 пациентов, на втором этапе – рекомбинантными моноклональными антителами к ФНО α (адалимумабом – II основная группа) у 215 больных, на третьем этапе – растворимыми рецепторами к ФНО α (этанерцептом – III основная группа) у 198 детей. Группу сравнения составили 200 пациентов, получавших метотрексат в дозе 15 мг/м²/нед (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование.

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	I основная группа Инфликсимаб n=232	II основная группа Адалимумаб n=214	III основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Девочки (абс.)	144 (62%)	128 (59%)	136 (69%)	120 (60%)
Мальчики (абс.)	88 (38%)	86 (41%)	61 (31%)	80 (40%)
Возраст, годы	10,43 (4,32) 9,8 (7;14) (3;17,5)	10,24 (4,28) 10,5 (7;13,75) (1,8;17,2)	8.2 (4.6) 7.5 (1.0;17.7)	7,53 (4,62) 6,1 (3,5;11,15) (0,6;17)
Возраст дебюта болезни	5,03 (3,89) 3,4 (2; 7,3) (0,5;16)	5,21 (3,91) 4 (2; 7,15) (0,5;16)	4.7 (3.9) 3.0 (0.5;16.0)	4,87 (4,02) 3 (2;7,125) (0,5;16)
Длительность заболевания, годы	5,56 (3,74) 4,1 (2;7,75) (0,4;15)	5,09 (3,63) 4 (2;7,225) (0,3;14,7)	3.5 (3.2) 2.1 (0.3;15.0)	2,93 (3,15) 1,7 (0,7;4,45) (0,25;15)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование.

Показатель Mean (SD) Median (25%;75%) (min; max)	I основная группа Инфликсимаб n=232	II основная группа Адалимумаб n=214	III основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Олигоартикулярный ЮИА	70 (30%)	62 (29%)	84 (43%)	87 (43,5%)
Полиартикулярный ЮИА	113 (49%)	89 (41%)	87 (44%)	87 (43,5%)
Энтезитный ЮИА	49 (21%)	63 (29,4%)	26 (13%)	26 (13%)
Число болезненных суставов	7,59 (8,22) 4,8 (2;9,7) (1;41)	7,71 (8,70) 4 (2;10) (0;46)	7.8 (9.5) 4.0 (0;53)	6,74 (6,28) 4,5 (2;8,25) (1;30)
Число припухших суставов	6,15 (7,21) 4 (2;7,5) (1;32)	6,43 (7,47) 4 (2;8) (0;29)	7.4 (8.3) 4.0 (0;44)	5,67 (5,65) 4 (2;6,25) (1;30)
Число суставов с активным артритом	7,28 (7,64) 4 (2;8,7) (0;38)	7,73 (8,64) 4 (2;10) (0;46)	8.6 (9.9) 4 (0;53)	5,69 (5,71) 4 (2;6) (1;30)
Число суставов с нарушением функции	7,36 (8,59) 4 (2;10) (0; 43)	7,65 (8,64) 4 (2;10,75) (0; 47)	8.6 (9.8) 4 (0;54)	6,87 (6,25) 5 (2;9) (1;30)
Длительность утренней скованности (мин.)	90,5 (120,34) 60 (20;120) (0;600)	95,47 (118,64) 60 (20;120) (0;960)	57.8 (73.5) 30 (0;360)	56,31 (48,53) 45 (20;60) (0;180)
Оценка пациентом или его родителями общего самочувствия по ВАШ (баллы)	70,37 (19,62) 69 (59;80) (7;100)	72,15 (19,44) 73 (63;87,75) (6;100)	66.9 (19.6) 68 (20;100)	66,85 (18,92) 68 (50;80) (23;100)
Общая оценка врачом активности болезни по ВАШ (баллы)	62,63 (18,39) 59,9 (50;75) (10;100)	61,55 (18,96) 60,5 (50;73,75) (10;100)	62.5 (20.3) 60 (8;100)	61,74 (20,43) 60 (46;80) (15;100)
Функциональная способность по SNAQ (баллы)	1,11 (0,87) 1 (0,5;1,5) (0;3)	1,15 (0,81) 1 (0,5;1,75) (0;3)	1,3 (0,8)	1,11 (0,85) 1 (0,3;1,5) (0;3)
СОЭ (мм/ч, норма до 15 мм/ч)	31,27 (21,45) 23 (10;42) (2;90)	28,19 (21,41) 23 (11;40) (2;90)	27.1 (21.4) 21 (2,0;100.0)	29,06 (20,81) 26 (10;45) (2;75)
СРБ (мг/л, норма до 5 мг/л)	17,29 (30,30) 6,39 (1,5;18) (0;180)	17,86 (30,30) 5,89 (1;18) (0;166)	18.7 (32.3) 5,4 (0;202.9)	17,31 (28,70) 7,89 (1,38;15,25) (0;125)

У большинства пациентов был диагностирован олигоартикулярный 216 (34%) и полиартикулярный ЮИА 289 (45%), у 138 (21%) – энтезитный артрит. У 109 (17%) пациентов, лечившихся ГИБП, артрит сочетался с увеитом (табл. 2).

На момент начала терапии у 97% пациентов, получавших ГИБП, и всех больных, лечившихся метотрексатом, выявлялся активный суставной синдром, у 3% – увеит без активного артрита.

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 68% и 60,5%, сывороточной концентрации СРБ – у 58% и у 67% пациентов, получавших ГИБП и метотрексат, соответственно (табл. 2).

По данным специального вопросника СНАQ выраженная функциональная недостаточность (индекс СНАQ>1,6) наблюдалась у 33% и 23%, умеренная (индекс СНАQ 0,64-1,6) – у 43% и 51% пациентов до назначения ГИБП и метотрексата, соответственно (табл. 2).

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей (ВАШ) было плохим, а активность болезни по оценке врача (ВАШ) у больных всех групп до начала терапии – высокой (табл. 2). Во всех группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач.

По индексу JADAS71 высокая активность заболевания отмечалась у большинства пациентов, включенных в исследование (19,1 (13,2;27); 18,7 (14,6;22,7) до назначения ингибиторов ФНОα и метотрексата, соответственно).

До начала исследования всем больным проводилась противоревматическая терапия в различных режимах (табл. 3).

Таблица 3. Предшествующая терапия у пациентов с ЮИА без системных проявлений до включения в исследование.

Препарат Доза препарата Ме (25%;75%)	I основная группа Инфликсимаб n=232	II основная группа Адалимумаб n=214	III основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон для перорального приема, (мг/кг/сут)	77 (33%) 1 (0,5;1)	67 (31,3%) 1 (0,5;1)	39 (19,7%) 0,3 (0,3;0,8)	32 (16%) 0,3 (0,2;0,7)
Пульс-терапия ГК (мг/кг на введение)	19 (8,2%) 12,5 (10;15)	14 (6,5%) 12,5 (10;15)	5 (2,5%) 12,5 (10;20)	6 (3%) 15 (7;15)
Внутрисуставное введение ГК	109 (47%)	102 (47,4%)	83 (42,1%)	88 (44%)
НПВП	232 (100%)	214 (100%)	197 (100%)	200 (100%)
Метотрексат (мг/м ² /нед)	211 (91%) 15 (15;20)	197 (92%) 15 (15;20)	165 (83,7%) 12,8 (9,5;11,8)	0
Циклоспорин (мг/кг/сут)	101 (44%) 4,2 (4;4,6)	94 (44%) 4,2 (4;4,6)	38 (19,2%) 4 (3,8;4,5)	6 (3%) 4 (4;4,5)
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	89 (38%) 36 (33;38)	70 (32,7%) 36 (33;38)	49 (34,6%) 35 (33;37)	30 (15%) 35 (32;38)
Лефлуномид, мг/сут	18 (7,8%) 20 (10;20)	14 (6,5%) 20 (10;20)	5 (2,5%) 20 (10;20)	0
Циклофосфамид мг/кг/сут	8 (3,4%) 15	8 (3,7%) 15	1 (0,5%) 15	1 (0,5%) 15
Гидроксихлорохин мг/сут	40 (17%) 6 (5,2;6,5)	27 (12,6%) 6 (5,2;6,5)	11 (5,5%) 6 (5;6,5)	0
Азатиоприн мг/кг/сут	4 (1,7%) 1,8 (1,5;2)	5 (2,3%) 1,8 (1,5;2)	0	0

По месту жительства в территориальном медицинском учреждении 183 (29%) и 32 (16%) детям, лечившихся ГИБП и метотрексатом, соответственно, был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,1 до 2 мг/кг массы тела в сут; внутрисуставные инъекции ГК с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 294 (46%) и 88 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение – 38 (6%) и 6 (3%) больным, получавшим ГИБП и метотрексат, соответственно (табл. 3).

Все пациенты до начала терапии ГИБП лечились иммунодепрессантами: метотрексатом – 574 (89%), циклоспорином – 233 (36%), лефлуномидом – 37 (6%), гидроксихлорохином – 78 (12%), сульфасалазином – 208 (32%), циклофосфамидом – 17 (3%), азатиоприном – 9 (1,4%) больных (табл. 3).

Также все дети лечились НПВП.

ГИБП назначались на фоне приема иммунодепрессантов: метотрексата - у 526 (42%), циклоспорина – у 17 (3%), сульфасалазина – 41 (6%) пациентов, получавших ГИБП. Преднизолон *per os* получали 53 (8%) и 18 (9%) детей, лечившихся ГИБП и метотрексатом, соответственно (табл. 4). Дозы фоновых препаратов оставались стабильными в течение 1 месяца до включения в исследование.

Таблица 4. Характеристика фоновой терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на момент включения в исследование.

Препарат Доза препарата Ме (25%;75%)	I основная группа Инflixимаб n=232	II основная группа Адалимумаб n=214	III основная группа Этанерцепт n=197	Группа сравнения Метотрексат n=200
Преднизолон <i>per os</i> , (мг/кг/сут)	23 (9,9%) 0,2 (0,05;0,35)	20 (9,3%) 0,2 (0,05;0,35)	10 (5%) 0,25 (0,1;0,5)	18 (9%) 0,2 (0,1;0,4)
НПВП	154 (66%)	135 (63%)	121 (61,4%)	183 (91,5%)
Метотрексат (мг/м ² /нед)	196 (84,5%) 15 (15;20)	188 (87,8%) 15 (15;20)	142 (72%) 15 (15;20)	-
Циклоспорин (мг/кг/сут)	9 (3,9%) 4 (4;4,5)	8 (3,7%) 4 (4;4,5)	0	0
Сульфасалазин (мг/кг/сут)	27 (11,6%) 34 (33;38)	8 (3,7%) 34 (33;38)	6 (3%) 35 (32;37)	0

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-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 определяли по данным специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), глобальную оценку активности болезни лечащим врачом и субъективную оценку самочувствия пациентом или его родителем – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Оценка клинической активности проводилась до начала терапии, далее через 1,3,6 месяцев, далее 1 раз в год.

Лабораторные показатели активности (СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ)), определялись до начала терапии и далее на каждом визите.

Индивидуальная эффективность терапии оценивалась по следующим критериям:

- Педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди), (общая оценка пациентом (родителями) состояния здоровья, глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ

(баллы), функциональная способность по вопроснику СНАQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или СРБ. АКР 30/50/70 означает, как минимум 30/50/70% улучшение не менее 3 из 6 критериев, при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением).

- Критериям ремиссии заболевания *C.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 минут).
- Индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (число суставов с активным артритом, глобальная оценка активности болезни врачом по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ, оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 10 см визуальной аналоговой шкале ВАШ, СОЭ). Показатель СОЭ рассчитывался 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 оценивалась у всех пациентов, которые получали исследуемые препараты не менее 3-х последовательных месяцев.

Препараты, использованные в исследовании

1. **Инфликсимаб** – химерные мышино-человеческие IgG₁ моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа и фрагмента молекулы IgG₁ человека.

Схема терапии инфликсимабом

Инфликсимаб назначался по стандартной схеме 0-ая, 2-ая, 6-ая недели и далее каждые 8 недель. Средняя доза инфликсимаба составила 7,06 (5;8,7) мг/кг (минимум 3,0 мг/кг, максимум 12 мг/кг). При повторных инфузиях доза препарата достоверно не отличалась от первоначальной. Каждый флакон препарата (100 мг) разводился в 200 мл 0,9% раствора NaCl. Препарат вводился внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин с использованием инфузионной системы, имеющей апириогенный фильтр, обладающий низкой белковосвязывающей активностью. Перед введением инфликсимаба глюкокортикоиды не применялись.

2. **Адалимумаб** – рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека.

Схема терапии адалимумабом

Препарат вводился в дозе 40 мг (1 шприц) 1 раз в 2 недели подкожно в область живота, после обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на всем сроке наблюдения.

3. **Этанерцепт** - гибридная димерная белковая молекула, состоящая из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенная с Fc фрагментом (CH2 и CH3 области) человеческого IgG1.

Схема терапии этанерцептом

Доза препарата определялась из расчета 0.4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводился 2 раза в неделю с интервалами 3-4 дня между инъекциями. Доза корректировалась в соответствии с изменениями массы тела пациентов.

4. **Метотрексат** - антагонист фолиевой кислоты, иммунодепрессант.

Схема терапии метотрексатом

Препарат вводился подкожно или внутримышечно в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю (минимум 5 мг/нед, максимум 40 мг/нед).

Оценка безопасности терапии проводилась методом регистрации числа нежелательных явлений.

Под нежелательным явлением (НЯ) понималось любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получающего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением.

Регистрировались следующие нежелательные явления:

- 1) инфузионные и инъекционные реакции, возникшие в момент инфузии/инъекции препарата и в течение 24 часов после нее;
- 2) инфекционные;
- 3) неинфекционные, в том числе изменения лабораторных показателей.

Отдельно выделялись серьезные НЯ. Учитывались случаи необходимости прекращения терапии из-за возникшего НЯ.

Число нежелательных явлений рассчитывалось по формуле число НЯ/пациенто-год $\times 100 =$ число НЯ на 100 пациенто-лет. Под пациенто-годом понимался суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование в течение 12 лет. Пациенты включались в исследование постепенно по мере развития терапевтических технологий лечения и их регистрации на территории РФ. При сравнении групп использовались ретроспективные данные.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере в пакете программ Statistica 6.0. (StatSoftInc.,Tulsa,Ok,USA). Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й перцентиль), а также 25-й и 75-й перцентили (нижний и верхний квартиль). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводился методом Friedman ANOVA and Kendalls concordance. Полученные результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Из методов параметрической статистики использовался расчет средних величин (M), средней ошибки средней арифметической (m), отклонения от среднеарифметической (σ) и критерия достоверности разницы средних величин (t) и χ^2 . Также использовались метод подбора пар (matched-pair) и стратифицированного анализа (stratification) на основе индекса соответствия (propensity score). Результаты считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим и Формулярным Комитетами, Ученым Советом ФГБНУ НЦЗД. Представителями пациентов, а также

самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на введение препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ингибиторы ФНО α оказывали выраженный, статистически значимый противовоспалительный эффект уже через 1 месяц, а метотрексат – только через 6 месяцев наблюдения.

Эффективность и безопасность инфликсимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Через 1 месяц после первой инфузии химерное моноклональное антитело к ФНО α – инфликсимаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 70% пациентов.

Через 1 и 3 месяца ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 21% и 57% пациентов, лечившихся инфликсимабом, через 6 и 12 месяцев у 73% и 53%; 80% и 65% больных – инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Через 1 месяц показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям уже у 42% пациентов, получавших инфликсимаб; через 6 и 12 месяцев – у 77% и 45%; 90% и 82% больных – инфликсимаб и метотрексат, соответственно.

Через 6 месяцев объем движений в суставах полностью восстановился у 57% и 24%, через 12 месяцев – у 70% и 33% пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, функциональная активность по вопроснику СНАQ – у 60% и 30% и у 74% и 58% больных обеих групп, соответственно.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность (СНАQ) и самочувствие детей (ВАШ), получавших инфликсимаб, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 68% и 63%; 78% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность инфликсимаба по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии С.Wallace была достоверно выше, чем метотрексата в течение 1,5 лет наблюдения.

Через 1 и 3 месяца улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 78/49/20% и 89/81/63%, получавших инфликсимаб, через 6 и 12 месяцев – у 95/91/78% и 37/27/7%; 95/92/88% и 78/76/67% - инфликсимаб и метотрексат (рис. 1). Инфликсимаб в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (3,5 (2;7,5) и 12 (6;18)мес, $p < 0,0001$, соответственно).

Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 8%, 34% и 40% больных, лечившихся ингибитором ФНО α , и 0, 0, 9% пациентов, получавших метотрексат. Разница между группами уменьшилась через 1 год (56 и 38%) и нивелировалась через 2 года наблюдения (53 и 54%) (рис. 2).

Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (15 (10;18) и 12 (8;15), $p < 0,0001$).

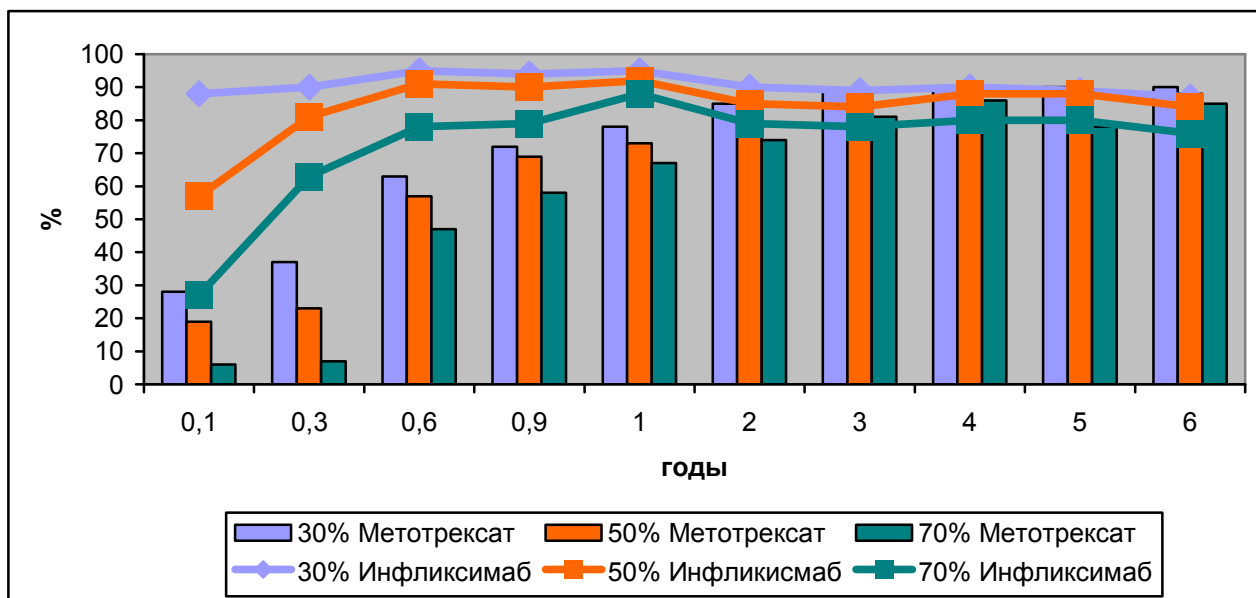


Рисунок 1. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом

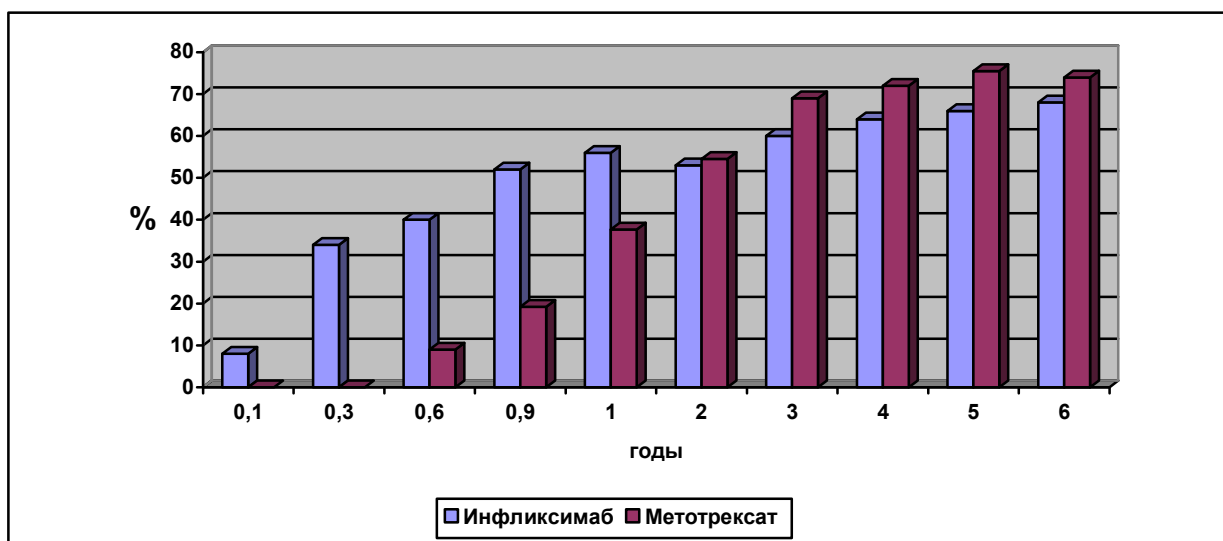


Рисунок 2. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед.

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

НПВП и гормонсберегающий эффект у ингибитора ФНО альфа был значимо более выражен, чем у метотрексата. Через месяц НПВП отменены у 78% и 30%, через год – у 95% и 49% больных, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Дозу преднизолона не повышали и не назначали его de novo в обеих группах. Преднизолон отменен у 30% и 0% больных, получавших инфликсимаб и метотрексат, соответственно, внутрисуставное введение ГК прекращено у 100% и 88% пациентов обеих групп, внутривенные инфузии – у всех больных, включенных в исследование.

Нежелательные явления на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Инфликсимаб и метотрексат хорошо переносились 33% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 67 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов у 19% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения инфликсимабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (51,8 и 27,4; 13,4 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p < 0,001$). Наиболее часто на фоне анти-ФНО терапии развивались инфузионные реакции (8,3 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (38 и 20,7 на 100 пациенто-лет, $p < 0,001$). Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 67% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 17% и 9% пациентов, лечившихся инфликсимабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфузионные/инъекционные реакции, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись основанием для госпитализации и назначения антибиотиков, острую кишечную инфекцию, обострение хронического пиелонефрита; генерализованную герпетическую инфекцию, вирусный гепатит С.

У пациентов, лечившихся инфликсимабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (у 12% и 2,5% пациентов; с частотой 5,3 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p < 0,001$)).

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

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом через 9 месяцев наблюдения был выше, чем у метотрексата и составил 75% и 61%, через 1,5 года разницы между группами не было – 59% и 57%, соответственно (рис. 3).

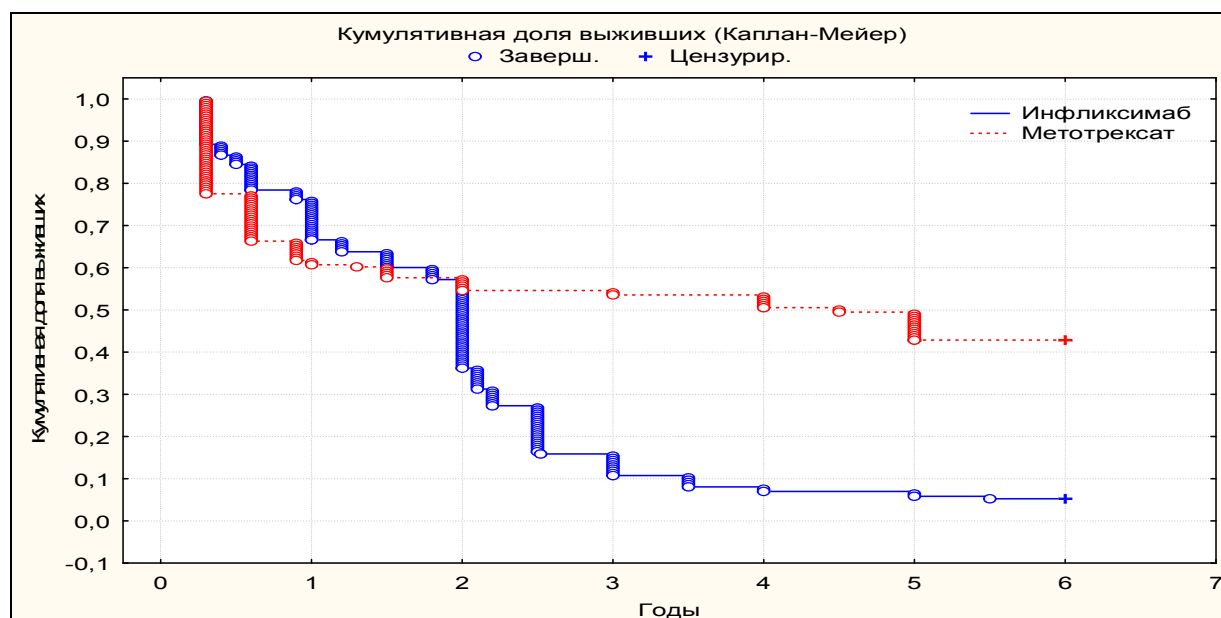


Рисунок 3. Кривая выживаемости терапии инфликсимабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Критерий Гехана-Вилкоксона $p = 0,00286$, Критерий Кокса-Ментела $p < 0,00000$, Лог-Ранговый Критерий $p < 0,0001$.

После 1,5 лет выживаемость терапии инфликсимабом снизилась, стала достоверно ниже, чем у метотрексата и составила 31% и 54% – через 2,2 года, 15% и 53% – 2,8 года, 10% и 53% – 3,4 года, 6% и 50% – 4,1 года, 5,6% и 41% - через 5,3 и 6 лет в двух группах, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

За весь период наблюдения инфликсимаб и метотрексат были отменены у 85,7% и 51% пациентов, соответственно (рис. 3). В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 35/232 (15%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 54/232 (23%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 41/232 (17,7%) и 28/200 (14%) больных, получавших инфликсимаб и метотрексат, соответственно.

Основные причины отмены инфликсимаба включали: вторичную неэффективность (42,2%), нежелательные явления (19%) и длительную ремиссию болезни (15,5%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную (11%) неэффективность.

Эффективность и безопасность адалимумаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Через 1 месяц после первой инъекции гуманизированное моноклональное антитело к ФНО α – адалимумаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 93% пациентов.

Через 1 и 3 мес ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 33% и 63% пациентов, лечившихся адалимумабом, через 6 мес – у 72% и 53%; через 9 мес – у 78% и 62,4%, через 12 мес – 81,5% и 65% - адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Через 1 месяц показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям у 70% пациентов, лечившихся адалимумабом; через 3,6,9 и 12 месяцев – у 83% и 45%, 90% и 48%; 90% и 81,6% и 94% и 68% больных – адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Через 1, 3, 6, 12 месяцев объем движений в суставах полностью восстановился у 25%, 47%, 56%, 63% и 6%, 4%, 24%, 33% больных, получавших адалимумаб и метотрексат, соответственно, а функциональная активность по вопроснику СНАQ – у 41%, 52%, 63%, 71% и 8%, 18%, 30%, 58% пациентов обеих групп, соответственно.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность (СНАQ) и самочувствие детей (ВАШ), получавших адалимумаб, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 78,8% и 63%; 74,5% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность адалимумаба по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) и критериям ремиссии С.Wallace была достоверно выше, чем метотрексата в течение 3-х лет наблюдения (рис. 4).

Через 1 месяц улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 87/64/25% больных, получавших адалимумаб. Через 3, 6, 12 месяцев – у 91/85/65% и 37/27/7%; 93/89/76% и 63/57/47%; 93/92/84% и 78/76/67% пациентов – адалимумаб и метотрексат, соответственно (рис. 4).

Адалимумаб в достоверно более короткие сроки, чем метотрексат индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию (5 (3;8) и 12 (6;18)мес, $p < 0,0001$, соответственно).

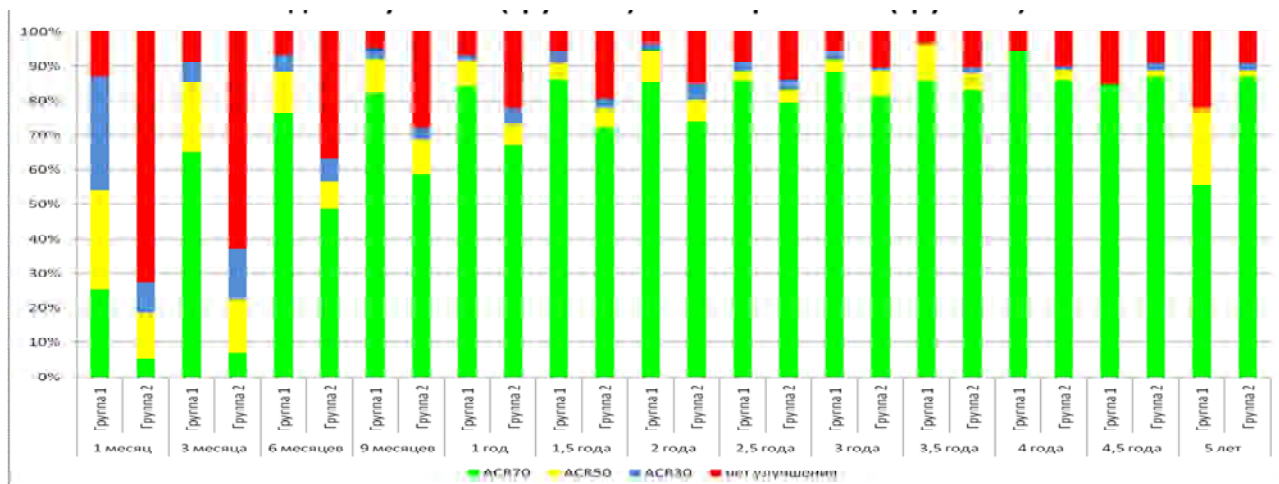


Рисунок 4. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом (группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед (группа 2).

Через 1, 3 и 6 месяцев стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 15%, 33% и 43% больных, лечившихся ингибитором ФНОα, и у 0, 0, 9% пациентов – метотрексатом. Разница между группами нивелировалась только через 1 год наблюдения (47% и 38%). Через 2 года ремиссия была констатирована у 52% и 54% пациентов (рис. 5).

Длительность ремиссии в условиях антиФНО терапии, была значимо дольше, чем у больных, получавших иммунодепрессант (21 (14;26) и 12 (8;15), p<0,0001) (рис. 6).

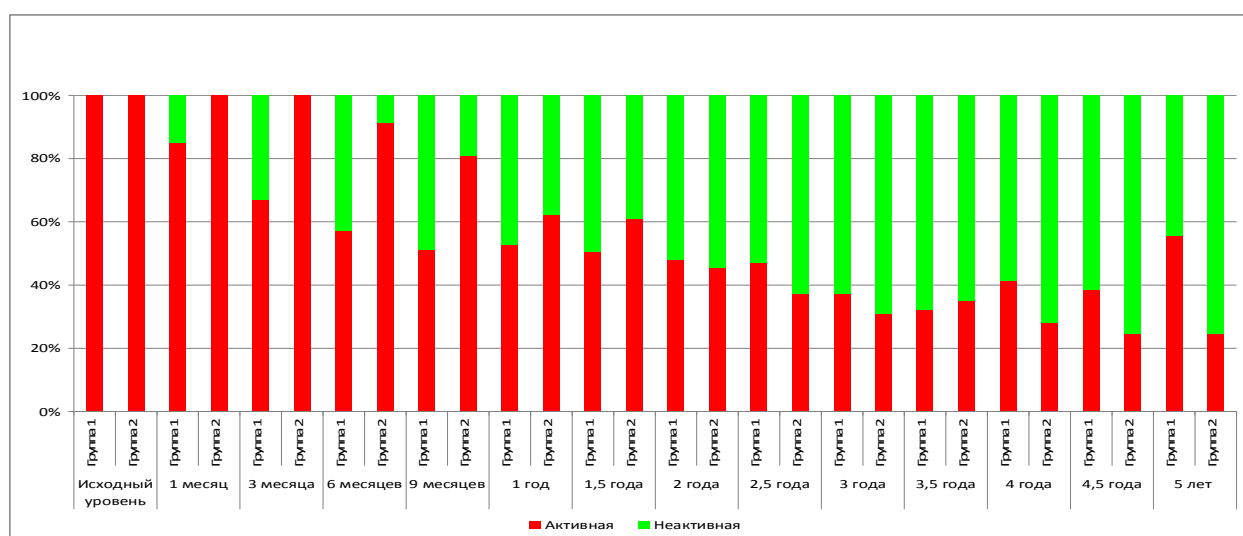


Рисунок 5. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом (группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед (группа 2).

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно быстрее снижалась у пациентов, получавших адалимумаб, чем у больных, лечившихся метотрексатом. Через 1 месяц в основной группе индекс JADAS71 уменьшился в 2 раза по сравнению с исходным значением (19,5 (14,9;228); 8,3 (2,38;13,98), p<0,0001) и аналогичным показателем группы сравнения (8,3 (2,38;13,98), 19,0 (14,68; 22,78), p<0,0001). У пациентов, получавших метотрексат, активность болезни по индексу JADAS71 впервые значимо

снизилась через 6 месяцев (18,70 (14,60;22,70); 5,7 (3,35; 12,88), <0,0001), но была по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе (1,3 (0;4,8); 5,7 (3,35;12,88), $p < 0,0001$). Разница между группами нивелировалась лишь через 2,5 года наблюдения (рис. 6).

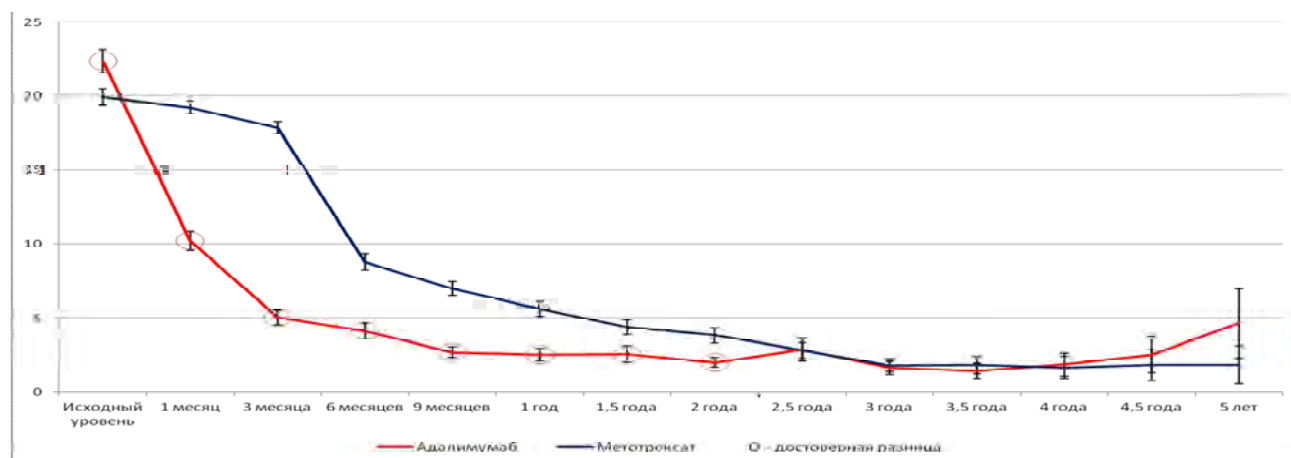


Рисунок 6. Динамика индекса JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед

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

НПВП и гормонсберегающий эффект у ингибитора ФНО альфа был значимо более выражен, чем у метотрексата. Через месяц НПВП отменены у 86% и 30%, через год – у 99% и 49% больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Дозу преднизолона не повышали и не назначали его de novo в обеих группах. Преднизолон отменен у 5% и 0% больных, получавших адалимумаб и метотрексат, соответственно, доза преднизолона снижена у 20% и 61%, внутрисуставное введение ГК прекращено у 100% и 88% пациентов обеих групп, внутривенные инфузии – у всех больных, включенных в исследование.

Нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58% и 73% пациентами с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 42 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов у 6% и 10% пациентов, соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом, была достоверно выше, чем при применении метотрексата (57,6 и 27,4; 8,5 и 1,9 на 100 пациенто-лет, $p < 0,001$). Наиболее часто на фоне антиФНО терапии развивались инъекционные реакции (боль) (16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3; 20,7 на 100 пациенто-лет, $p < 0,001$).

Инфекционные НЯ включали: инфекции ЛОР-органов у 39,5% и 41,5% больных, инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) у 7,9% и 9% пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Серьезные НЯ включали: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (которые являлись основанием для

госпитализации и назначения антибактериальных препаратов); острые кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, гепатит.

У пациентов, лечившихся адалимумабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались достоверно чаще, чем на фоне терапии метотрексатом (у 6% и 2,5% пациентов; с частотой 3,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ($p < 0,001$)).

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

Кумулятивная выживаемость терапии ингибитором ФНО α была достоверно выше, чем лечения метотрексатом весь период наблюдения, и составила 95% и 77% – через 6 месяцев, 84% и 60% – через 1 год, 73% и 54% – через 2 года, соответственно. Адалимумаб и метотрексат были отменены 25 и 51% пациентам (рис. 7).

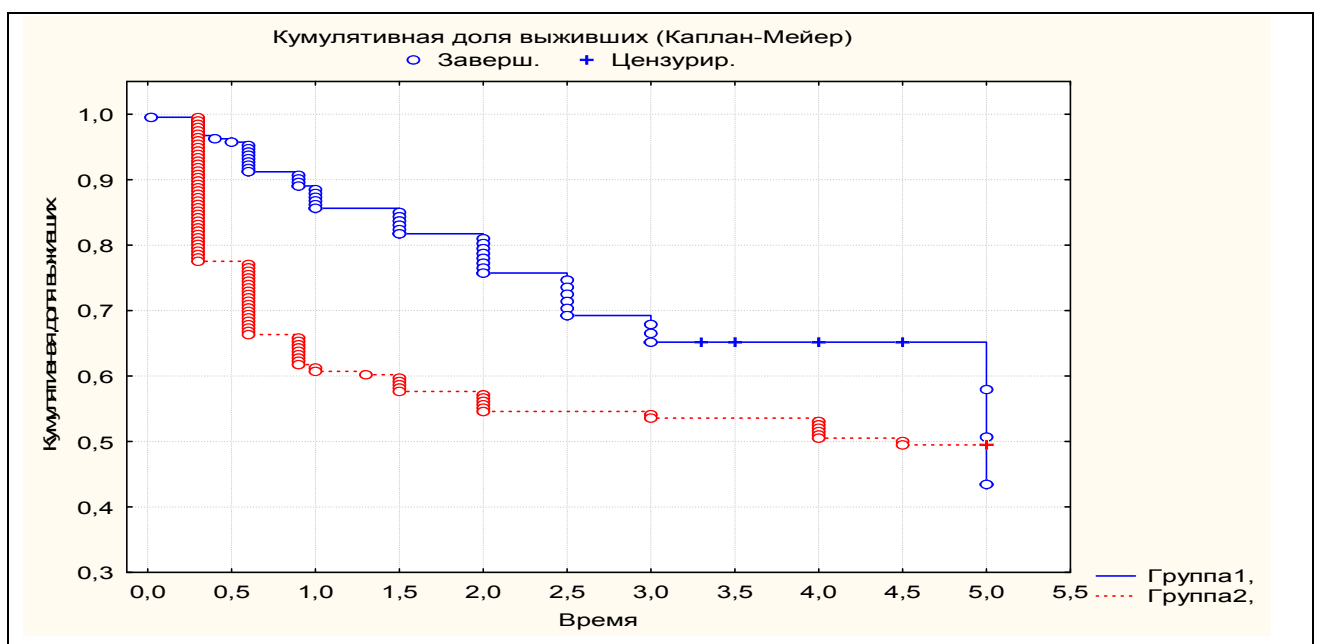


Рисунок 7. Кривая выживаемости терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед (Группа 2) у пациентов с ЮИА без системных проявлений
Лог-Ранговый Критерий $p = 0,00033$, Критерий Гехана-Вилкоксона $p < 0,0001$, F-Критерий Кокса $p < 0,0001$

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 19/215 (8,3%) 50/200 (25%), в течение первого года – 29/215 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года наблюдения – 13/215 (6%) и 10/200 (5%) больных, получавших адалимумаб и метотрексат.

Основные причины отмены адалимумаба включали организационные проблемы (7%), нежелательные явления (5,6%), первичную неэффективность (5,6%); метотрексата – первичную (21%) и парциальную (11%) неэффективность.

Эффективность и безопасность этанерцепта у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Через 1 месяц после первой инъекции растворимый рецептор к ФНО α – этанерцепт обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 78% пациентов.

Через 1 и 3 месяца ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 26% и 56% пациентов, лечившихся этанерцептом, через 6 и 12 месяцев у 72% и 53%; 83% и 65% пациентов – этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Через 1 месяц лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и сывороточная концентрация СРБ) соответствовали референтным значениям у 75% пациентов, лечившихся этанерцептом; через 3 мес – у 80% и 45%, через 6 мес – у 91% и 48%, через 9 мес – у 95% и 81,6%, через 12 мес – у 94% и 68% больных – этанерцептом и метотрексатом, соответственно.

Объем движений в суставах через 1, 3, 6, 12 месяцев полностью восстановился у 14%, 42%, 53%, 71% и 6%, 4%, 24%, 33% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно, функциональная активность по вопроснику СНАQ – у 18%, 51%, 65%, 79% и 8%, 18%, 30%, 58% пациентов обеих групп.

На протяжении всего периода наблюдения функциональная активность (СНАQ) и самочувствие детей (ВАШ), получавших этанерцепт, были достоверно лучше, чем у детей, лечившихся метотрексатом. Через 2 и 3 года полная функциональная активность регистрировалась у 83% и 63%; 83% и 65% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

Глобальная эффективность этанерцепта по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) была достоверно выше, чем метотрексата в течение 2-х лет наблюдения.

Через 1 месяц улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано уже у 79/62/34% больных, получавших этанерцепт. Через 3, 6, 12 месяцев – у 96/91/73% и 37/27/7%; 97/96/89% и 63/57/47%; 99/97/94% и 78/76/67% – этанерцепт и метотрексат, соответственно (рис. 8). Через 2 года критерию улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 99/98/96% и 85/80/74% больных в обеих группах ($p=0,0004$) (рис. 8).

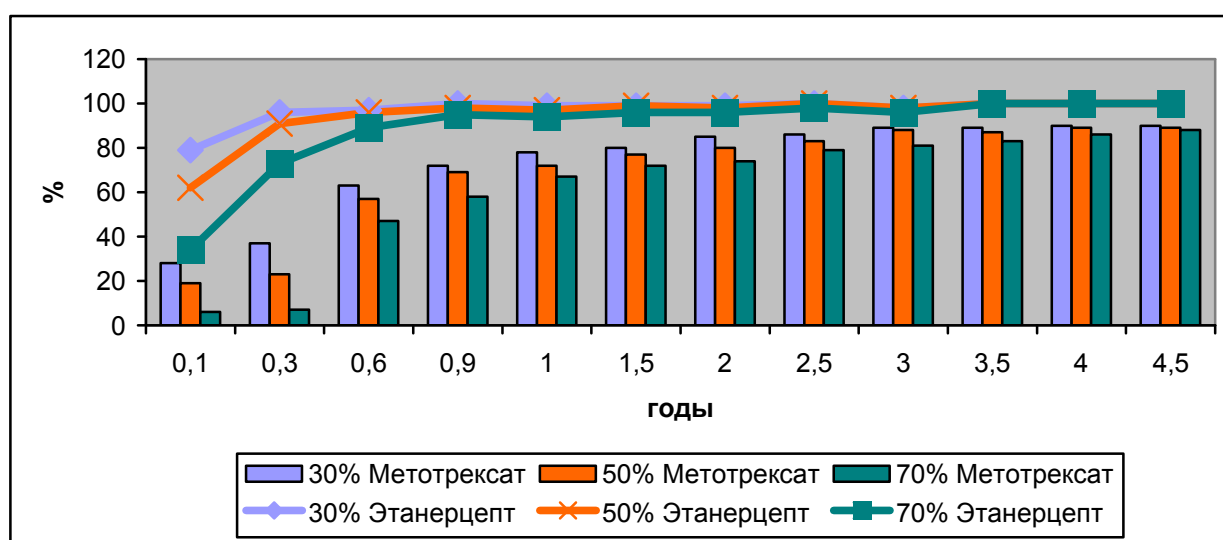


Рисунок 8. Эффективность этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов.

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

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

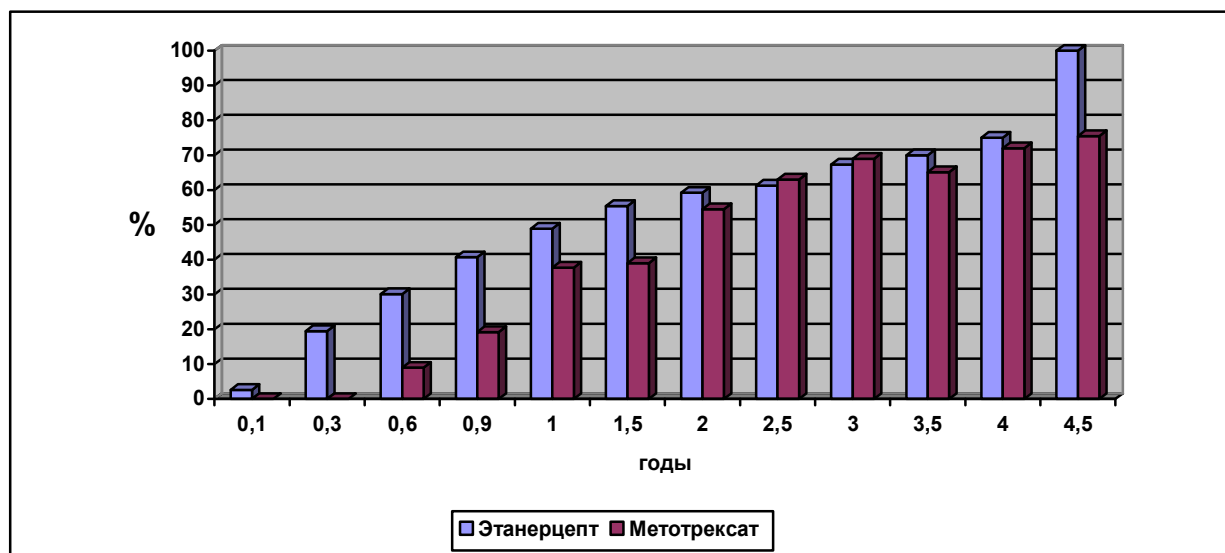


Рисунок 9. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед

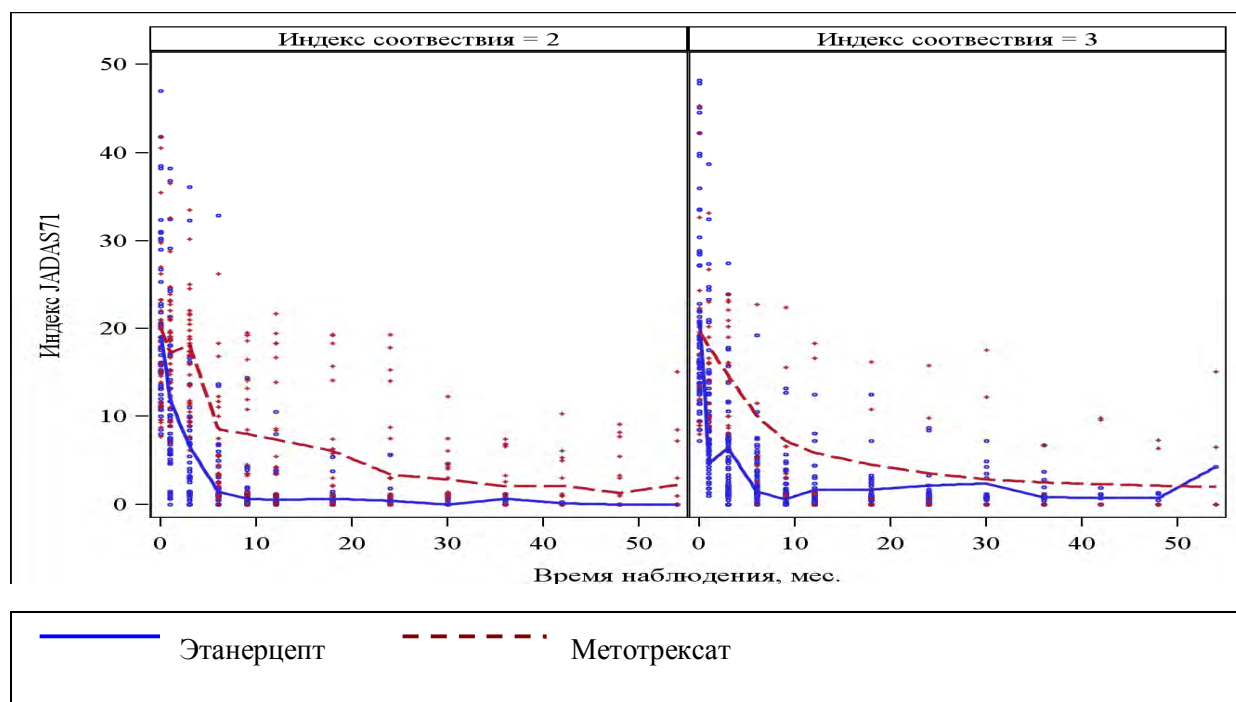


Рисунок 10. Динамика индекса JADAS71 у пациентов ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед (анализ по индексу соответствия)

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно быстрее снижалась у пациентов, получавших этанерцепт, чем у больных, лечившихся метотрексатом. Через 1 месяц 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 метотрексатом, активность болезни по индексу JADAS71 впервые значительно снизилась через 6 месяцев, но была по-прежнему достоверно выше, чем в основной группе. Разница между группами нивелировалась лишь через год наблюдения (рис. 10).

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

НПВП и гормонсберегающий эффект у ингибитора ФНО альфа был значительно более выражен, чем у метотрексата. Через месяц НПВП отменены у 38% и 30%, через год – у 97% и 49% больных, лечившихся этанерцептом и метотрексатом, соответственно. Дозу преднизолона не повышали и не назначали его de novo в обеих группах. Преднизолон отменен у 40% и 0% больных, получавших этанерцепт и метотрексат, соответственно, внутрисуставное введение ГК прекращено у 99,5% и 88% пациентов обеих групп, внутривенные инфузии – у всех больных, включенных в исследование.

Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Лечение этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед хорошо переносилось у 67% и 73% больных. НЯ были зарегистрированы у 33% и 27% пациентов. Большинство НЯ были нетяжелыми и являлись основанием для прекращения лечения у 5,5% и 10% больных обеих групп, соответственно.

Частота развития НЯ на фоне лечения этанерцептом и метотрексатом была сопоставима и составила 37,0 и 27,7 а 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, $p < 0,001$).

Частота развития туберкулеза на фоне терапии этанерцептом была значительно ниже, чем при применении моноклональных антител (1,6; 1,2; 0,27 на 100 пациенто-лет на фоне терапии инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом, соответственно). На фоне терапии этанерцептом был диагностирован 1 случай очагового туберкулеза с стадии очага Гонна, что не помешало продолжить лечение.

Серьезные НЯ включали: инъекционные реакции – у 5/198 (2,5%) и 1/200 (0,5%) больных обеих групп, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые являлись 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.

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

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом был достоверно выше, чем терапии метотрексатом весь период наблюдения и составили: через 6 месяцев – 95% и 77%, через 1 год – 86% и 60%, через 2 года – 78% и 54%, 3 года – 71% и 53%, 4 года –

67% и 50% в основной и группе сравнения (рис. 11). Этанерцепт и метотрексат отменены у 19,6% и 51% пациентов (рис. 11).

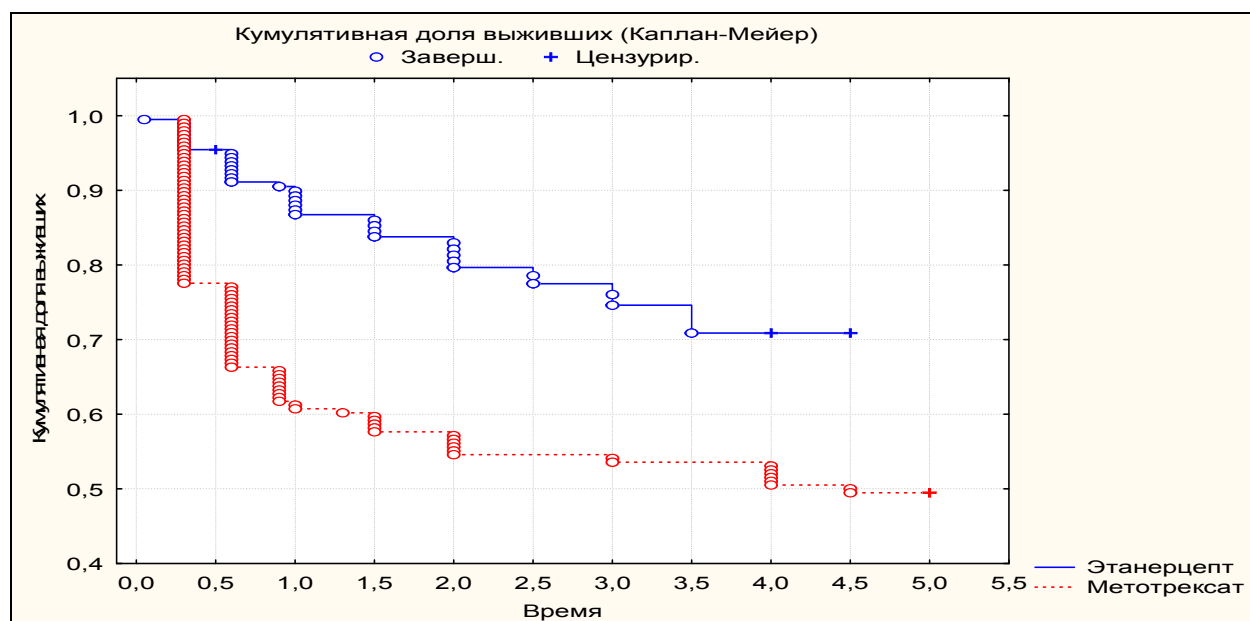


Рисунок 11. Кривая выживаемости терапии этанерцептом и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Лог-Ранговый Критерий $p < 0,0001$, Критерий Гехана-Вилкоксона $p < 0,0001$, F-Критерий Кокса $p < 0,0001$

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 18/198 (9%) и 50/200 (25%), в течение первого года – 25/198 (13%) и 78/200 (39%), в течение второго года – 13/198 (6,5%) и 28/200 (14%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат.

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления (5,5%) и парциальную неэффективность (4%); метотрексата – первичную (20,5%) и парциальную неэффективность (11%).

Оценка эффективности и безопасности монотерапии этанерцептом и этанерцепта с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений

Под наблюдением находился 191 пациент с ЮИА без системных проявлений: 136 (71%) девочек и 55 (29%) мальчиков в возрасте от 1,0 года до 17,7 лет (медиана – 7,5 (95%СІ 7,5 до 8,8) лет). В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на основную группу (I) и группу сравнения (II). В основную группу были включены 55 пациентов, получавших этанерцепт, в группу сравнения – 136 детей – этанерцепт с метотрексатом.

Средний возраст больных составил 7,6 (5,4) и 8,4 (4,3) лет, средняя длительность болезни – 2,3 (3,0) и 4,0 (3,1) года, соответственно, $p < 0,0001$.

В обе группы вошли пациенты с олиго-, полиартикулярным и энтезитным ЮИА. Достоверной разницы по показателям активности между группами не было.

Всем детям проведено не менее 24-х инъекций этанерцепта. В течение 3 месяцев наблюдались 55 и 136 пациентов, 6 месяцев – 45 и 126, 1 года – 33 и 107, 2-х лет – 20 и 81, 3-х лет – 7 и 45 больных. Средняя длительность наблюдения составила 1,4 (1,1;1,6) и 2,0

(1,8;2,2) лет (минимальная – 3 мес, максимальная – 4,5 года). Из исследования было исключено 11/55 (20%) и 28/136 (20,6%) пациентов.

Оценка эффективности терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов ЮИА без системных проявлений

Скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта этанерцепта у больных ЮИА без системных проявлений не зависела от сопутствующего лечения метотрексатом.

Уже через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности болезни достоверно снизились у 83 и 77%, функциональная способность суставов повысилась у 87% и 74%, самочувствие по мнению пациентов (или родителей) улучшилось у 83% и 79%, активность болезни по мнению врача снизилась у 89% и 66% больных ЮИА без системных проявлений, получавших ингибитор ФНОα и его комбинацию с метотрексатом.

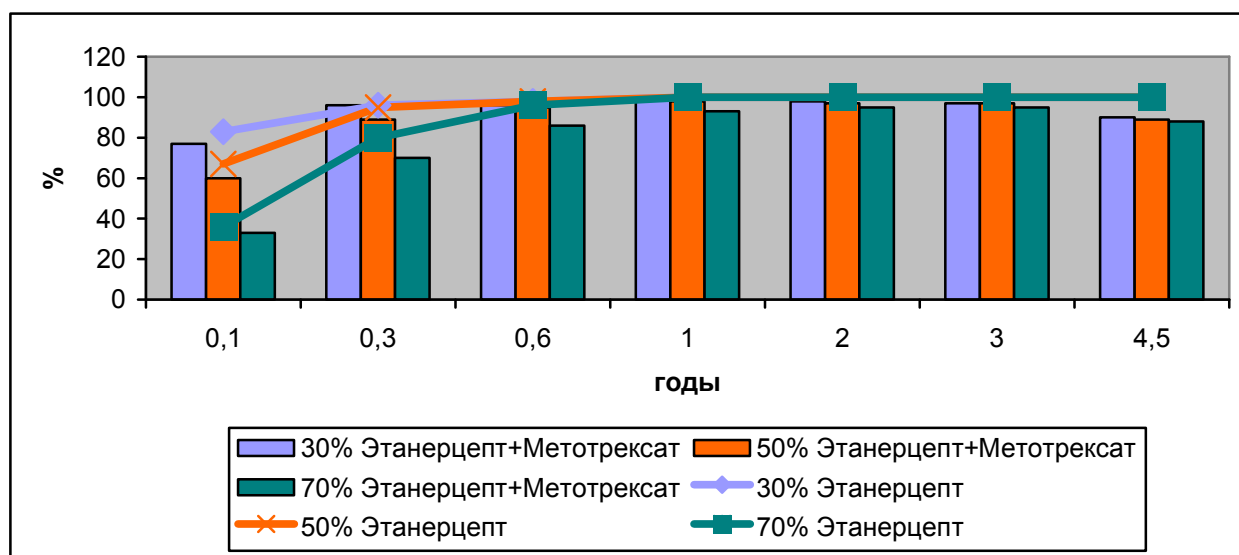


Рисунок 12. Эффективность этанерцепта и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных появлений по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов.

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 98/98/96% и 96/95/86%; стадия неактивной болезни/ремиссия – у 44% и 24% больных, получавших этанерцепт и этанерцепт в сочетании с метотрексатом, соответственно (рис. 12). Через 1 год 30/50/70% улучшение было достигнуто у 100% и 100/98/93% пациентов в основной и группе сравнения, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 65% и 43% больных.

Активность болезни по индексу JADAS71 достоверно снизилась в обеих группах уже через 1 месяц терапии (21,4 (18,6 .. 24,3); 10,8 (8,2 .. 13,5), p<0,0001; 23,3 (21,1 .. 25,4); 11,5 (9,8 .. 13,2), p<0,0001 до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно, p=0,5323)) и продолжала равномерно снижаться до минимального значения весь период наблюдения (1.4 (0.6 .. 2.2) и 2.9 (1.8 .. 3.9), p=0.0920, через 1 год; 0.7 (0.1 .. 1.3) и 2.7 (1.6 .. 3.7), p=0.0042 через 2 года)).

Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Терапия этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом хорошо переносилась у 67% и 61% больных, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 33% и 39% пациентов из обеих групп. Большинство НЯ были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и являлись причиной прекращения лечения у 6/55 (11%) и 5/136 (3,7%) больных, лечившихся этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом, соответственно.

На фоне комбинированной терапии этанерцептом с метотрексатом чаще регистрировались инфекционные НЯ: инфекции ЛОР-органов – у 15/55 (27%) и 55/136 (42%) ($p < 0,001$), инфекции дыхательных путей – у 1/55 (1,8%) и 17/136 (12,5%), ($p < 0,0001$); туберкулезная инфекция – у 1/55 (1,8%) и 5/136 (3,7%) пациентов, получавших этанерцепт и этанерцепт с метотрексатом.

Выживаемость монотерапии этанерцептом и комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом был сопоставим весь период наблюдения и составил: 87% и 92% – через 6 месяцев; 79% и 89% – через 1 год; 79,6% и 79,4% – через 2 года; 59% и 74% – 3 года, соответственно (рис. 13). Из исследования были исключены 20% и 20,6% пациентов, соответственно.

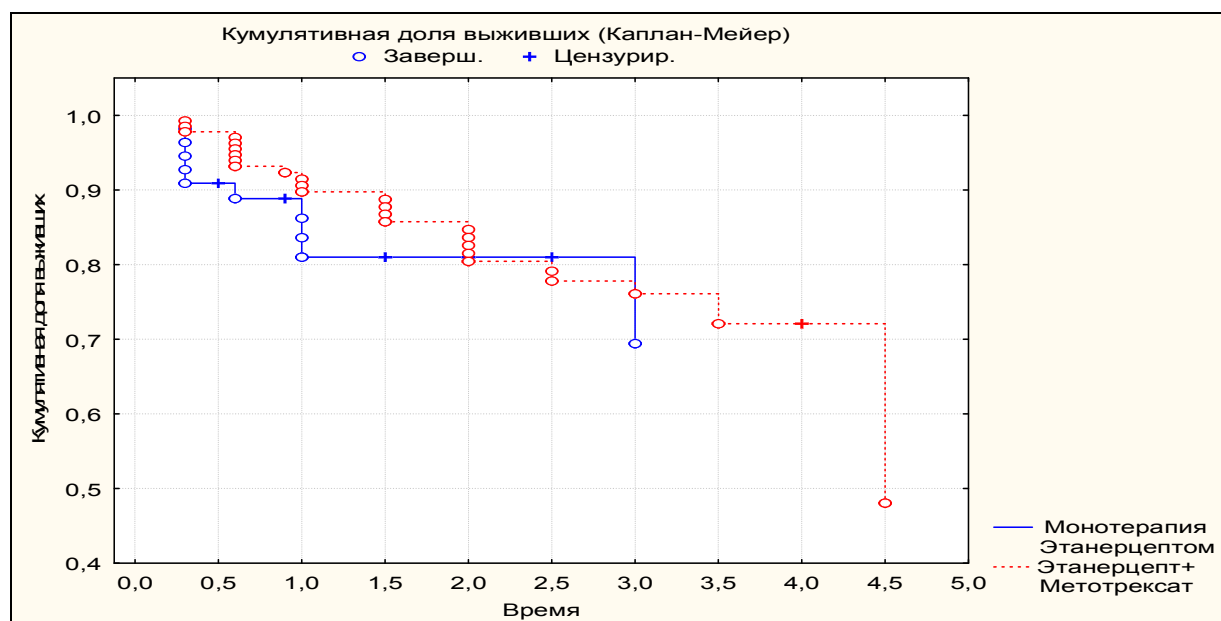


Рисунок 13. Кривая выживаемости терапии этанерцептом и этанерцептом с метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Критерий Гехана-Вилкоксона $p=0,32260$, Критерий Кокса-Ментела $p=0,45540$, Лог-Рангов. Критерий $p=0,49784$.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 7/55 (12,7%) и 10/136 (7,3%), в течение первого года – 10/55 (18%) и 14/136 (10%) больных, получавших этанерцепт и метотрексат; в течение второго года наблюдения – 9/107 (8,4%) пациентов – этанерцепт с метотрексатом.

Основные причины отмены этанерцепта включали: нежелательные явления (11%); этанерцепта с метотрексатом – вторичную (5%) и парциальную неэффективность (5%).

Эффективность и безопасность ингибиторов ФНО α у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

В исследование включены 645 детей ЮИА без системных проявлений. В зависимости от длительности болезни пациенты были разделены две группы: с ранним (менее 2 лет) и поздним артритом (более 2 лет).

Оценка эффективности и безопасности терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Под наблюдением находились 232 пациента с ЮИА без системных проявлений: 144 (62%) девочки и 88 (38%) мальчиков в возрасте от 11 месяцев до 18 лет (медиана – 9,8 (7;14) лет). В основную группу были включены 120 детей с ранним артритом, в группу сравнения – 112 детей с поздним артритом. Средний возраст больных составил 4,6 (2;6,5) и 9,8 (6,3;14), средняя длительность болезни – 0,9 (0,6;1,5) и 3,9 (3;6)) лет у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

Через 1 месяц после первой инъекции инфликсимаба клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ и сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 87% и 43% больных ранним и поздним артритом, соответственно.

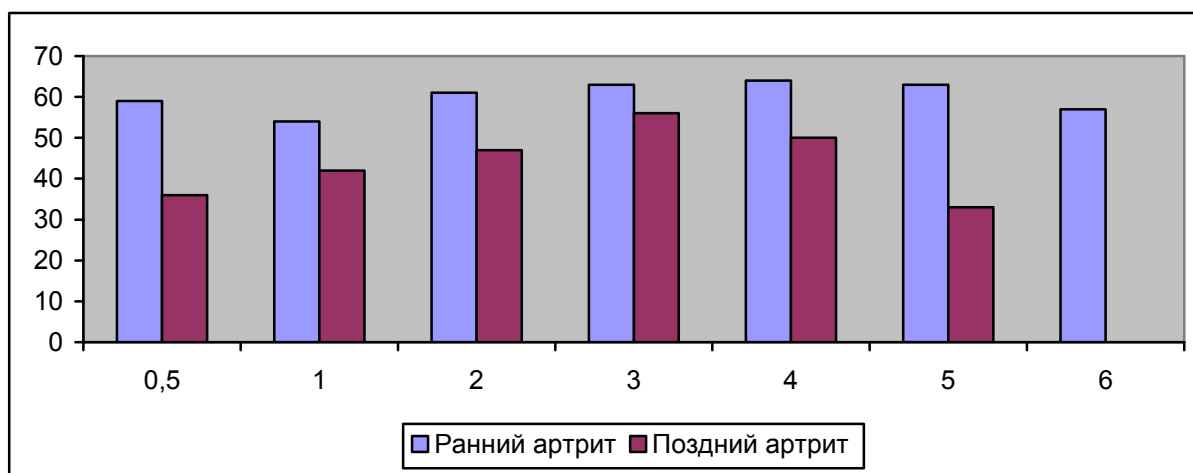


Рисунок 14. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии инфликсимабом

Глобальная эффективность инфликсимаба по педиатрическим критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 и критериям стадии/неактивной болезни С.Wallace была достоверно выше при раннем, чем при позднем артрите весь период наблюдения (рис. 14).

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 100/100/87% и 71/59/33%, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 59% и 36% больных ранним и поздним артритом, соответственно; через 1 год – у 100/100/93% и 100/90/66% пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 54% и 42% у пациентов,

соответственно. На протяжении всего последующего периода наблюдения описанная тенденция сохранялась.

Нежелательные явления на фоне терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (53,7; 47,9 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (81% и 82,5% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения. Герпетическая инфекция достоверно чаще развивалась у пациентов с ранним артритом (частота 2,3 и 1,8 на 100 пациенто-лет ($p < 0,05$), туберкулез легких – у больных с поздним артритом (1/120 (0,9%) и 5/112 (4,5%) (частота 0,3 и 2,3 на 100 пациенто-лет).

Выживаемость терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Кумулятивный эффект выживаемости терапии инфликсимабом при раннем ЮИА был выше, чем при позднем в течение первых 3-х лет и составил: 89% и 61% – через 9 месяцев, 81% и 36% – через 1,5 года, 43% и 16% – через 2,2 года, 20% и 10% - через 2,8 лет. В дальнейшем выживаемость терапии при ранним и позднем ЮИА была сопоставима и составила: 9% и 4% – через 4 года, 7% и 4% – через 5 лет, 7% и 2% - через 6 лет (рис. 15). Из исследования были исключены 86% и 87% пациентов основной и группы сравнения, соответственно.

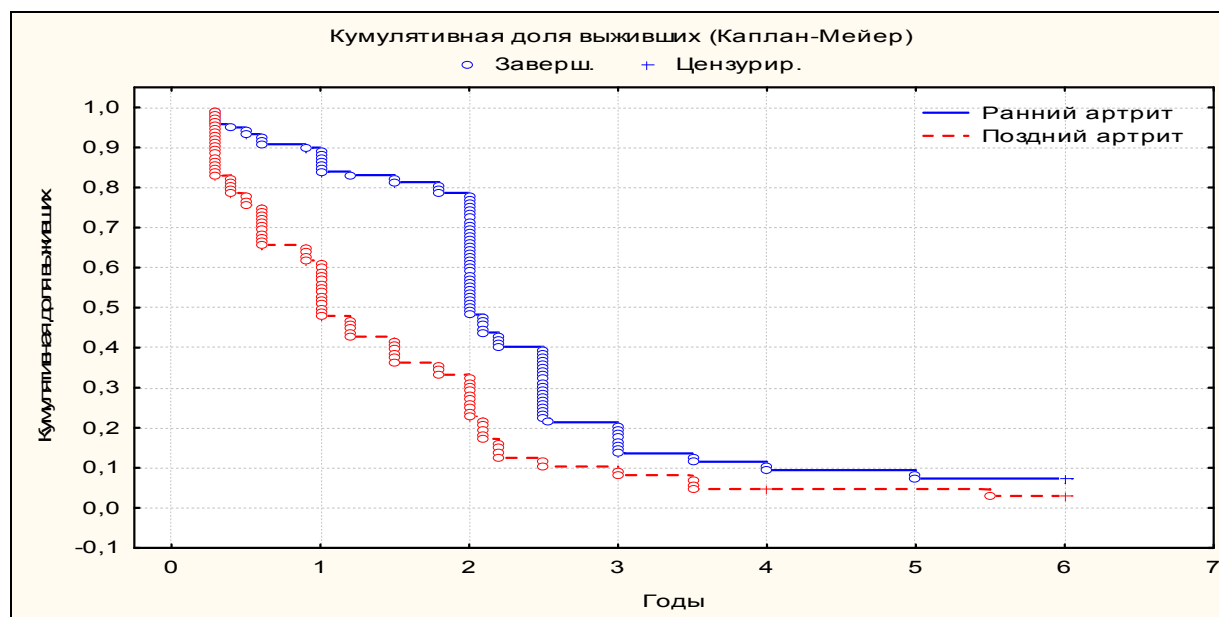


Рисунок 15. Продолжительность терапии инфликсимабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Критерий Гехана-Вилкоксона $p < 0,0001$, Критерий Кокса-Ментела $p < 0,0001$, Лог-Ранговый Критерий $p < 0,00001$

На протяжении всего срока наблюдения инфликсимаб был отменен 103/120 (86%) и 97/112 (87%) пациентам с ранним и поздним артритом. Основные причины отмены инфликсимаба у пациентов с ранним и поздним артритом включали: вторичную

неэффективность (33% и 52%), длительную стойкую ремиссию (20% и 19,6%), нежелательные явления (19% и 17%).

Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Под наблюдением находились 214 пациентов с ЮИА без системных проявлений: 129 (60,2%) девочек и 86 (40,1%) мальчиков в возрасте от 1,8 до 17,2 лет (медиана – 10,5 (7;13,75) лет). В основную группу были включены 53 ребенка с ранним артритом, в группу сравнения – 161 больной с поздним артритом. Средний возраст пациентов составил 8,35 (4,82) и 10,87 (3,9), средняя длительность болезни – 1,15 (0,53) и 6,44 (3,23) лет у больных ранним и поздним артритом, соответственно.

Адалимумаб был высоко эффективен как при раннем, так и при позднем ЮИА без системных проявлений. Скорость развития и выраженность противовоспалительного эффекта ингибитора ФНО α у пациентов с ЮИА не зависела от длительности заболевания на момент назначения препарата.

Через 1 месяц после первой инъекции адалимумаба клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ и сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 87% больных ранним и поздним ЮИА.

Глобальная эффективность адалимумаба по педиатрическим критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 и критериям стадии неактивной болезни С.Wallace при раннем и позднем ЮИА достоверно не отличалась весь период наблюдения (рис. 16).

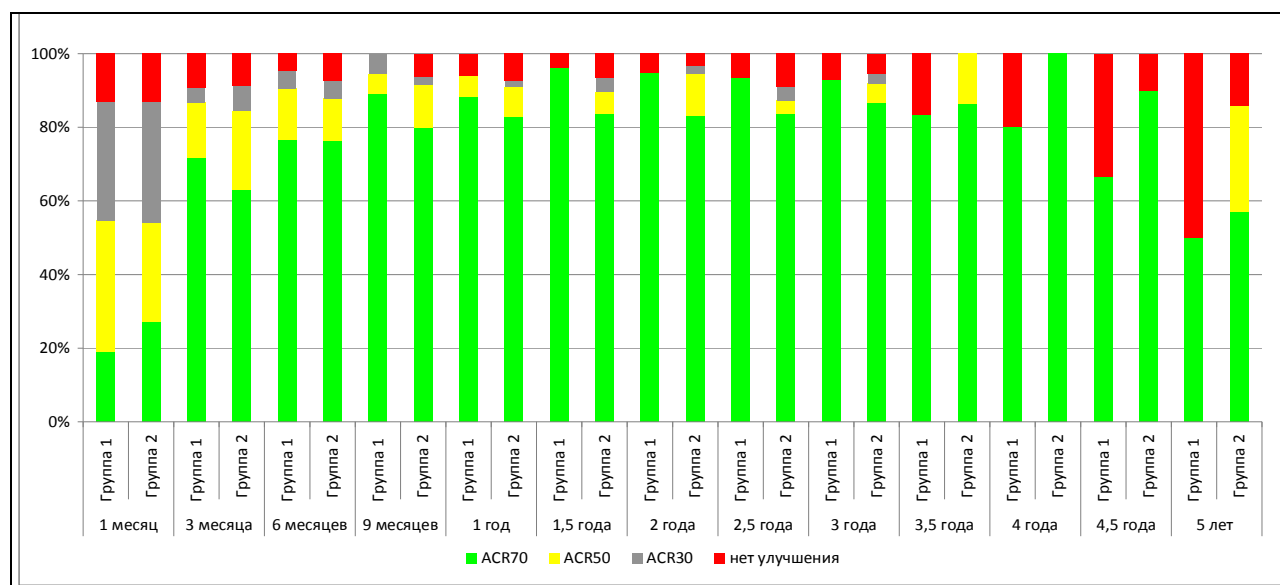


Рисунок 16. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ранним (группа 1) и поздним (группа 2) ЮИА без системных проявлений, лечившихся адалимумабом.

Через 6 месяцев улучшение по критериям АКРпеди 30/50/70 было зарегистрировано у 95/91/77% и 93/88/76%; стадия неактивной болезни/ремиссия – у 44% и 43% больных ранним и поздним артритом, соответственно; через 1 год – у 94/94/88% и 93/91/83%

пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия – у 56% и 48% у пациентов, соответственно. На протяжении всего последующего периода наблюдения эффект терапии в обеих группах больных сохранялся (рис. 16).

Уже через 1 месяц активность болезни по индексу JADAS71 достоверно снизилась у пациентов как с ранним так и поздним артритом (20,5 (15,3; 29,2); 8,3 (6,3;13,7), $p<0,0001$; 19,1 (14,6;27,4); 8,3 (1,7;14), $p<0,0001$ до и через 1 мес в основной и группе сравнения, соответственно, $p=0,3532$) и продолжала снижаться до минимального значения весь период наблюдения. После 2-х лет терапии индекс JADAS71 был равен 0 и 0,5 в обеих группах, что свидетельствовало об отсутствии или минимальной активности болезни ($p=0,1280$).

Нежелательные явления на фоне терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (93% и 80%; 57 и 41,1 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (89% и 96% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения. Инфекционные НЯ достоверно чаще развивались у пациентов с ранним артритом (частота 30,5 и 18,4 на 100 пациенто-лет ($p<0,001$), туберкулез легких – у больных с поздним артритом (1/54 (1,9%) и 4/161 (2,5%) (частота 1,1 и 1,3 на 100 пациенто-лет, $p<0,05$).

Выживаемость терапии адалимумабом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.

Кумулятивный эффект выживаемости терапии адалимумабом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим и составил: 96% и 84% - через 6 месяцев, 83% и 78% – через 1 год %, 75% и 78% – через 2 года, 50% и 78% – через 3 года (рис. 17).

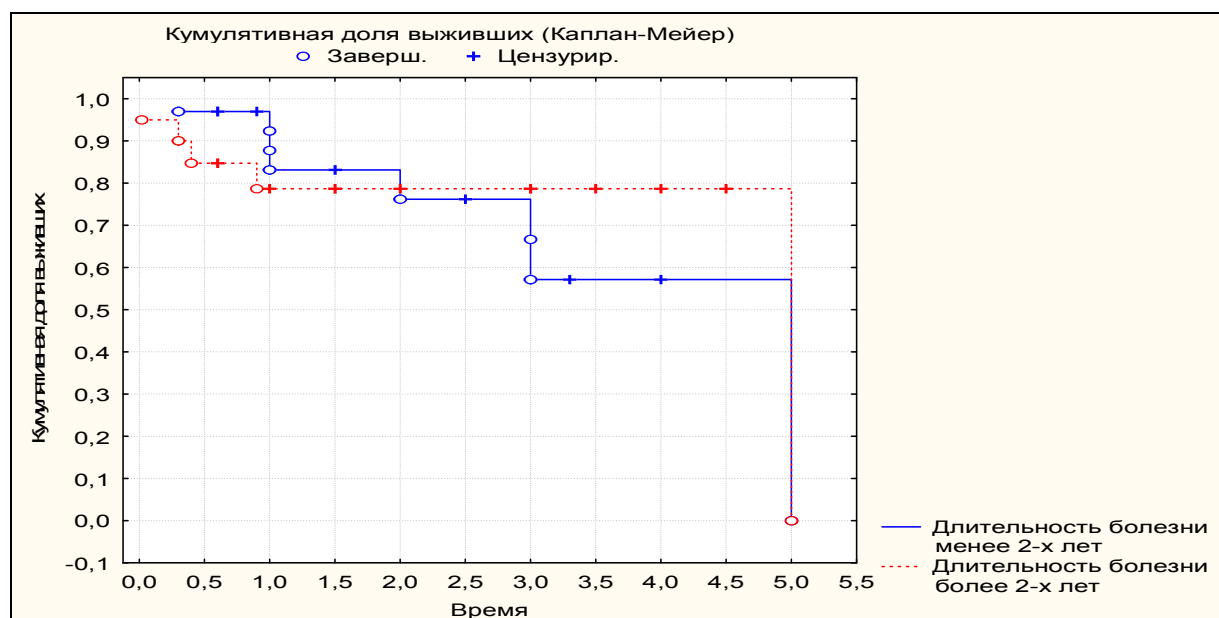


Рисунок 17. Продолжительность терапии адалимумабом у пациентов с различной длительностью ЮИА.

Критерий Гехана-Вилкоксона $p=0,52091$, Крит. Кокса-Ментела $p=0,87691$, Лог-Рангов. Крит. $p=0,87550$

На протяжении всего срока наблюдения адалимумаб был отменен 13/54 (24%) и 41/161 (26%) пациентам основной и группы сравнения (рис. 17). Основные причины отмены адалимумаба у пациентов с ранним артритом включали: нежелательные явления (11%), организационные проблемы (5,5%), вторичную неэффективность (3,7%); у больных с поздним артритом – организационные проблемы (7,5%), первичную неэффективность (7%).

Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Под наблюдением находились 197 пациентов с ЮИА без системных проявлений: 137 (70%) девочек и 60 (30%) мальчиков в возрасте от 11 месяцев до 18 лет (медиана – 8(5;13) лет). В основную группу были включены 98 детей с ранним, в группу сравнения – 99 детей с поздним артритом. Средний возраст больных составил 6,2 (4,5) и 10,1 (3,9) лет, средняя длительность болезни 1,1 (0,6) и 5,8 (2,9) лет у пациентов с ранним и поздним артритом, соответственно.

Результаты исследования показали, что этанерцепт достоверно эффективней при раннем, чем при позднем ЮИА без системных проявлений.

Через месяц после первой инъекции этанерцепта клинические и лабораторные показатели активности (число суставов с активным артритом, нарушением функции, показатели СОЭ и сывороточного уровня СРБ) достоверно снизились у 100% и 44% больных ранним и поздним артритом.

Эффективность этанерцепта при раннем и позднем артрите по критериям АКРпеди 30/50/70 была сопоставима и составила через 6 месяцев 97/97/91% и 98/96/88%, через 1 год – 100/100/99% и 99/94/92%.

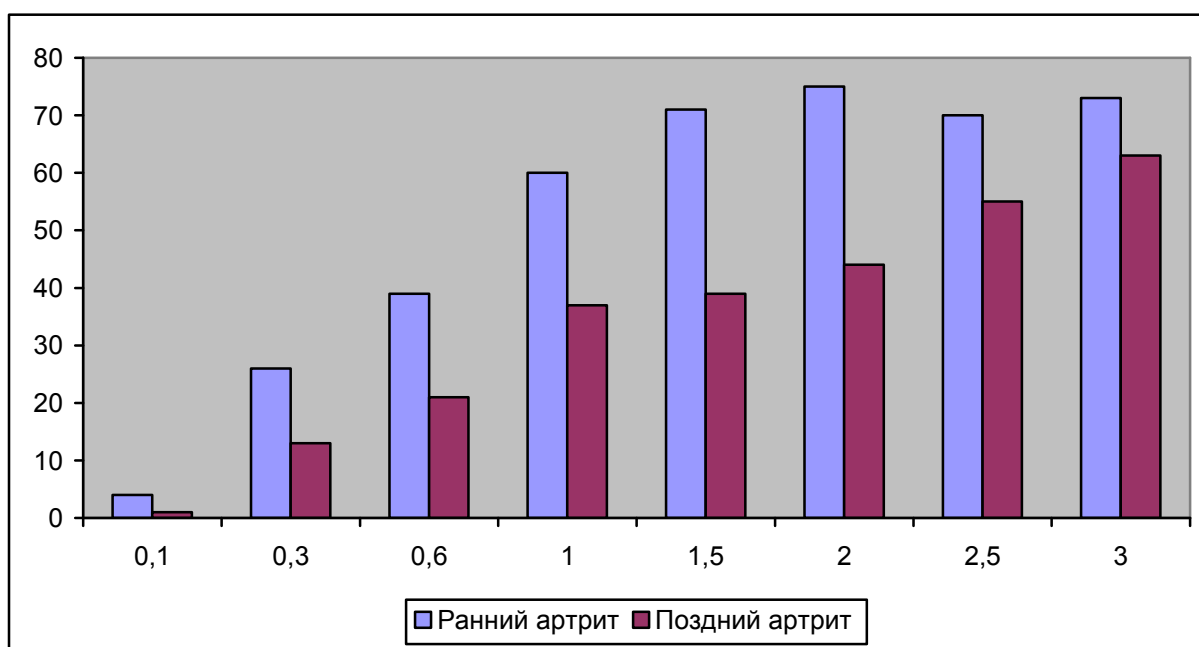


Рисунок 18. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений на фоне терапии этанерцептом

По критериям ремиссии болезни С.Wallace этанерцепт при раннем артрите был достоверно эффективней, чем при позднем (через 6 месяцев - 39% и 21%, через 1 год – 60% и 37%, через 2 года – 75% и 44%, соответственно). Через 3 года частота достижения ремиссии у пациентов ранним артритом была выше, чем при позднем, но разница стала недостоверной (73% и 63%) (рис. 18).

Этанерцепт был достоверно эффективней при раннем артрите, чем при позднем и по индексу JADAS71. Через 1 месяц активность болезни по индексу JADAS71 значимо снизилась в обеих группах (20,7 (18,7 .. 22,7); 10,1 (8,2 .. 12,1), $p < 0,0001$ до и через 1 мес в основной группе; 24,7 (22,0 .. 27,5); 12,4 (10,4 .. 14,5), $p < 0,0001$ до и через 1 мес в группе сравнения, соответственно; но у пациентов с ранним артритом активность болезни была достоверно ниже, чем у больных с поздним ЮИА ($p = 0,0405$). Через 9 и 12 месяцев активность болезни по индексу JADAS71 у пациентов с ранним артритом еще более значимо снизилась и по сравнению с исходным значением (20.7 (18.7 .. 22.7), 1.4 (0.8 .. 2.0), 1.2 (0.8 .. 1.7) фон, через 9 и 12 месяцев, соответственно, $p < 0,001$) и с показателями группы сравнения (1.4 (0.8 .. 2.0); 3.5 (2.0 .. 5.0) через 9 мес ($p = 0.0028$); 1.2 (0.8 .. 1.7); 3.7 (2.2 .. 5.3) через 1 год ($p = 0.0199$) в основной и группе сравнения, соответственно).

Нежелательные явления на фоне терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Частота развития НЯ в условиях анти ФНО терапии у пациентов с разной длительностью болезни была сопоставима (37,4; 36,3 на 100 пациенто-лет). У подавляющего большинства больных (92% и 98% в обеих группах) НЯ были нетяжелыми и не являлись основанием для прекращения лечения.

Выживаемость терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений

Кумулятивный эффект выживаемости терапии этанерцептом при раннем и позднем ЮИА был сопоставим и составил: 91% и 98% – через 6 месяцев, 84% и 87% – через 1 год %, 77% и 79% – через 2 года, 67% и 74% – через 3 года (рис. 19). На протяжении всего срока наблюдения этанерцепт был отменен 21/98 (21%) и 18/99 (18%) пациентам основной и группы сравнения.

В течение первых 6 месяцев из исследования выбыли 10/98 (10%) и 6/99 (6%), в течение первого года – 13/98 (13%) и 10/99 (10%), в течение второго года – 4/98 (4%) и 5/99 (5%) больных ранним и поздним артритом.

Основные причины отмены этанерцепта у пациентов с ранним артритом включали нежелательные явления (8%) и парциальную неэффективность (5%), у больных поздним ЮИА – вторичную неэффективность (7%).

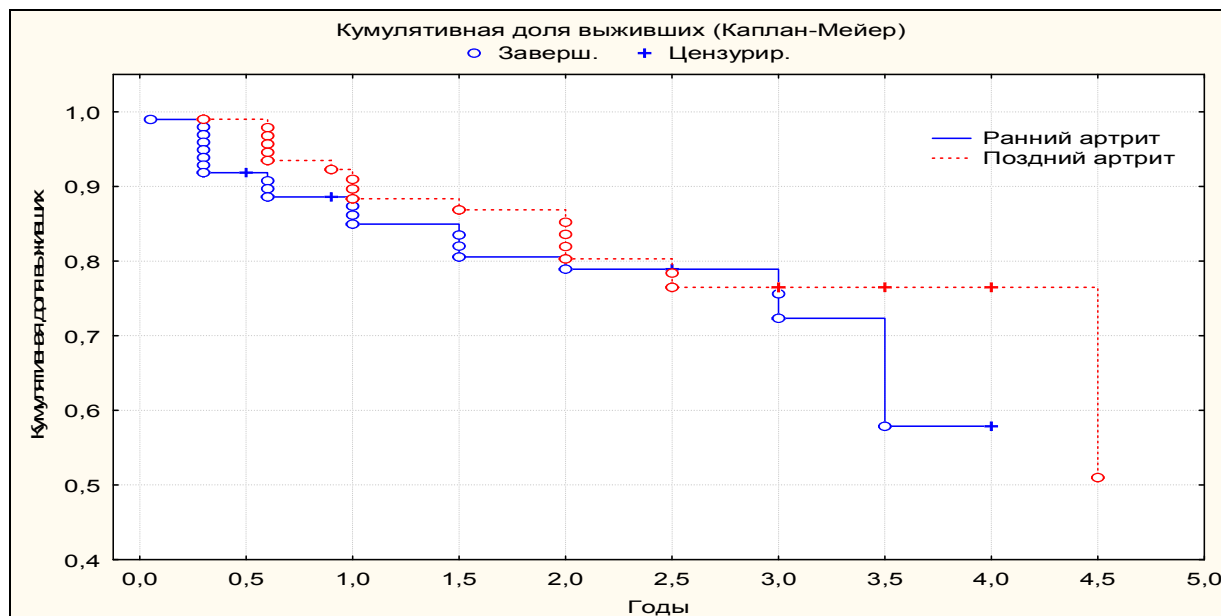


Рисунок 19. Продолжительность терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ЮИА без системных проявлений.

Критерий Гехана-Вилкоксона $p=0,35232$, Крит. Кокса-Ментела $p =0,36257$, Лог-Рангов. Крит. $p =0,36816$

Эффективность «переключения» на второй ингибитор ФНО α у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений

Под наблюдением находились 119 пациентов с ЮИА без системных проявлений, ранее получавших первый ингибитор ФНО α (73 девочки и 46 мальчиков) в возрасте от 2 до 17 лет (Me 11(7;14)). Длительность болезни составила 5 (3;8) лет (от 5 месяцев до 14,6 лет). На момент «переключения» у 54/119 (45%) детей выявлялся полиартрит; у 58/119 (49%) – олигоартрит (число суставов с активным артритом 4 (2;10)); у 7/119 (6%) – увеит без активного артрита.

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ – у 86/119 (72%), сывороточной концентрации СРБ – у 68/119 (57%) пациентов (табл. 2). Общее самочувствие пациентом или его родителем расценивалось как плохое (71 (59;86) балл). По оценке врача активность болезни соответствовала средней и высокой степени (63 (53;78) балла). Пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач.

Высокая активность заболевания отмечалась и по индексу JADAS71 (19,5 (14,9;28)).

Все пациенты до настоящего исследования получали 1 ингибитор ФНО α : 105/119 (88%) – химерные моноклональные антитела к ФНО α (инфликсимаб), 11/119 (9%) – растворимые рецепторы к ФНО α (этанерцепт), 3/119 (3%) – рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО α (адалимумаб).

Причины отмены первого ингибитора ФНО α :

- инфликсимаба: первичная и вторичная неэффективность – у 7/105 (6,7%) и 57/105 (54,3%), соответственно, нежелательные явления – у 12/105 (11,4%), организационные причины – у 3/105 (2,8%), обострение увеита – у 7/105 (6,7%) больных. Длительная ремиссия заболевания была констатирована у 19/105 (18,1%)

пациентов, однако в среднем через 1 год (Me 0,65 (0,5;1,25)) у всех пациентов отмечено развитие обострения заболевания, что послужило основанием для включения в настоящее исследование.

- этанерцепта: первичная и вторичная неэффективность – у 1/11 (9%) и 2/11 (18%), соответственно, обострение увеита – у 6/11 (55%), нежелательные явления – у 2/11 (18%) детей.
- адалимумаба: первичная неэффективность – у 1, нежелательные явления – у 1, организационные проблемы – у 1 ребенка.

Эффективность второго ингибитора ФНО α оценивалась независимо от препарата; 81/119 (68%) пациентов в качестве второго препарата получали адалимумаб, 38/119 (32%) – этанерцепт. В течение 3 месяцев наблюдались 119 пациентов, 6 месяцев – 111/119 (93%) детей, 9 месяцев – 95/119 (79,8%), 1 года – 91/119 (76,5%), 1,5 лет – 72/119 (60,5%), 2-х лет – 65/119 (54,6%), 2,5 лет – 49/119 (41%), 3-х лет – 36/119 (30%), 3,5 лет – 26/119 (21,8%), 4-х лет – 18/119 (15,1%), 4,5 лет – 10/119 (8,4%) больных. Средняя длительность наблюдения составила 1,5 (1,2;1,9) года (мин – 3 мес, макс – 5 лет). Из исследования были исключены 34/119 (28,6%) пациентов; 4/119 (3,4%) пациента не достигли срока наблюдения 6 месяцев, 14/119 (11,8%) – срока наблюдения 1 год, 33/119 (27,7%) – 2 года, 52/119 (43,7%) – 3 года, 67/119 (56%) – 4 года.

Эффективность второго ингибитора ФНО α была ниже, чем первого, однако разница была не достоверна. Через 1 месяц после «переключения» ремиссия суставного синдрома и нормализация лабораторных показателей активности зарегистрированы у 25% и 69% больных, через 3 месяца – у 62% и 80%, через год – у 80% и 87% пациентов (при применении первого препарата – через 1 месяц – у 52% и 70%, через 3 месяца – у 63% и 93%, через 1 год – у 82% и 94% пациентов).

Через 1, 3, 6, 12 мес терапии вторым ингибитором ФНО α функциональная активность по индексу СНАQ восстановилась у 27%, 61%, 70% и 71% больных (при применении первого препарата – у 41%, 52%, 63%, 71% пациентов).

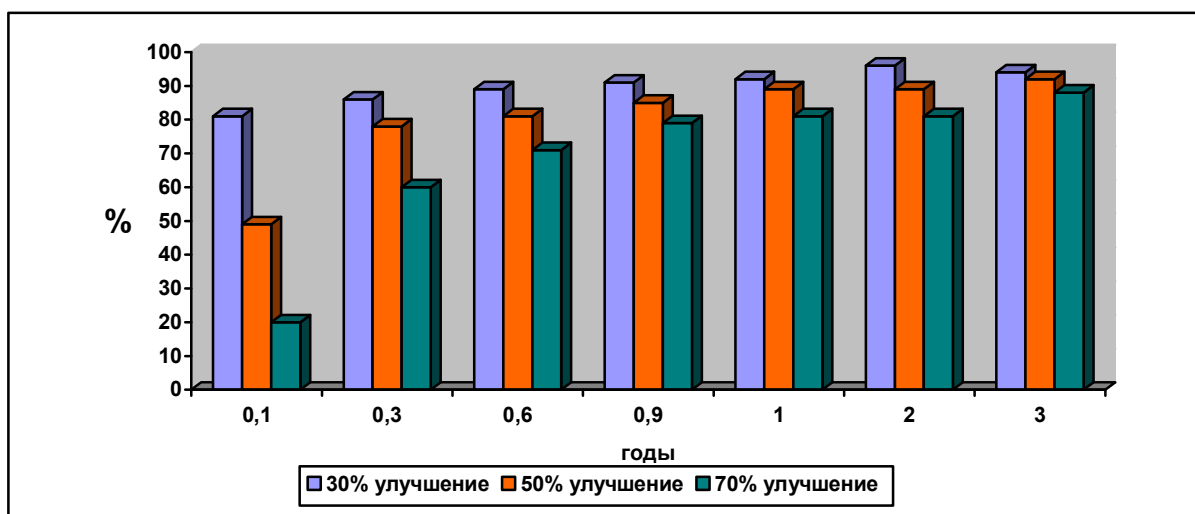


Рисунок 20. Улучшение по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКРпеди) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, лечившихся вторым ингибитором ФНО α

Через 1 и 3 месяца критериям улучшения АКРпеди 30/50/70 соответствовали 87/54/25% и 81/49/20%; 91/85/65% и 86/78/60% пациентов; через 6 месяцев – 93/89/76% и 89/81/71%; через 1 год – 93/92/84% и 92/89/81% больных, лечившихся первым и вторым ГИБП, соответственно (рис. 20).

Стадия неактивной болезни по критериям ремиссии С.Wallace через 1 месяц была зарегистрирована у 15% и 9%, через 3 месяца – у 33% и 28%, через 6 месяцев – у 43% и 39% больных, получавших первый и второй ингибитор ФНО α , соответственно, через 1 год и 2 года – у 47% и 44%, 52% и 48% пациентов (рис. 21). Через 3 и 4 года частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии на фоне лечения вторым блокатором ФНО α была ниже, чем при применении первого препарата, но эта разница была не достоверной (63% и 47%, 59% и 45% ($p=0,0533$), соответственно. Стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована через 5,4 (3;9) и 5,8 (3;10) мес применения первого и второго блокаторов ФНО α (рис. 21).

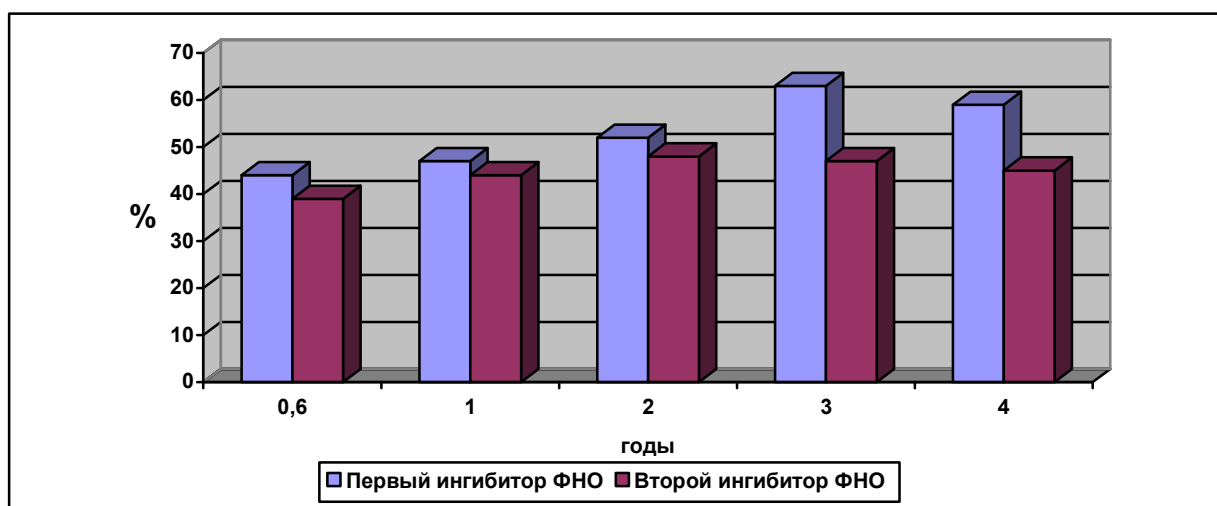


Рисунок 21. Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений на фоне терапии первым и вторым ингибитором ФНО α .

Через 1 мес активность болезни по индексу JADAS71 при применении второго блокатора ФНО α достоверно снизилась и достоверно не отличалась от аналогичного показателя на фоне лечения первым препаратом (8,8 (2,48;14,24), 12,3 (2,5;15,3), $p>0,05$) Через 6 месяцев индекс JADAS71 составил 5,7 (3,35; 12,88) и 6,4 (3,35;12,88) у пациентов, лечившихся первым и вторым ингибитором ФНО α . Через 9 месяцев, 1 и 2 года значение индекса JADAS71 соответствовало низкой степени активности болезни в обеих группах (0,5 (0;3,35) и 4,4 (2,0;11,7); 0,8 (0;2,7) и 2,3 (0,9;9,38); 0,3 (0;2,6) и 0,5 (0;3,35), соответственно). Индекс JADAS71 при лечении первым препаратом был ниже, чем вторым, но разница была не достоверной.

Влияние лечения вторым ингибитором ФНО α на фоновую терапию у пациентов с ЮИА без системных проявлений

НПВП и гормоносберегающий эффект второго ингибитора ФНО α достоверно не отличались от такового у первого препарата. Через месяц НПВП отменили у 82% и 85%, через год – у 98% пациентов, лечившихся первым и вторым ФНО блокатором. Высокая эффективность первого и второго ингибиторов ФНО α позволила воздержаться от

назначения преднизолона per os de novo и повышения его суточной дозы у всех больных; снизить дозу у 42%, отменить – у 25% пациентов, прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК всем больным.

Безопасность лечения вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Частота развития НЯ на фоне лечения вторым ингибитором ФНОα была значительно меньше, чем при применении первого препарата (32,2 и 24,5 на 100 пациенто-лет, соответственно, $p < 0,0001$) (табл. 5). «Переключение» на второй ингибитор ФНОα сопровождалось достоверным снижением частоты развития инъекционных реакций, инфекций дыхательных путей, герпетической инфекции и нейтропении ($p < 0,05$). Лечение первым и вторым ФНО блокатором хорошо переносилось 61% и 58% пациентами, НЯ были зарегистрированы у 39% и 42% больных (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная безопасность первого и второго ингибитора ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Нежелательные явления	Первый ингибитор ФНОα n=274	Второй ингибитор ФНОα n=119
Пациенто-годы	496,65	249,3
Всего, абс./ на 100 пациенто-лет	160/32,2	61/24,5 ^s
Инфузионные/Инъекционные реакции	9/1,8	1/0,4 ^s
Инфекции ЛОР-органов	74/14,9	40/16
Инфекции дыхательных путей:		
Острый бронхит	12/2,4	4/1,6 ^s
Острая очаговая пневмония	14/2,8	3/1,2 ^s
<i>Herpes Labials</i>	8/1,6	1/0,4 ^s
<i>Herpes Zoster</i>	4/0,8	1/0,4
Стрептодермия	3/0,6	1/0,4
Вираз туберкулиновых проб	10/2,0	4/1,6
Туберкулез легких	4/0,8	2/0,8
Нейтропения	7/1,2	1/0,4 ^s
Тромбоцитопения	1/0,2	0
Повышение аминотрансфераз	10/2,0	0
Перелом кости (травматические)	3/0,6	2/0,8
Ушиб мягких тканей стопы	0	0
Фолликулярный кератоз	0	1/0,4
Носовые кровотечения	1/0,2	

^s $p < 0,05$ сравнение между первым и вторым препаратом.

Выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Кумулятивная выживаемость терапии первым и вторым ингибитором ФНОα достоверно не отличалась. Первый и второй ФНО блокатор были отменены 23% и 29% пациентам.

Основные причины отмены первого и второго препарата включали: вторичную неэффективность (3,7% и 8%), нежелательные явления (5,6% и 2,5%) и организационные проблемы (7% и 8%).

Анализ выживаемости лечения вторым ингибитором ФНОα в зависимости от причины прекращения терапии первым препаратом ФНОα показал, что наиболее низкая кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНОα наблюдалась при

первичной неэффективности первого препарата, более длительная – у пациентов со вторичной неэффективностью первого ингибитора ФНО α , наилучшая – у детей, у которых первый препарат был отменен в связи с ремиссией болезни и обострением после его отмены (рис. 22). Через 1,2; 1,8 и 2,4 года кумулятивная выживаемость терапии вторым ингибитором ФНО α у пациентов с первичной неэффективностью первого ГИБП составила 73%, 73% , 53%; с вторичной неэффективностью – 82%, 82% и 69%, с ремиссией болезни на фоне первого блокатора ФНО α и обострением после его отмены – у 82%, 82%, 72% (рис.22).

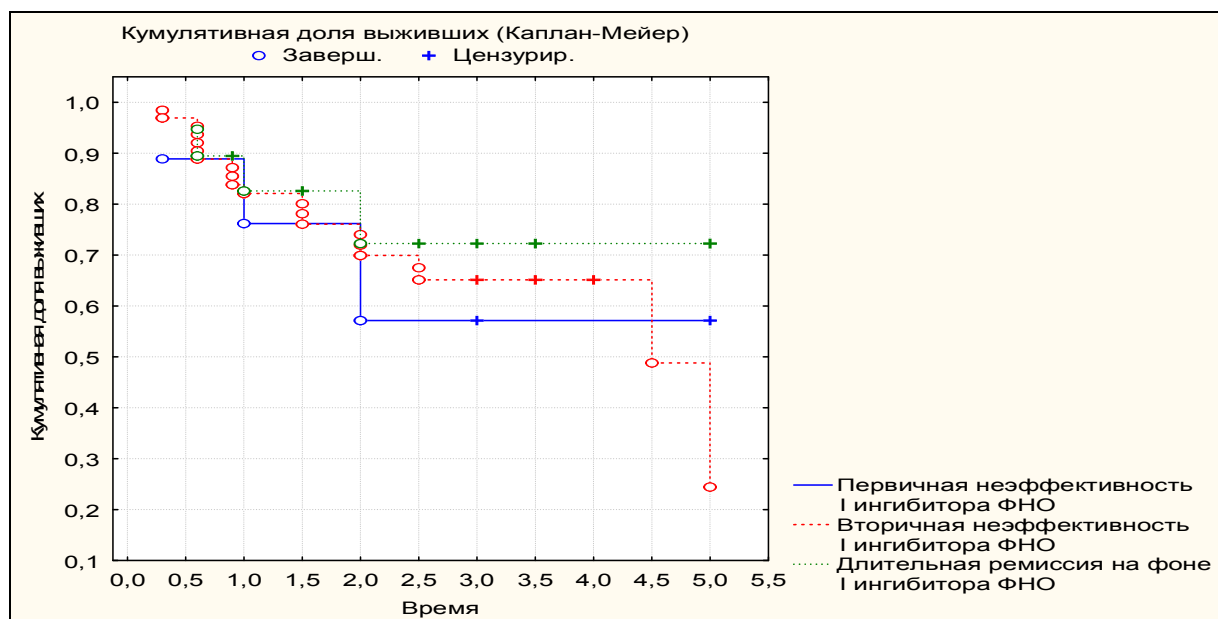


Рисунок 22. Кривая выживаемости терапии вторым ингибитором ФНО α у больных на фоне лечения вторым ингибитором ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений в зависимости от причины отмены первого препарата.

Выводы

1. Внедрение в детскую ревматологическую практику эффективной и безопасной технологии лечения ГИБП – гуманизированными моноклональными антителами к ФНО α – адалимумабом, а также рецепторами к ФНО α – этанерцептом обеспечивает стойкий и длительный контроль (в течение 4-5 лет) над течением болезни и предотвращает инвалидизацию у 60% пациентов с ЮИА без системных проявлений, резистентного к НПВП, ГК и иммунодепрессантам. Применение химерных моноклональных антител к ФНО α – инфликсимаба сопровождается высоким риском прекращения лечения у 86% пациентов.
2. Ингибиторы ФНО α оказывают достоверно более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессант метотрексат у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Об этом свидетельствует значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни (числа суставов с активным артритом, СОЭ, СРБ) уже через 1 месяц лечения. Терапевтический эффект метотрексата нарастает медленно и становится достоверным лишь через 6 месяцев наблюдения.
3. АнтиФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ЮИА без системных проявлений. Через 6 месяцев функциональная способность восстанавливается у 65% и 47%, а самочувствие нормализуется у 45% и 9% пациентов, у которых применяются ингибиторы ФНО α и метотрексат, соответственно. Функциональная активность детей, лечившихся метотрексатом, весь период наблюдения (4-6 лет) достоверно ниже, чем при применении ГИБП.
4. Глобальная эффективность ингибиторов ФНО α достоверно выше, чем метотрексата по всем критериям в течение первого года лечения. Индекс активности JADAS71 значимо снижается через 1 месяц терапии ГИБП и только через 6 месяцев – метотрексатом; улучшение по критериям АКРпеди 50/70 через месяц регистрируется уже у 86/65% пациентов, получающих ФНО блокаторы и лишь у 27/7% – иммунодепрессант. Средний срок индукции ремиссии составляет 5 и 12 месяцев при применении ингибиторов ФНО α и метотрексата; ремиссия болезни через 6 месяцев регистрируется у 40% больных, лечившихся ФНО α блокаторами и 9% – метотрексатом. Длительность ремиссии в условиях лечения ГИБП достоверно больше, чем – метотрексатом.
5. Ингибиторы ФНО α обладают более выраженным НПВП и гормоносберегающим эффектом, чем метотрексат. Уже через 1 месяц антиФНО-терапии прием НПВП прекращают 80%, через 1 год – 100% больных. Высокая терапевтическая эффективность ГИБП позволяет значительно снизить суточную дозу преднизолона, воздержаться от ее повышения и назначения преднизолона per os de novo, прекратить внутривенное и внутрисуставное введение ГК у всех детей. На фоне лечения метотрексатом НПВП удается отменить лишь у 30% и 50% пациентов через 6 и 12 месяцев, суточную дозу преднизолона снизить незначительно, внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии ГК прекратить у 88% и 100% больных.

6. Ингибиторы ФНО α и метотрексат хорошо переносятся у 40% и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ достоверно чаще развиваются при применении ФНО блокаторов, чем метотрексата. Инфузионные/инъекционные реакции и инфекционные НЯ (включая туберкулез легких) значимо чаще регистрируются на фоне лечения моноклональными антителами к ФНО α – инфликсимабом и адалимумабом, значительно реже – растворимыми рецепторами к цитокину – этанерцептом. Большинство НЯ нетяжелые, контролируются препаратами для этиотропной и патогенетической терапии и являются основанием для отмены ГИБП и метотрексата лишь у 10,4% и 10% больных.
7. ФНО α блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно эффективней при раннем артрите, адалимумаб одинаково эффективен при раннем и позднем ЮИА. Через год ремиссия болезни регистрируется у 54% и 42% пациентов с ранним и поздним артритом, получающих инфликсимаб, у 60% и 32% – этанерцепт, у 56% и 48% больных – адалимумаб. Монотерапия этанерцептом равнозначна его комбинации с метотрексатом, но обладает более высоким профилем безопасности при ЮИА без системных проявлений.
8. Кумулятивная выживаемость терапии ингибиторами ФНО α – адалимумабом и этанерцептом у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно выше, чем терапии метотрексатом и через 3 года составляет более 60% и 54%, соответственно. Наибольший риск прекращения лечения регистрируется при применении инфликсимаба (кумулятивная выживаемость терапии через 3 года – 10%). Основные причины отмены инфликсимаба – вторичная неэффективность (42%) и НЯ (19%), адалимумаба и этанерцепта – первичная неэффективность (5,6% и 2,5%) и НЯ (5,6% и 5,5%), метотрексата – первичная неэффективность (21%).
9. «Переключение» на второй ингибитор ФНО α обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата почти у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений. Частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНО α блокаторов равнозначны, частота инъекционных реакций достоверно ниже при лечении вторым препаратом, риск прекращения терапии меньше у пациентов с ускользанием эффекта после отмены, вторичной неэффективностью и непереносимостью первого ГИБП.
10. Алгоритм назначения ингибиторов ФНО α при ЮИА без системных проявлений предусматривает применение этанерцепта в качестве препарата первого выбора при раннем артрите, адалимумаба – при раннем и позднем артрите и увеите в случае неэффективности метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед в течение 3-х месяцев и более. При вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата целесообразно «переключение» на второй

ингибитор ФНО α ; при первичной неэффективности первого ФНО блокатора предпочтительно «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.

Практические рекомендации:

На основании настоящего исследования был разработан алгоритм дифференцированного назначения ГИБП без применения ГК per os и внутрисуставно в качестве препаратов первого выбора у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

- В случае неэффективности метотрексата через 3 мес (отсутствие 30% улучшения по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов, АКРпеди) и/или его непереносимости применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНО α — человеческие моноклональные антитела к ФНО α : адалимумаб в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед или в качестве монотерапии, или растворимый рецептор к ФНО α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед или также в качестве монотерапии. Адалимумаб применяется у детей с возраста 4 лет, этанерцепт — с 2 лет. При назначении препаратов детям более раннего возраста необходимо получения информированного согласия родителей и пациентов старше 14 лет, согласия Локального этического и Формулярного комитетов в условиях специализированного ревматологического стационара федерального уровня.
- При увеите предпочтительно применение адалимумаба.
- При позднем ЮИА (длительность болезни более 2-х лет) целесообразно использование адалимумаба.
- При первичной неэффективности в течение 3-6 мес, вторичной неэффективности первого ингибитора ФНО α мес (недостижение стадии неактивной болезни), его непереносимости или ускользании эффекта после отмены первого препарата — «переключение» на второй ингибитор ФНО α .
- При первичной неэффективности первого ФНО блокатора в течение 3-х месяцев — «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия.
- При парциальной неэффективности этанерцепта (развитие увеита при ремиссии суставного синдрома) — назначение адалимумаба.
- При неэффективности второго ингибитора ФНО α или непереносимости — «переключение» на ГИБП с другим механизмом действия
- Перед назначением ингибиторов ФНО α и далее каждые 6 месяцев показано полное обследование на наличие латентного туберкулеза:
 - реакция Манту, диаскин-тест, квантифероновый тест;
 - компьютерная томография органов грудной клетки.
- При выявлении положительных туберкулиновых проб и/или изменений в легких, и/или положительного квантиферонового теста:
 - консультация фтизиатра.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Афонина Е.Ю., Бзарова Т.М., Валиева С.И. Эффективность лечения ювенильного ревматоидного артрита биологическими агентами. Сборник материалов научно-практической конференции Педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» - Москва – 3-4.10.2005г. – с.40.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Афонина Е.Ю., Алексеева А.М. Эффективность и безопасность лечения инфликсимабом у больных ювенильным ревматоидным артритом. Сборник материалов X конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 6-9 февраля 2006г – с.17.
3. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю. Алексеева А.М. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Сборник материалов XIII российского национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва – 3-7 апреля 2006г – с.351-352.
4. **Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(2): 20-30.**
5. Алексеева А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю., Чистякова Е.Г. Опыт применения инфликсимаба у больных ювенильным спондилоартритом. Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» - Москва – 18-19 сентября 2006г – с.6.
6. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чистякова Е.Г. Эффективность инфликсимаба при раннем ювенильном идиопатическом артрите. Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» - Москва – 18-19 сентября 2006г – с.7.
7. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Чомахидзе А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чистякова Е.Г., Исаева К.Б. Сравнительная эффективность терапии метотрексатом и инфликсимабом с метотрексатом у больных суставным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 5-8 февраля 2007г – с.25.
8. **Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Алексеева А.М., Денисова Р.В., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(1): 56-66**
9. Алексеева А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Эффективность терапии инфликсимабом у больных с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Сборник материалов XII конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 19-22 февраля 2008г – с.8.
10. Алексеева А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Терапия инфликсимабом у больных с ранним олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Сборник материалов XII конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 19-22 февраля 2008г – с.9.
11. Алексеева А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Опыт применения инфликсимабом у больных с очень ранним ювенильным идиопатическим артритом. Сборник материалов XII конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 19-22 февраля 2008г – с.9-10.
12. **Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(2): 42-54**
13. Alexeeva E., Alexeeva A., Bzarova T., Valiyeva S., Chomakhidze A., Isayeva K., Chistyakova E. Efficacy and safety of infliximab therapy in patients with various variants of juvenile idiopathic arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR – Paris – 11-14 June 2008г – с.265.

14. Alexeeva E. Alexeeva A., Bzarova T., Valiyeva S. Chomakhidze A. Isayeva K. Chistyakova E. Denisova R. Infliximab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. The 3rd Europaediatrics Congress – Istanbul, Turkey – 14-17 June 2008г – с.132.
15. **Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Михалева Г.В. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(4): 30-44**
16. Алексеева А.М., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Эффективность и безопасность блокатора фактора некроза опухолей-альфа инфликсимаба у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» - Иваново – 16-17 сентября 2008г – с.6.
17. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Эффективность терапии инфликсимаб у детей с анкилозирующим спондилоартритом. Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» - Иваново – 16-17 сентября 2008г – с.8.
18. Alexeeva A., Alexeeva E., Bzarova T., Valiyeva S., Chomakhidze A., Isayeva K., Chistyakova E. Infliximab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. The 1st Conference Anticipating Changes in Drug Development for Children: Building on Paediatric Rheumatology – Italy, Genoa – May 29th – June 1st, 2008.
19. **Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО-альфа в терапии ювенильных артритов. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(5): 51-56**
20. **Лисицын А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю., Карагулян Н.А. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(5): 115-120**
21. **Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В. Перспективы применения адалимумаба в терапии ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(6): 54-59**
22. **Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Лисицын А.О., Карагулян Н.А. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(1): 135-141**
23. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Лечение юношеского анкилозирующего спондилоартрита моноклональными антителами к ФНО альфа. Сборник материалов XVI съезда педиатров России “Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 16-19 февраля 2009г – с.189-190.
24. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М. Оценка эффективности терапии инфликсимабом у детей с анкилозирующим спондилоартритом. Сборник V съезда ревматологов России. - Москва – 23-27 марта 2009г – с.54.
25. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Современные представления о лечении ювенильного ревматоидного артрита. «Доктор.Ру» 2008; 3: 75-79
26. **Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю., Лисицын А.О. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(2): 20-26**
27. Alexeeva E.I., Kozlova A.L., Valieva S.I., Bzarova T.M., Chomahidze A.M., Isayeva K.B., Denisova R.V., Gudkova E.U., Lisitsin A.O.. Assessment of efficacy of infliximab therapy in children with ankylosing spondylitis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR. – 2009.- копенгаген. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):310 [THU0420]
28. Alexeeva E.I., Lisitsin A.O., Karagulan N.A., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Gudkova E.U., Chomahidze A.M. Efficacy and safety of adalimumab therapy for refractory juvenile idiopathic arthritis – associated chronic uveitis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR. – 2009- Copenhagen. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):310 [THU0421]

29. Sleptsova T., Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T., Denisova R., Lisitsyn A. Efficacy of treatment with infliximab in patients with early oligo and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA). The 4th Europaediatrics Congress – Moscow, Russia – 3-6 July 2009 – P.609.[R516]
30. Alexeeva E., Kozlova A., Valieva S., Bzarova T., Chomahidze A., Isaeva K. Treatment of juvenile ankylosing spondylitis with monoclonal antibodies to TNF_alpha. The 4th Europaediatrics Congress – Moscow, Russia – 3-6 July 2009 – P.20.[R16]
31. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Адалimumаб: новые возможности лечения ювенильного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(3): 88-94
32. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Лисицин А.О., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Григорьева А.А., Ломакина О.Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(4): 42–50
33. Григорьева А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Лисицин А.О., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Исаева К.Б., Гудкова Е.Ю., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В. Длительность терапии инфликсимабом у больных с ювенильным артритом. Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» Томск, 27–29 сентября 2009 г. – с.28 [28].
34. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Карагулян Н.А., Ломакина О.Л. Опыт применения человеческих моноклональных антител к ФНО- α у больной ювенильным ревматоидным артритом с увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(6): 151-157
35. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Алексеева А.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Лисицин А.О. Безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли α во взрослой и детской ревматологической практике. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(1): 82-94
36. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю., Лисицин А.О., Слепцова Т.В. Новые возможности лечения ювенильного анкилозирующего спондилоартрита. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(2): 23-31
37. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Алексеева А.М., Денисова Р.В., Лисицин А.О., Исаева К.Б. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(3): 30-42
38. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Лисицин А.О., Цурикова Н.А. Опыт применения растворимых рецепторов к ФНО α у больной тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(3): 88-96
39. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Карагулян Н.А., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б. Человеческие моноклональные антитела к ФНО α – препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(3): 140-146
40. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Сравнительный анализ эффективности моноклональных антител к ФНО α у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом. «Медицинский вестник Северного Кавказа» 2010; 3(19): 58
41. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Лисицин А.О., Денисова Р.В., Гудкова Е.Ю. Эффективность моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа – инфликсимаба при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - 2010, с409.
42. Alexeeva E., Kozlova A., Valieva S., Bzarova T., Chomachidze A., Isayeva K., Denisova R., Gudkova E., Lisitsyn A., Sleptsova T. The effectiveness of monoclonal antibodies to tumor

- necrosis factor alpha – infliximab in juvenile ankylosing spondylitis. The 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases», 27-30 мая 2010г., г.Генуя, Италия
43. Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T., Mitenko E., Sleptsova T., Chistyakova E., Lisitsyn A., Denisova R. Efficacy and safety of treatment with adalimumab in patients with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. The 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases», 27-30 мая 2010г., г.Генуя, Италия
 44. Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T., Sleptsova T. Chistyakova E., Denisova R., Lisitsyn A., Isayeva K. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. The 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases», 27-30 мая 2010г., г.Генуя, Италия
 45. Tsuricova N., Alexeeva E., Denisova R., Valiyeva S., Bzarova T., Lisitsyn A., Isayeva K., Grigoryeva A. Drug survival of the first course of anti tumor necrosis factor alpha – infliximab in juvenile idiopathic arthritis. The 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases», 27-30 мая 2010г., г.Генуя, Италия
 46. Alexeeva E., Kozlova A., Valieva S., Bzarova T., Chomahidze A., Isaeva K., Denisova R., Gudkova E., Lisicin A. The effectiveness of monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha - infliximab in juvenile ankylosing spondylitis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR - Ann Rheum Dis 2010; 69(Suppl3): 628
 47. Sleptsova T., Alexeeva E., Valieva S., Bzarova T., Lisitsyn A., Denisova R., Isayeva K. Efficacy of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology EULAR - Ann rheum dis 2010;69(suppl3):639
 48. Alexeeva E.I., Kozlova A.L., Valieva S.I., Bzarova T.M., Chomahidze A.M., Isaeva K.B., Denisova R.V., Lisicin A.O. The effectiveness of monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha – infliximab in juvenile ankylosing spondylitis. Official journal of the 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 11–15 July 2010 Hong Kong
 49. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Sleptsova T.V., Bzarova T.M., Denisova R.V., Lisicin A.O., Isaeva K.B. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo-and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Official journal of the 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 11–15 July 2010 Hong Kong
 50. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Лисицин А.О., Исаева К.Б., Денисова Р.В. Опыт применения инфликсимаба у больной с ранним полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(5): 127-132
 51. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(6): 78-105
 52. Баранов А.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Чистякова Е.Г. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(1): 5-16
 53. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Цурикова Н.А., Чистякова Е.Г., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Эффективность этанерцепта у ребенка с тяжелым полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(2): 184-192
 54. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Цурикова Н.А., Митенко Е.В. Терапевтические возможности этанерцепта в лечении системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(3): 141-149
 55. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с

- метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(5): 24-31
56. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Митенко Е.В. Опыт применения инфликсимаба у больной с тяжёлым полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(5): 170-175
57. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Поляева Т.Ю., Фетисова А.Н. Опыт применения адалимумаба у больного пауциартикулярным юношеским артритом и увеитом. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 119–124
58. Alexeyeva E., Sleptsova T., Valiyeva S., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R., Mitenko E. Efficacy and safety of infliximab treatment in patients with early and long-standing juvenile idiopathic arthritis. Abstract in the annual european congress of rheumatology eular ann rheum dis 2011;70(suppl3):400
59. Alexeyeva E., Bzarova T., Valiyeva S., Chomakhidze A., Isayeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E. Efficacy and safety of adalimumab therapy for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated chronic uveitis. Abstract in the annual european congress of rheumatology eular, ann rheum dis 2011;70(suppl3):400
60. Alexeyeva E., Sleptsova T., Valiyeva S., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R., Mitenko E. Efficacy and safety of infliximab treatment in patients with early and long-standing juvenile idiopathic arthritis. Abstract in the annual european congress of rheumatology eular, ann rheum dis 2011;70(suppl3):400
61. Sleptsova T.V., Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Isayeva K.B., Denisova R.V., Mitenko E.V. Early treatment with infliximab in patients with juvenile idiopathic arthritis. 18th Pediatric Rheumatology European Society (PREs) Congress, Bruges, Belgium. 14-18 September 2011, Pediatric Rheumatology 2011, 9(Suppl 1):P113
62. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Цурикова Н.А. Эффективность терапии адалимумабом при ювенильном ревматоидном артрите, торпидном к стандартной противорематической терапии. Сборник материалов XVконгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 2011, 14-17 февраля, с.15
63. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Цурикова Н.А., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Эффективность терапии этанерцептом у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Сборник материалов XVконгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 2011, 14-17 февраля, с.16
64. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В. Эффективность ингибитора ФНО α — инфликсимаба при раннем ювенильном ревматоидном артрите. Сборник материалов XV конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 2011, 14-17 февраля, с.810
65. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Цурикова Н.А., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Эффективность терапии растворимыми рецепторами к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Сборник материалов Научно-практической Конференции педиатров России с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» Казань, 20–22 сентября 2011 г., с.5
66. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Цурикова Н.А., Денисова Р.В. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (6): 26–34.
67. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Поляева Т.Ю., Фетисова А.Н. Результаты ретроспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности адалимумаба у больных ювенильным артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (6): 96–102
68. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. Эффективность и безопасность

- терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (1): 111–118
69. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Поляева Т.Ю., Фетисова А.Н. Опыт применения адалимумаба у больного ювенильным анкилозирующим спондилитом и увеитом. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (1): 118–124
 70. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Тайбулатов Н.И., Старикова А.В., Аникин А.В., Бекджанян Г.А. Опыт применения этанерцепта при раннем ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (2): 169–175
 71. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Фетисова А.Н., Цурикова Н.А., Валиева С.И., Денисова Р.В., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Рязанов М.В., Аникин А.В., Зеликович Е.И., Куриленков Г.В., Семикина Е.Л. Место растворимых рецепторов ФНО α в лечении ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(4): 29-37
 72. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Тайбулатов Н.И. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(4): 82-88
 73. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Фетисова А.Н., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Валиева С.И., Денисова Р.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г. Эффективность терапии этанерцептом в качестве второго ингибитора фно α у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом при первичной, вторичной неэффективности или непереносимости инфликсимаба. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11(6): 32-41
 74. Alekseeva E., Valiyeva S., Bzarova T., Isayeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E., Tsurikova N., Chomakhidze A., Fetisova A. Efficacy And Safety Of Therapy By Etanercept In Combination With Methotrexate For Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. Scientific abstracts - Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012 - Berlin, Germany - 6 - 9 June 2012
 75. Alekseeva E., Mitenko E., Bzarova T., Valiyeva S., Isayeva K., Chomakhidze A., Denisova R., Sleptsova T. Efficacy And Safety Of Adalimumab Treatment For Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. Scientific abstracts - Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012 - Berlin, Germany - 6 - 9 June 2012
 76. Alekseeva E., Valieva S., Bzarova T., Isaeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E., Fetisova A., Tsurikova N., Chomakhidze A. The Quality Of Life Of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept In Combination With Methotrexate - Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2012 - Berlin, Germany - 6 - 9 June 2012
 77. Alekseeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isaeva K., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E. Efficacy and safety of adalimumab treatment in juvenile idiopathic arthritis. World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases – Barcelona, Spain – 19-22/1/2012 - №192
 78. Alekseeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isaeva K., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E. Efficacy and safety of adalimumab treatment in juvenile idiopathic arthritis. World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases – Barcelona, Spain – 19-22/1/2012 - №192
 79. Alekseeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isaeva K., Chistyakova E., Sleptsova T., Mitenko E. Efficacy of infliximab treatment in patients with early and long-standing juvenile idiopathic arthritis. World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases – Barcelona, Spain – 19-22/1/2012 - №176
 80. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения

- пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 37–56.
81. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В.. Опыт применения этанерцепта при ювенильном анкилозирующем спондилоартрите. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 131–138.
 82. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Фетисова А.Н., Валиева С.И., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г.. Опыт ведения пациента с тяжелым течением псориатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 90–96
 83. Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Чомахидзе А.М.. Опыт применения моноклональных антител к TNF α — адалимумаба — у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 149–153.
 84. Alekseeva E., Bzarova T., Fetisova A., Valieva S., Isayeva K., Denisova R., Sleptsova T., Mitenko E., Chistyakova E.. Efficacy and safety of etanercept in combination with methotrexate in the patients with early and late juvenile idiopathic arthritis. The Journal of Annual European Congress of Rheumatology EULAR Spain, 12–15 June 2013 [SAT0457].
 85. Alekseeva E., Bzarova T., Fetisova A., Sleptsova T., Valieva S., Isayeva K., Denisova R., Mitenko E., Chistyakova E., Taybulatov N.. The Efficacy Of Etanercept In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis With Inadequate Response To Infliximab As a First TNF Inhibitor. The 13 th ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego, USA 26-30/10/2013. #293
 86. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Митенко Е.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Тайбулатов Н.И., Зеликович Е.И., Куриленков Г.В.. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других биологических препаратов. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2013; 11: 73-82.
 87. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денисова Р.В., Фетисова А.Н., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Чомахидзе А.М.. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 33-50.
 88. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Черников В.В., Винярская И.В., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Тайбулатов Н.И.. Оценка качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 26–32.
 89. Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М.. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 156–161.
 90. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Исаева К.Б., Валиева С.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В.. Применение этанерцепта у пациента с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 72–77.