

ЦУЛУКИЯ ИРИНА ТЕНГИЗОВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ОТМЕНЫ ИНГИБИТОРОВ
ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В УСЛОВИЯХ РЕМИССИИ
ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА БЕЗ СИСТЕМНЫХ
ПРОЯВЛЕНИЙ**

3.1.21. Педиатрия; 3.1.27. Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор, чл.-корр. РАН

Алексеева Екатерина Иосифовна

доктор медицинских наук

Дворяковская Татьяна Маратовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Костик Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский Государственный Медицинский Университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Малиевский Виктор Артурович

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ювенильный идиопатический артрит (син.: ювенильный артрит; далее – ЮИА) – это группа клинически гетерогенных артритов, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 нед., при исключении другой патологии суставов (в соответствии с определением Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR) (Petty R. и соавт., 2004).

Наиболее часто у детей развивается ЮИА без системных проявлений, для его лечения применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные глюкокортикостероиды (ГКС), болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП), а при их неэффективности – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (Ringold S. и соавт., 2013; Jacobson J. и соавт., 2018). Препаратами первого выбора, как правило, являются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО α) – этанерцепт (растворимый рецептор ФНО α) или адалимумаб (моноклональные антитела к ФНО α) (Алексеева Е.И. и соавт., 2015; Onel K. B. и соавт., 2021).

Внедрение ГИБП в клиническую практику позволило значительно повысить эффективность лечения ЮИА и достичь ремиссии у большего числа пациентов (Armaroli G. и соавт., 2020). Однако длительная генно-инженерная биологическая терапия может быть сопряжена с высоким риском частых инфекционных осложнений, в том числе туберкулезной инфекции, и онкологических заболеваний, а также со значительным экономическим бременем для семьи и системы здравоохранения (Peleva E. и соавт., 2018; Robert M. и соавт., 2021). Значимо также и неэкономическое бремя терапии ЮИА, так называемые «скрытые расходы» – психологическая тяжесть частых инъекций и «пожизненной» лекарственной терапии (Kir M. и соавт., 2022). В связи с этим, при достижении клинической ремиссии ЮИА целесообразно начать обсуждение вопроса о деэскалации терапии.

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по тактике отмены иФНО α при достижении лекарственной ремиссии заболевания. При этом клинические подходы к отмене ГИБП в разных странах неодинаковы, и она проводится на усмотрение лечащего врача путем снижения дозы препарата, увеличения интервала между введениями или одномоментного прекращения применения препарата при сохранении лекарственной ремиссии в течение 12 мес. (Halyabar O. и соавт., 2019; Castillo-Vilella M. и соавт., 2021).

В научном сообществе также возрастает интерес к поиску демографических, клинических, лабораторных и генетических предикторов сохранения безбиологической ремиссии (Halyabar O. и соавт., 2019).

Степень разработанности темы

По данным исследований чаще всего отмена биологической терапии проводилась постепенно (путем снижения дозы и/или увеличения интервалов между введениями ГИБП), в течение 2-6 мес. по усмотрению лечащего врача, а наиболее вероятными факторами, связанными с развитием обострения после отмены ГИБП, являлись полиартикулярный вариант болезни, положительные результаты теста на ревматоидный и антинуклеарный факторы, сопутствующий увеит, высокая сывороточная концентрация белка S-100, субклинический синовит по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Gremese E. и соавт., 2018; van Gulik E.C. и соавт., 2018;).

Целесообразность отмены биологических препаратов на фоне сохранения длительной ремиссии в российской клинической практике изучалась на примере взрослых пациентов с

ревматоидным артритом, у которых прекращение генно-инженерной биологической терапии проводилось не раньше, чем через 12 мес. после достижения клинической ремиссии (Лучихина Е. и соавт., 2016, Котовская М. и соавт., 2018). У детей вопрос дезэскалации генно-инженерной биологической терапии остается предметом дискуссий, так как в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по тактике отмены биологических препаратов при достижении длительной ремиссии (Nalyabar O. и соавт., 2019).

Таким образом, с целью снижения возможности развития нежелательных явлений весьма актуальна разработка персонализированного алгоритма отмены генно-инженерных биологических препаратов на основе предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Цель исследования

Разработать и обосновать персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в течение 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (адалimumаба/этанерцепта) у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
2. Проанализировать длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
3. Провести сравнительную оценку влияния различных вариантов отмены ингибиторов ФНО α на частоту и длительность безбиологической ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений.
4. Определить сроки, частоту развития и характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α .
5. Оценить эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α у пациентов с обострением ЮИА после прекращения биологической терапии.
6. Выявить предикторы сохранения безбиологической ремиссии и обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Научная новизна

Впервые:

– установлено, что разработанный персонализированный алгоритм отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалimumаба) с учетом демографических и диагностических предикторов сохранения ремиссии по критериям С.Wallace и обострения заболевания достоверно повышает вероятность длительной безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений после прекращения генно-инженерной биологической терапии;

– выявлено, что безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалimumаба) сохраняется у 64%/62%, 52%/50%, 38%/35% пациентов с ЮИА без системных проявлений, соответственно, и достоверно не зависит от применяющегося препарата и критерия оценки ремиссии;

– установлено, что частота безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. статистически значимо не зависит от варианта отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалimumаба) и составляет 64%/61%, 56%/56%, 43%/43% – после одномоментной; 64%/72%, 44%/44% 28%/28% – отмены

путем увеличения интервала между введениями; 62%/62%, 42%/42%, 15%/15% – путем уменьшения дозы препарата;

– выявлено, что вариант отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно не влияет на длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71, которая составляет 13 (95% ДИ: 5; 28)/12 (95% ДИ: 5; 28) месяцев в общей когорте, соответственно; после одномоментной отмены – 12,6 (нижняя граница 95% ДИ – 7)/12 (95% ДИ: 6;42) месяцев, отмены путем увеличения интервала между введениями – 10 (95% ДИ: 6,9; 19,3)/15 (95% ДИ: 6;19) месяцев и уменьшения дозы препарата – 12,6 (95% ДИ: 6,9; 15,1)/12 (95% ДИ: 6;16) (p=0,6254) месяцев, соответственно;

– установлено, что обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развивается у 62% пациентов с ЮИА без системных проявлений, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; проявляется рецидивом суставного синдрома у 81%; увеита – у 11%; суставного синдрома и увеита – у 8% пациентов; рецидивом увеита – у 25/43 (58%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризуется первоначальным объемом поражения – у 81%, распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 17%, развитием новых случаев увеита – у 2% пациентов;

– выявлено, что возобновление генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α 124/133 (93%) пациентам с обострением ЮИА без системных проявлений обеспечивает возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди – через 3 месяца и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 – через 6 месяцев у 117/124 (94%) пациентов (у 81/124 (65%) – этанерцептом, 36/124 (29%) – адалимумабом); у 7/124 (6%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отмененным иФНО α (этанерцептом) требуется переключение на другой ГИБП;

– установлено, что предикторы сохранения безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба), выявленные с применением бинарных логистических регрессионных моделей, включают женский пол пациента, отсутствие HLA B27, достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 месяцев от начала лечения; отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения, продолжение применения метотрексата после отмены ингибиторов ФНО α ;

– доказано, что отмена ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба), несмотря на выявленные предикторы сохранения длительной безбиологической ремиссии, сопряжена с высоким риском развития обострения ЮИА без системных проявлений у пациентов мужского пола, при наличии HLA B27, увеита в анамнезе, значении индекса SNAQ по родительской версии опросника ≥ 2 баллов в дебюте заболевания, положительном АНФ на момент назначения, повышении сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100) и/или высокочувствительного СРБ >2 раза, наличии субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены ингибитора ФНО α ; без сопутствующей терапии метотрексатом после отмены этанерцепта/адалимумаба.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты и сделанные на их основе теоретические выводы важны для клинической практики, так как позволяют рассматривать вопрос об отмене ГИБП в индивидуальном порядке, повысить частоту и длительность сохранения безбиологической

ремиссии и минимизировать нежелательные явления на фоне длительной генно-инженерной биологической терапии при достижении лекарственной ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

В ходе работы проведен анализ взаимосвязи частоты и длительности безбиологической ремиссии заболевания после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) с демографическими, клиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Учитывая выявленные предикторы сохранения безбиологической ремиссии после прекращения терапии иФНО α , разработан и научно обоснован персонализированный алгоритм отмены этанерцепта и адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Методология и методы исследования

При выполнении настоящей работы проведено длительное ретроспективное когортное исследование и проспективное простое рандомизированное исследование групп пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым была отменена терапия этанерцептом и адалимумабом. Методология работы включала оценку взаимосвязи между различными вариантами отмены иФНО α и вероятными предикторами длительного сохранения безбиологической ремиссии.

Результаты отмены иФНО α оценивались в соответствии с международными критериями оценки активности заболевания (C.Wallace, JADAS71).

Для анализа ассоциации потенциальных предикторов и изучаемых исходов использовались бинарные логистические регрессионные модели, в качестве меры силы ассоциации оценивались отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Количественные ковариаты с выраженной асимметрией выборочных распределений включались в модели после \log_2 -трансформации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта, адалимумаба), разработанный с учетом сочетания демографических и диагностических предикторов сохранения ремиссии и развития обострения заболевания, достоверно повышает вероятность длительной безбиологической ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

2. По критериям C.Wallace/JADAS71 после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений длительность (в среднем, 13/12 месяцев) и частота (>60% – через 6 мес., >50% – через 12 мес., >30% – через 18 месяцев) безбиологической ремиссии статистически значимо не зависят от применяющегося препарата и вариантов его отмены (одномоментная, увеличение интервала между введениями, снижение дозы).

3. Обострение ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развивается у 62% пациентов, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; характеризуется рецидивом суставного синдрома у 81%, увеита – у 11%, суставного синдрома и увеита – у 8%, рецидивом увеита у 25/43 (58%) пациентов с увеитом в анамнезе, первоначальным объемом поражения у 81%, распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 17%, развитием новых случаев увеита – у 2% пациентов, возвратом терапевтического эффекта и достижением ремиссии при возобновлении терапии ранее отмененными ингибиторами ФНО α – у 94% пациентов.

4. Женский пол, достижение критерия АКРпеди90 через 6 и 12 месяцев от начала терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом), отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения, продолжение терапии метотрексатом после отмены ингибиторов ФНО α являются предикторами длительного сохранения безбиологической ремиссии по критериям C. Wallace; значение индекса CHAQ \geq 2 баллов в дебюте заболевания по родительской версии опросника, повышение сывороточной концентрации белка S-100 и высокочувствительного СРБ более чем в 2 раза, наличие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ вовлеченных в патологический процесс суставов на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) и увеита в анамнезе – предикторами обострения ЮИА без системных проявлений после отмены генно-инженерных биологических препаратов.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется использованием достаточного количества наблюдений, современных методов исследования, признанных международным сообществом ревматологов, что позволяет сравнить их с данными, полученными в других работах, посвященных ЮИА. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на III Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2021 г., 27th European Pediatric Rheumatology Congress в 2021 г., на IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2022 г., на постерных сессиях The European Alliance of Associations for Rheumatology в 2021 и 2022 гг.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (журнал Вопросы практической педиатрии, индексируется в базе данных Scopus, quartile 3); 3 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Личный вклад автора

Личное участие автора основано на изучении зарубежной и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, проведении лабораторных методов исследования по определению маркеров субклинической активности ЮИА, наблюдение за всеми пациентами после отмены иФНО α в каждую контрольную точку,

интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 89 рисунками. Список литературы включает 132 источника, из которых 115 в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения

Работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в ревматологическом отделении. В ретроспективное исследование включены данные 137 пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым иФНО α отменялись в период с декабря 2004 г. по август 2018 г.; в проспективное исследование – 76 пациентов, которым иФНО α отменялись с сентября 2021 г. Отслеживание исходов (целевых показателей исследования) завершено в ноябре 2022 г.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №12 от 06.10.2020 г.).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом ЮИА без системных проявлений согласно критериям ILAR, которым в условиях ремиссии заболевания длительностью ≥ 24 месяцев отменялись иФНО α (этанерцепт/адалимумаб).

Критерии невключения пациентов в исследование: отсутствие данных о состоянии здоровья пациента (сохранение неактивной болезни) после отмены иФНО α в связи с неявкой на плановые осмотры.

Схемы применения/отмены исследуемого ГИБП (описание медицинского вмешательства)

До отмены этанерцепт вводили в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю (максимальная разовая доза – 50 мг), адалимумаб в дозе 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная разовая доза – 40 мг).

В ретроспективной части исследования всем пациентам проводилась одномоментная отмена иФНО α (этанерцепта/адалимумаба). В проспективной части методом конвертов пациенты рандомизированы на три группы: в I-ой группе иФНО α (этанерцепт/адалимумаб) отменялись одномоментно; во II-ой группе отмена проводилась путем постепенного увеличения интервала между введениями препарата: этанерцепт вводили в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 2 недели, адалимумаб в дозе 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 4 недели; в III-ей группе отмена терапии проводилась путем постепенного уменьшения дозы препарата: этанерцепт вводили в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю, адалимумаб в дозе 12 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели; через 3 мес. от момента изменения схемы терапии, в случае сохранения ремиссии во II-ой и III-ей группах проводилась полная отмена ингибиторов ФНО α .

Анализ результатов отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Результаты отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) оценивались на основании следующих показателей: частота и длительность сохранения безбиологической ремиссии;

сроки, частота развития обострения ЮИА; объем поражения при обострении ЮИА; эффективность возобновления терапии отмененным иФНО α .

Безбиологическая ремиссия определялась, как ремиссия заболевания, сохраняющаяся после отмены этанерцепта/адалимумаба. Для каждого визита пациента оценивалось наличие/отсутствие стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace и JADAS71.

Характер обострения ЮИА после отмены иФНО α оценивали по следующим показателям: объем поражения (суставной синдром, увеит), распространение патологического процесса на ранее непораженные суставы (процент пациентов); рецидив увеита (процент пациентов); развитие новых случаев увеита (процент пациентов). Эффективность возобновления терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) оценивалась по следующим показателям: достижение критерия АКРпеди50 через 3 мес. (процент пациентов) и стадии неактивной болезни – через 6 мес. от повторного назначения иФНО α (процент пациентов); процент пациентов, которым потребовалось переключение на ГИБП с новым механизмом действия или назначение селективных иммунодепрессантов в связи с недостижением критерия АКРпеди50 через 3 мес. и стадии неактивной болезни – через 6 мес. от повторного назначения иФНО α .

Анализируемые показатели оценивались в ретроспективной и проспективной когортах пациентов. В рамках ретроспективной части исследования оценка проводилась на момент отмены иФНО α , далее через каждые 6 мес. до момента завершения отслеживания исходов терапии; в рамках проспективной части – по временным точкам на момент отмены, далее через 3, 6, 9, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α . После оценки показателей ретроспективной и проспективной когорт проводился суммарный анализ в общей когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений по аналогичным временным точкам.

Для определения потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии использованы критерии ремиссии С. Wallace, как наиболее чувствительного показателя. В качестве предикторов, предположительно ассоциированных с сохранением безбиологической ремиссии после отмены иФНО α , с помощью бинарных логистических регрессионных моделей проанализированы 99 показателей: демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, индексы активности болезни и функциональной недостаточности (ВАШ врача/пациента, СНАQ, процент улучшения по критериям АКРпеди). Показатели оценивались на разных этапах заболевания: в дебюте, на момент назначения иФНО α (этанерцепта/адалимумаба), через 6 и 12 мес. после инициации, а также на момент их отмены. Кроме того, все показатели проанализированы в зависимости от варианта отмены препарата.

Статистическая обработка результатов

Для ретроспективной части исследования необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали. Перед началом проспективной части исследования проведен предварительный расчет размера выборки. Было запланировано включение 174 пациентов, по 58 пациентов в каждой группе. Однако включить такое число пациентов не удалось в связи с их несоответствием строгим критериям включения.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных, среднего (стандартное отклонение) и медианы (1 и 3 квантили) для симметричных выборочных

распределений количественных переменных и медианы (1 и 3 квартили) для асимметричных выборочных распределений количественных переменных. Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера, для сравнения групп в отношении симметричных выборочных распределений количественных переменных – однофакторный дисперсионный анализ, для асимметричных количественных переменных – тест Краскела-Уоллиса и тест Данна в качестве post hoc метода. Процедура Холма использовалась для коррекции p-значений в случае множественного тестирования. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа ассоциации потенциальных предикторов с исходом использовались оценки Каплана-Мейера, лог-ранговый тест и однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса (с оценкой отношения рисков (HR) и С-индекса Харрелла (аналог AUC), ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для отбора предикторов в многофакторную модель использовался пошаговый отбор с исключением на основании информационного критерия Акаике (AIC), в отбор включались показатели, для которых p-значение было $< 0,2$ в однофакторном анализе. В качестве метрик качества модели использовались С-индекс Харрелла и псевдо-R² Найджелкерке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование, представлена в табл.1.

В исследование включены данные 213 пациентов с ЮИА без системных проявлений: 137 (64%) – ретроспективной когорты, 76 (36%) – проспективной; (66 (31%) мальчиков и 147 (69%) девочек) в возрасте от 4,3 до 16,3 лет.

На момент назначения ингибиторов ФНО α у всех пациентов был активный артрит, у 20,2% – увеит, у 80% – резистентность к терапии БМРП, у 12% – к ГИБП с другим механизмом действия (табл.1).

Всем пациентам (n=213) в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью БМРП были назначены ингибиторы ФНО α , из них 162 (76,1%) – этанерцепт, 51 (23,9%) – адалимумаб.

Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90/ зарегистрировано у 100%/98,1%/88,7%/46% пациентов; стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace/JADAS71 – у 202/213 (94,8%), ($p > 0,05$); через 12 мес. – у 100%/100%/99,5%/81,5% и 211/213 (99,1%), ($p > 0,05$) пациентов, соответственно, (рис.1,2).

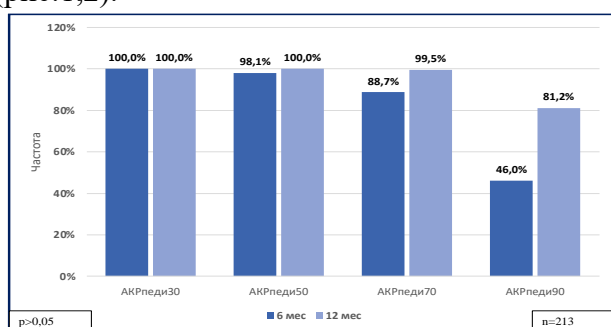


Рисунок 1. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

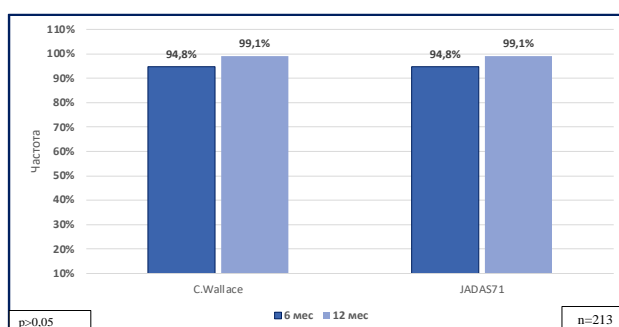


Рисунок 2. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Показатели	Значения					
	Ретроспективная когорта (n=137)		Проспективная когорта (n=76)		Общая когорта (n=213)	
	До назначения иФНОα	На момент отмены иФНОα	До назначения иФНОα	На момент отмены иФНОα	До назначения иФНОα	На момент отмены иФНОα
Пол (мальчики), абс. (%)	37 (27,0)	37 (27,0)	29 (38,2)	29 (38,2)	66 (31)	66 (31)
Возраст, годы (Me (25;75))	6,1 (3,5; 9,9)	10,3 (7,5; 14,1)	6,6 (4,1; 8,6)	11,6 (9,2; 14,2)	10,9 (7,9; 14,2)	10,9 (7,9; 14,2)
Длительность болезни до назначения первого БМПП, мес. (Me (25;75))	4 (3; 10)	—	1,9 (0,1; 6,8)	—	1,3 (0,5; 3,2)	—
Биологически «наивные» пациенты, абс. (%)	116 (84,7)	—	71 (93,4)	—	187 (87,7)	—
Предыдущая генно-инженерная терапия, абс. (%)	21 (15,3)	—	5 (7,9)	—	26 (12,2)	—
– инфликсимаб	19 (13,8)	—	2 (2,6)	—	21 (80,2)	—
– тоцилизумаб	1 (0,7)	—	1 (1,3)	—	2 (7,6)	—
– абатацепт	1 (0,7)	—	1(1,3)	—	2 (7,6)	—
– цертолизумаб	0	—	1(1,3)	—	1(3,8)	—
Длительность болезни, мес. (Me (25;75))	19 (9; 45)	68 (50; 104)	19 (9;45)	80 (62; 109)	19 (9; 41)	74 (54; 106)
Длительность терапии иФНОα, мес. (Me (25;75))	—	42 (36; 54)	—	54 (40;74)	—	45 (37; 62)
Длительность ремиссии, мес. (Me (25;75))	—	35 (29; 46)	—	46 (33; 67)	—	37 (29; 55)
Ингибиторы ФНОα, абс. (%)	137	137	76	76	213	213
– этанерцепт, абс. (%)	95 (69)	95 (69)	67 (88)	67 (88)	162 (76)	162 (76)
– адалимумаб, абс. (%)	42 (31)	42 (31)	9 (11,8)	9 (11,8)	51 (24)	51 (24)
СОЭ, мм/ч (Me (25;75))	14 (8; 26)	5 (3; 7)	18 (6; 28)	5 (2;18)	14 (7; 28)	4 (3; 8)
СРБ, мг/л (Me (25;75))	5 (2; 12)	2 (1; 3)	6 (2; 15)	2 (1;5)	5,5 (2; 12)	3 (1; 4)
вчСРБ, мг/л (Me (25;75))	—	—	—	1,1 (0,1; 7,13)	—	1,1 (0,1; 7,13)
белок S-100, мкг/мл (Me (25;75))	—	—	—	1,5 (0,4; 6,7)	—	1,5 (0,4; 6,7)
СНАQ, баллы (Me (25;75))	1,3 (1; 2,15)	0,1 (0; 0,1)	1,6 (1,3; 2,2)	0,11 (0,10;0,12)	1,3 (1,15; 2,24)	0,1 (0,11; 0,2)
ВАШ врача, баллы (Me (25;75))	85 (84; 92)	0 (0; 0)	85 (83; 90)	0 (0; 0)	85 (84; 90)	0 (0; 0)
ВАШ родителя/пациента, баллы (Me (25;75))	86 (84; 94)	0 (0; 0)	92 (86; 96)	0 (0; 0)	86 (84; 94)	0 (0; 0)
JADAS71, баллы (Me (25;75))	36 (26; 47)	0 (0; 0)	72 (61; 84)	0 (0; 0)	45 (32; 68)	0 (0; 0)
Носительство HLA B27, абс. (%)	15 (10,9)	—	42 (55,3)	—	57 (26,7)	—
АНФ (+), абс. (%)	23 (16,8)	—	18 (23,7)	—	41 (19,2)	—
Данные МРТ, абс. (%)						
– субклинический синовит	—	—	—	45 (59,2)	—	45 (59,2)
– теносиновит	—	—	—	5 (6,6)	—	5 (6,6)
– отек костного мозга	—	—	—	11 (14,5)	—	11 (14,5)
– паннус	—	—	—	6 (7,9)	—	6 (7,9)
Данные УЗИ суставов, абс. (%)						
– субклинический синовит	—	—	—	45 (59,2)	—	45 (59,2)
– паннус	—	—	—	5 (6,6)	—	5 (6,6)
Увеит, ассоциированный с ЮИА, абс. (%)	35 (25,5)	35 (25,5)	8 (10,5)	8 (10,5)	43 (20,1)	43 (20,1)
Терапия БМПП, абс. (%)	100 (73)	60 (43,8)	68 (89,5)	45 (59,2)	168 (78,8)	105 (49,3)
– метотрексат	88 (88)	55 (91,7)	64 (94,1)	43 (95,6)	152 (90,5)	98 (93,3)
– сульфасалазин	5 (5)	3 (5)	1 (1,5)	0	6 (3,6)	3 (2,8)
– циклоспорин	2 (2)	0	0	1 (2,2)	2 (1,2)	1(1)
– лефлуномид	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (1)
– метотрексат+циклоспорин	5 (5)	1 (1,7)	3 (4,4)	0	8 (4,8)	1 (1)
– метотрексат+сульфасалазин	0	1(1,7)	0	0	0	1 (1)

Примечание. АНФ(+) – положительный результат теста на антинуклеарный фактор, БМПП – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71, СНАQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, HLA B27 – human leukocyte antigen B27.

В зависимости от применяемого препарата через 6 мес. улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 зарегистрировано у 100%/99%/92%/59% и 100%/99%/97%/86%, стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace – у 97% и 98%; по индексу JADAS71 – у 100% и 98% пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб, соответственно; через 12 мес. – у 100%/100%/100%/86% и 100%/100%/100%/95% больных ($p>0,05$), ремиссия – у всех пациентов (рис.3,4).

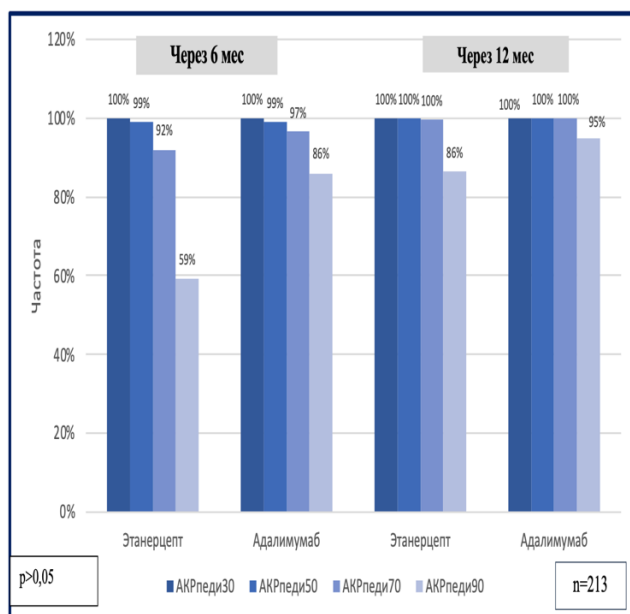


Рисунок 3. Эффективность терапии иФНОα (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в зависимости от применяемого препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

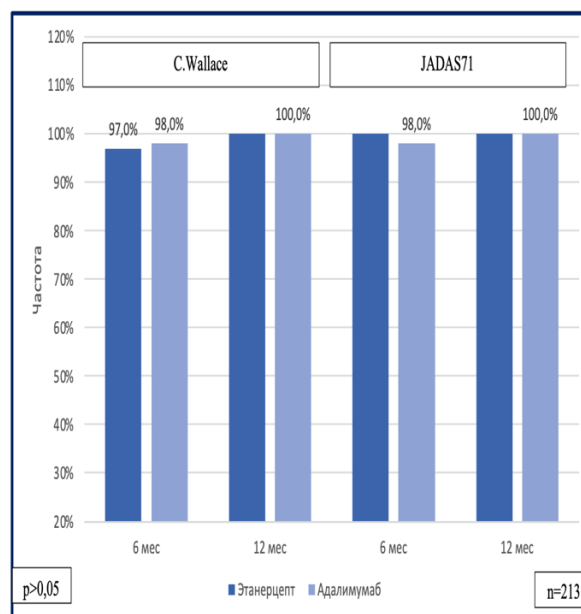


Рисунок 4. Эффективность терапии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Результаты отмены ингибиторов ФНОα (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, включенных в исследование

На момент отмены ингибиторов ФНОα у всех пациентов с ЮИА без системных проявлений зарегистрирована ремиссия по критериям С. Wallace и JADAS71 (табл. 1). У 59% пациентов проспективной когорты по данным УЗИ/МРТ суставов/лабораторных исследований (S-100 белок, вчСРБ) наблюдались маркеры субклинической активности ЮИА.

У 105/213 (49%) отмена ингибиторов ФНОα проводилась на фоне сопутствующей терапии БМПП (табл.1).

Ретроспективная когорта

Безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНОα сохранялась у 67,1%/62,7%, 57,6%/54,7%, 45,2%/40,8% пациентов с ЮИА без системных проявлений, соответственно ($p=0,4471/0,4435$, $p=0,6603/0,567$, $p=0,5252/0,4535$); ее частота статистически значимо не зависела от применявшегося препарата и составила, соответственно, 67%/64%, 57%/55%, 46%/43% после отмены этанерцепта и 66%/59%, 59%/55%, 43%/36% – адалимумаба ($p>0,05$), (рис.5).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71 составляла 14 (95% ДИ:5;49)/15 (95% ДИ:5; 50) мес., соответственно; достоверно не зависела от применявшегося ингибитора ФНО α и составила: 14,3 (95% ДИ:4,5; 44)/15 (95% ДИ:4;45) мес. после отмены этанерцепта, 13,7 (95% ДИ:6; 60)/15 (95% ДИ:6;62) мес. – адалимумаба, соответственно. Статистически значимая зависимость длительности безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С. Wallace/JADAS71 от применявшегося иФНО α не выявлена ($p=0,6254$, $p=0,119$), (рис.6).

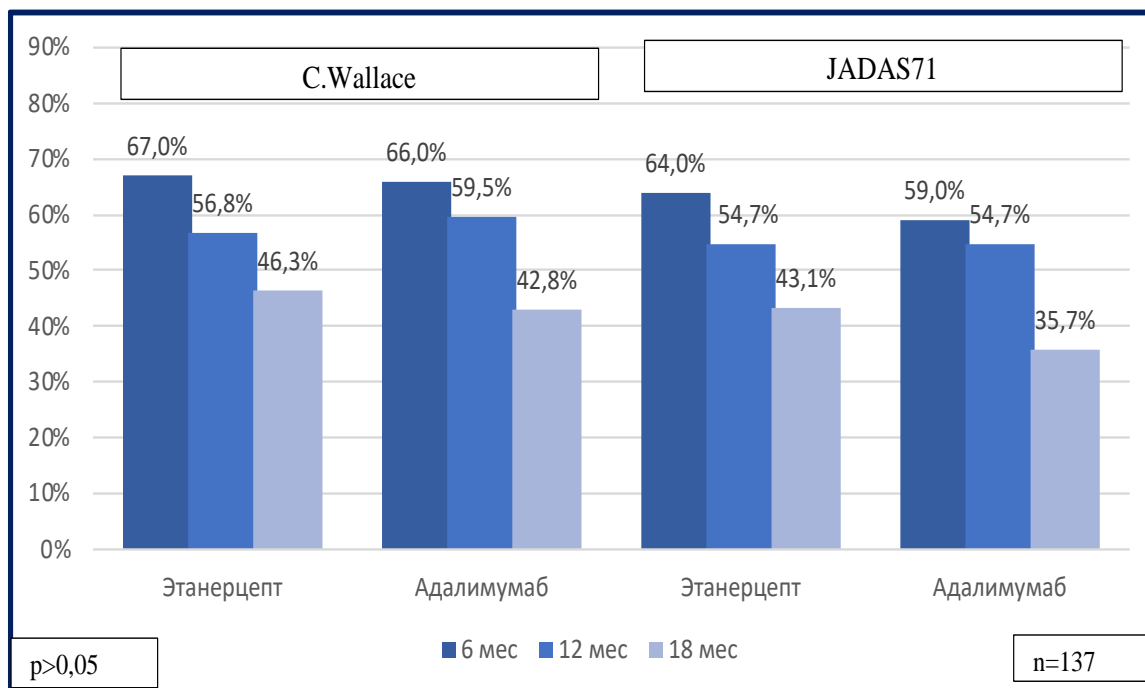


Рисунок 5. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты в зависимости от применявшегося ингибитора ФНО α (n=137).

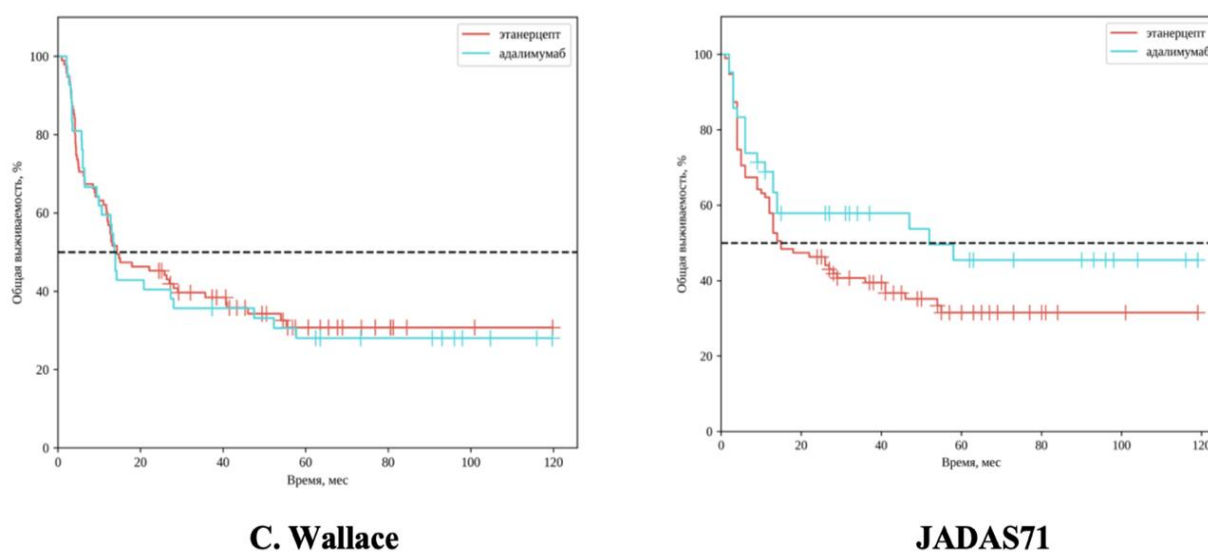


Рисунок 6. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применявшегося иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α зарегистрировано у 75/137 (55%) пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 5 месяцев; проявлялось рецидивом суставного синдрома у 58/75 (77,3%); увеита – у 8/75 (10,7%) суставного синдрома и увеита – у 9/75 (12%); рецидивом увеита у 17/35 (48,5%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризовалось первоначальным объемом поражения – у 59/75 (78,6%), распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 16/75 (21%) пациентов.

Возобновление генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α 68/75 (90,6%) пациентам с обострением ЮИА без системных проявлений обеспечило возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди через 3 месяца и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6 месяцев у 63/68 (93%) пациентов (у 42/68 (62%) – этанерцептом, 21/68 (31%) – адалимумабом); у 5/68 (7%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отменённым иФНО α (этанерцептом) потребовалось переключение на другой ГИБП.

Перспективная когорта

Безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) сохранялась, соответственно, у 57,9%/61,8%, 42,1%/42,1%, 23,7%/23,7% пациентов проспективной когорты; ее частота статистически значимо не зависела от применявшегося препарата ($p>0,05$) и варианта отмены иФНО α , и составила 48%/52%, 40%/40%, 28%/28% после одномоментной отмены; 64%/72%, 44%/44%, 28%/28% – отмены путем увеличения интервала между введениями; 62%/62%, 42%/42%, 15%/15% – постепенного уменьшения дозы препарата (рис.7).

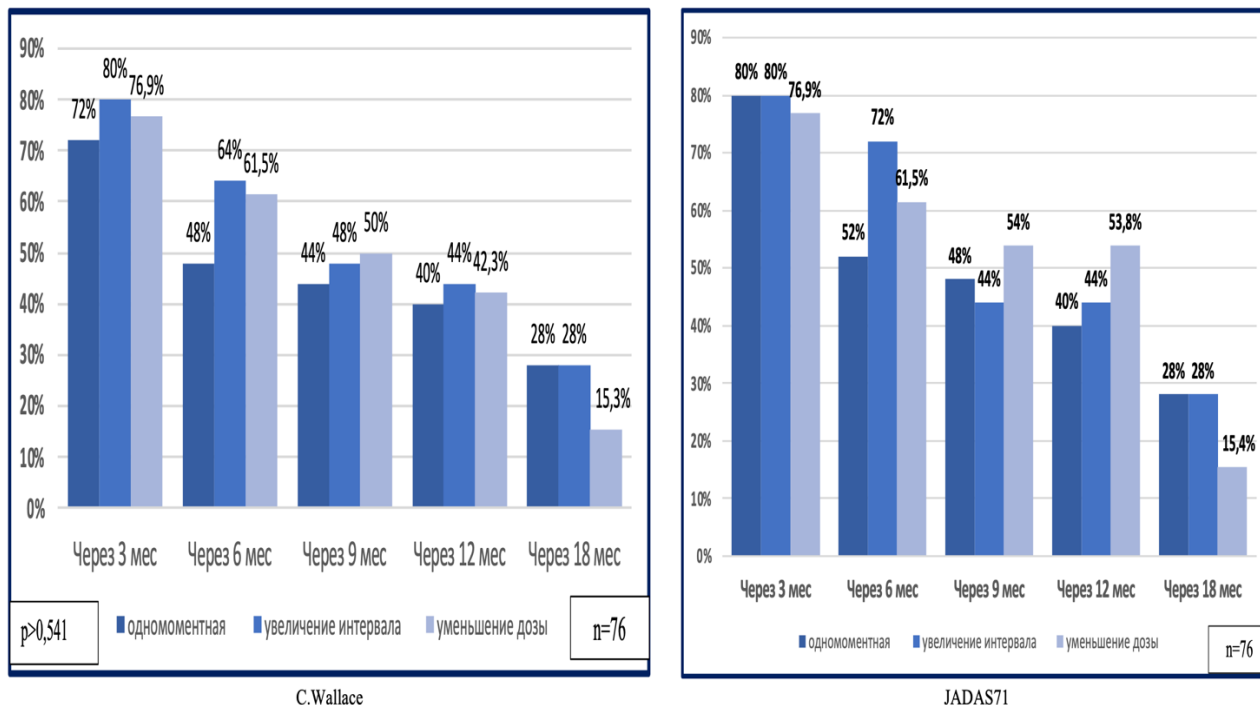
Статистически значимых различий между группами пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты в зависимости от варианта отмены ингибиторов ФНО α не выявлено ($p=0,6254$).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace/JADAS71 после отмены иФНО α составила 12,4 (IQR 7,7; 12,9)/12,3 (IQR 6,3; 18,2) мес., соответственно. Вариант отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) достоверно не влиял на длительность ремиссии, которая составила 12,6 (нижняя граница IQR – 7)/9 (IQR 5;17) мес. после одномоментной отмены, 10 (IQR 6,9; 19,3)/15 (IQR 6;19) мес. – отмены путем увеличения интервала между введениями, 12,6 (IQR 6,9; 15,1)/12 (IQR 6;16) ($p=0,6254$) мес. – путем уменьшения дозы препарата (рис. 8).

Обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) зарегистрировано у 58/76 (76,3%) пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; проявлялось рецидивом суставного синдрома – у 50/58 (86%); увеита – у 7/58 (12%), суставного синдрома и увеита – у 1/58 (2%); рецидивом увеита у 8/8 (100%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризовалось первоначальным объемом поражения у 49/58 (84,4%), распространением патологического процесса на новые суставы – у 6/58 (10,3%), развитием увеита *de novo* – у 3,9% пациентов.

Возобновление генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α 56/58 (96,5%) пациентам с обострением ЮИА без системных проявлений обеспечило возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по

критериям АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace/JADAS71 через 6 мес. у 54/56 (96,4%) пациентов (у 39/56 (69,6%) – этанерцептом, 15/56 (26,7%) – адалимумабом); у 2/56 (3,5%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отмененным иФНОα (этанерцептом) потребовалось переключение на другой ГИБП.



C.Wallace

JADAS71

Рисунок 7. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace/JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

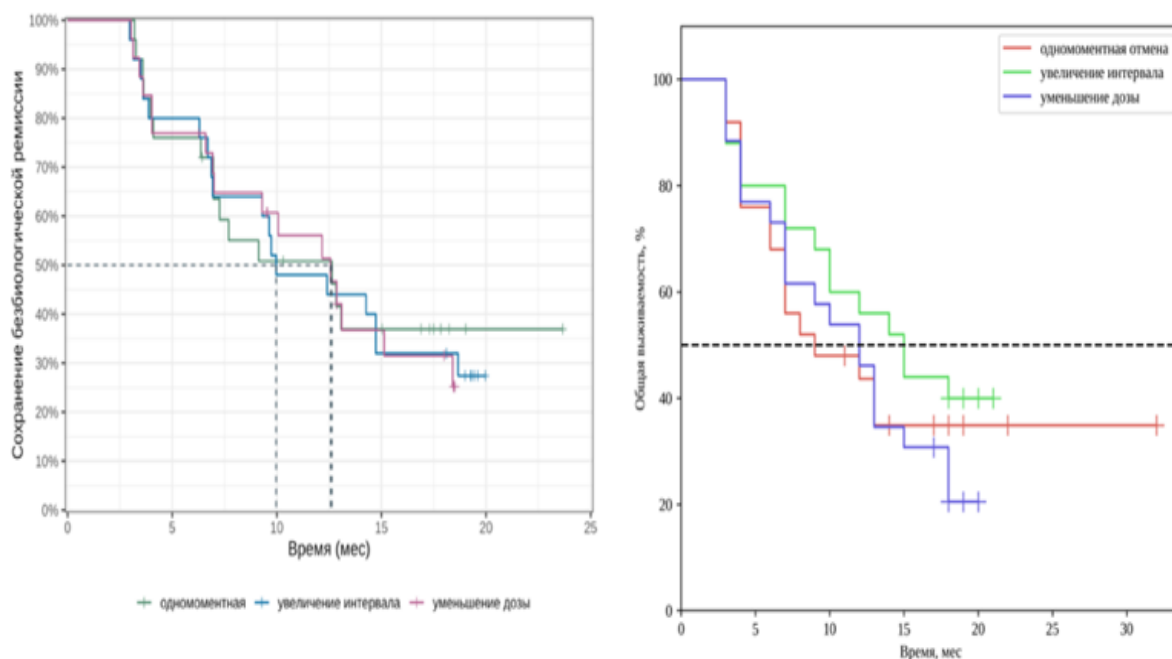


Рисунок 8. Длительность безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace/JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Общая когорта

Безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) сохранялась у 64/62%, 52%/50, 38/35% пациентов с ЮИА без системных проявлений, соответственно, и достоверно не зависела от применявшегося препарата и критерия оценки ремиссии ($p>0,05$).

Частота безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. статистически значимо не зависела от варианта отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) и составляла 64%/61%, 56%/56%, 43%/43% ($p=0,5406/0,3702$) – после одномоментной; 64%/72%, 44%/44% 28%/28%, ($p=0,7695/0,6141$) – отмены путем увеличения интервала между введениями; 62%/62%, 42%/42%, 15%/15% ($p= 0,445/0,445$) – путем уменьшения дозы препарата (рис.9).

Обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развилось у 133/213 (62%) пациентов с ЮИА без системных проявлений, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 мес.; проявлялось рецидивом суставного синдрома у 108/133 (81%); увеита – у 15/133 (11%); суставного синдрома и увеита – у 10/133 (8%) пациентов; рецидивом увеита – у 25/43 (58%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризовалось первоначальным объемом поражения – у 108/133 (81%), распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 22/133 (17%), развитием новых случаев увеита – у 3/133 (2%) пациентов.

Возобновление генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α 124/133 (93%) пациентам с обострением ЮИА без системных проявлений обеспечило возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди – через 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 – через 6 мес. у 117/124 (94%) пациентов (у 81/124 (65%) – этанерцептом, 36/124 (29%) – адалимумабом); у 7/124 (6%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отмененным иФНО α (этанерцептом) потребовалось переключение на другой ГИБП.

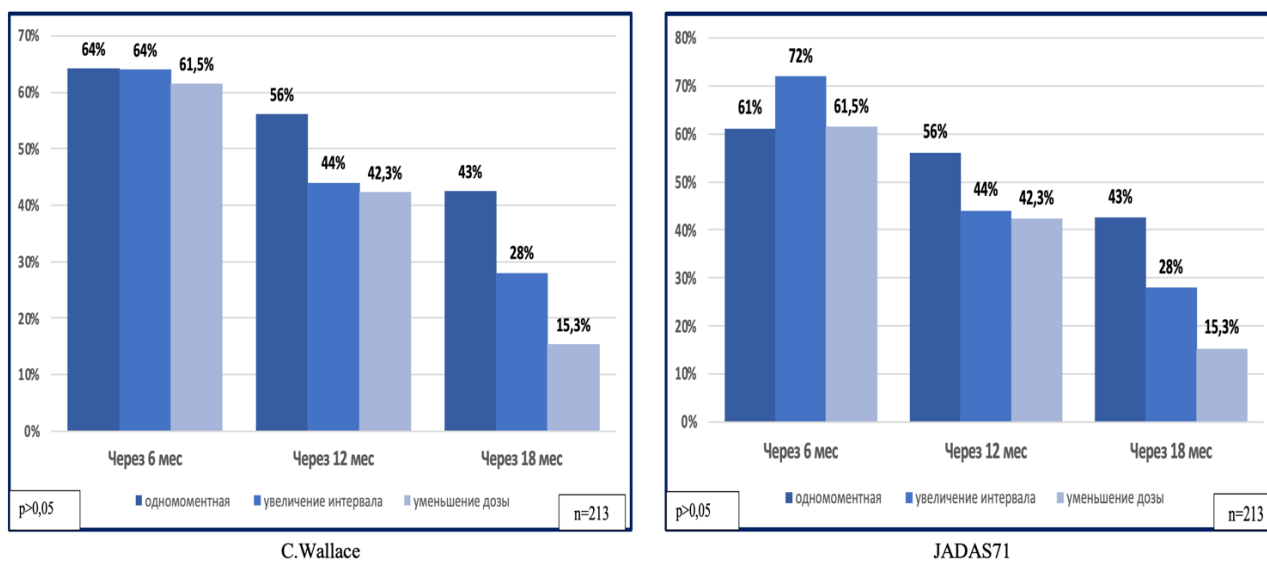
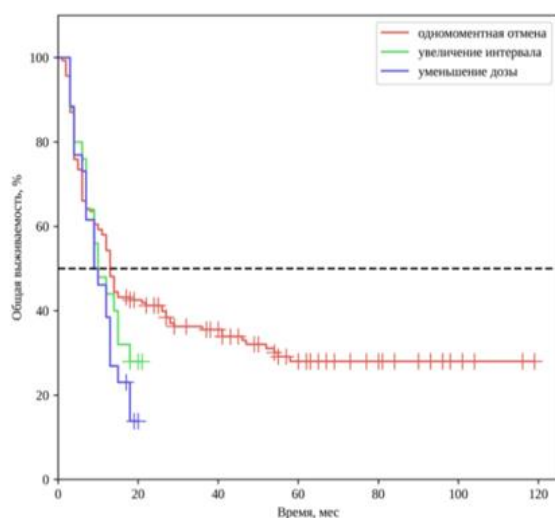


Рисунок 9. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

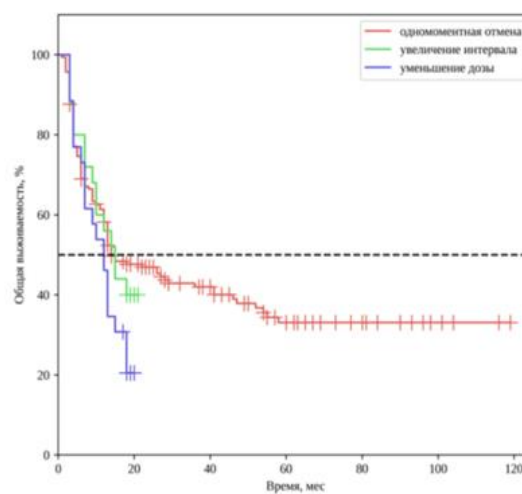
Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71 составила 13 (95% ДИ:5; 28)/12 (95% ДИ:5; 28) мес., соответственно, ($p>0,05$); после отмены

этанерцепта – 12 (95% ДИ:5; 26)/12 (95% ДИ:4;26) мес. ($p=0,434$), адалимумаба – 13 (95% ДИ:6; 49)/12 (95% ДИ:5;120) мес. ($p=0,136$), соответственно. Статистически значимая зависимость длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71 от применявшегося препарата в общей когорте пациентов не выявлена ($p=0,434$, $p=0,136$).

Вариант отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты достоверно не влиял на длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71, которая составила 13 (95% ДИ: 5; 28)/12 (95% ДИ: 5; 28) мес., соответственно; после одномоментной отмены – 12,6 (нижняя граница 95% ДИ – 7)/12 (95% ДИ: 6;42) мес., отмены путем увеличения интервала – 10 (95% ДИ: 6,9; 19,3)/15 (95% ДИ: 6;19) мес. и уменьшения дозы – 12,6 (95% ДИ: 6,9; 15,1)/12 (95% ДИ: 6;16), ($p=0,6254$) мес., соответственно), (рис.10).



C. Wallace



JADAS71

Рисунок 10. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace/JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Предикторы сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

Пол пациента

Статистически значимая ассоциация сохранения безбиологической ремиссии и полом пациентов общей когорты не выявлена (HR = 0,82 (95% ДИ: 0,58; 1,17), $p = 0,274$). В то же время пол пациента являлся статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов, которым проводилась одномоментная отмена и редукция дозы иФНО α (ОШ=7(95% ДИ: 1,31; 47,6), $p = 0,0538$); обострение ЮИА достоверно ассоциировалось с мужским полом пациентов, которым отмена иФНО α проводилась путем уменьшения дозы (HR = 3,24 (95% ДИ: 1,31; 8,03), $p = 0,0112$) и одномоментно (HR = 0,67 (95% ДИ: 0,43; 1,04), $p=0,0637$). Статистически значимая ассоциация сохранения безбиологической ремиссии ЮИА с полом при увеличении интервала между введениями иФНО α не выявлена (HR = 0,58 (95% ДИ: 0,22; 1,5), $p=0,2539$).

Таким образом, женский пол пациента – достоверный предиктор сохранения ремиссии заболевания по критериям С.Wallace; мужской пол – предиктор обострения ЮИА через 6, 12 и 18 мес. после одномоментной отмены иФНО α или отмены путем снижения дозы препарата.

Человеческий лейкоцитарный антиген В27 (HLA В27)

Статистически значимая ассоциация сохранения безбиологической ремиссии с носительством HLA В27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты не выявлена (HR = 1,21 (95% ДИ: 0,82; 1,78), p=0,3576).

Отсутствие HLA В27 являлось статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace через 6 и 12 мес. после отмены иФНОα у пациентов, которым отмена иФНОα проводилась путем постепенного уменьшения дозы препарата (HR = 3,39 (95% ДИ: 1,33; 8,63), p=0,0155). Статистически значимая ассоциация сохранения безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений через 18 мес. с носительством HLA В27 независимо от варианта отмены и через 6, 12 и 18 мес. при увеличении интервала не выявлена (HR = 0,58 (95% ДИ: 0,22; 1,5), p=0,2539), (HR = 1,01 (95% ДИ: 0,62; 1,64), p=0,9728 и 1,05 (95% ДИ: 0,35; 3,21), p=0,9265, соответственно).

Таким образом, отсутствие HLA В27 – достоверный предиктор сохранения безбиологической ремиссии заболевания по критериям С.Wallace через 6 и 12 мес. после отмены иФНОα путем постепенного снижения дозы.

Антинуклеарный фактор на момент назначения иФНОα

Отсутствие АНФ на момент назначения иФНОα являлось статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (HR = 1,69 (95% ДИ: 1,19; 2,39), p=0,0043).

Через 6 мес. после отмены иФНОα отсутствие АНФ на момент их назначения являлось статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace у пациентов, которым проводилось постепенное снижение дозы; через 12 и 18 мес. – у пациентов, которым проводилось увеличение интервала между введениями иФНОα. Достоверная зависимость между сохранением безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и отсутствием АНФ на момент назначения иФНОα определялась в группе пациентов, которым иФНОα отменялся путем увеличения интервала между введениями препарата (HR = 3,39 (95% ДИ: 1,33; 8,63), p=0,0155). При одномоментной отмене статистически значимой зависимости между сохранением ремиссии заболевания по критериям С.Wallace и наличием АНФ не выявлено (HR = 1,28 (95% ДИ: 0,82; 2,01), p=0,291).

Таким образом, отсутствие АНФ на момент назначения иФНОα – достоверный предиктор сохранения ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С.Wallace через 6 мес. после отмены иФНОα путем снижения дозы и увеличения интервала между введениями, а через 12 и 18 мес. только при увеличении интервала между введениями препарата.

Субклинический синовит на момент отмены иФНОα

Наличие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс на момент отмены иФНОα, являлось статистически значимым предиктором развития обострения заболевания у пациентов проспективной когорты (HR = 6,67 (95% ДИ: 3,42; 13,01), p <0,0001). Через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНОα субклинический синовит являлся статистически значимым предиктором обострения ЮИА у пациентов со всеми вариантами отмены иФНОα: одномоментной (HR = 8,88 (95% ДИ: 2,38; 33,14), p=0,0001), путем увеличения интервала (HR = 6,84 (95% ДИ: 2,08; 22,45), p=0,0004) и уменьшения дозы (HR = 3,95 (95% ДИ: 1,41; 11,07), p=0,0044).

Таким образом, наличие субклинического синовита по результатам УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНОα – достоверный предиктор

обострения ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 мес. вне зависимости от варианта отмены препарата.

Продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНОα

Продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНОα являлось статистически значимым предиктором сохранения ремиссии заболевания по критериям С.Wallace в общей когорте (HR=0,46 (95% ДИ: 0,27; 0,77), p=0,0032). Через 6 мес. после отмены иФНОα сохранение безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace статистически значимо ассоциировалось с продолжением терапии метотрексатом у пациентов, которым проводилась одномоментная отмена препарата (HR=0,21 (95% ДИ: 0,08; 0,59), p=0,0019); через 12 мес. – в группе с одномоментной отменой и уменьшением дозы иФНОα (HR=0,37 (95% ДИ: 0,15; 0,88), p=0,0271); через 18 мес. статистически достоверная зависимость сохранялась в группе с одномоментной отменой иФНОα. При увеличении интервала между введениями статистически значимая ассоциация не выявлена (HR = 0,95 (95% ДИ: 0,37; 2,42), p=0,915).

Таким образом, продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНОα – достоверный предиктор сохранения ремиссии заболевания по критериям С.Wallace через 6, 12 и 18 мес. после одномоментной отмены иФНОα и отмены путем уменьшения дозы.

Увеит в анамнезе

Сохранение безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты статистически значимо не ассоциировалось с наличием/отсутствием увеита в анамнезе (HR = 1,14 (95% ДИ: 0,78; 1,67), p=0,5064). Также не установлена статистически значимая ассоциация сохранения безбиологической ремиссии с наличием/отсутствием увеита в анамнезе как при одномоментной отмене иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) (HR=1,11 (95% ДИ: 0,72; 1,72), p=0,6327), так и отмене путем увеличения интервала между введениями (HR=2,65 (95% ДИ: 0,9; 7,79), p=0,0984) и постепенного снижения дозы (HR=1,04 (95% ДИ: 0,24; 4,48), p=0,9614).

Несмотря на отсутствие достоверно значимой зависимости длительности безбиологической ремиссии от наличия/отсутствия увеита в анамнезе, развитие обострения увеита более чем у половины и выявление увеита *de novo* у троих больных с ЮИА после отмены иФНОα по данным нашего исследования позволяют считать, что отмена ГИБП при ЮИА без системных проявлений в сочетании с увеитом не показана в связи с высоким риском обострения увеита.

Достижение критерия АКРпеди90 после начала терапии иФНОα

Сохранение безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНОα статистически значимо ассоциировалось с достижением критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. после начала терапии иФНОα (HR = 0,44 (95% ДИ: 0,31; 0,63), p<0,0001 и 0,57 (95% ДИ: 0,4; 0,83), p=0,0048). При внутригрупповом анализе статистически значимая зависимость сохранения безбиологической ремиссии ЮИА с достижением критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. выявлена у пациентов, которым проводилась одномоментная отмена иФНОα (HR = 0,4 (95% ДИ: 0,27; 0,61), p<0,0001 и 0,54 (95% ДИ: 0,36; 0,82), p=0,005, соответственно). В группах, в которых иФНОα отменяли путем увеличения интервала между введениями (HR = 0,9 (95% ДИ: 0,36; 2,29), p=0,8296 и 0,63 (95% ДИ: 0,18; 2,18), p=0,4888, соответственно) и снижения дозы (HR = 0,57 (95% ДИ: 0,21; 1,57), p=0,2561 и 0,41 (95% ДИ: 0,09; 1,86), p=0,2982), статистически значимая зависимость не выявлена.

Таким образом, достижение критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. после начала терапии иФНО α – достоверный предиктор сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α как в рамках общей когорты, так и при одномоментной отмене препарата.

Индекс функциональной недостаточности по родительской версии опросника СНАQ в дебюте заболевания

Увеличение индекса функциональной недостаточности по родительской версии опросника СНАQ на каждый балл ассоциировано с повышением риска развития обострения ЮИА без системных проявлений в среднем в 1,56 (95% ДИ: 1,25; 1,96) раза. Статистически значимая ассоциация развития обострения ЮИА со значением индекса СНАQ выявлена при одномоментной отмене иФНО α (HR = 1,77 (95% ДИ: 1,28; 2,45), p=0,0005. У пациентов, которым отмена проводилась путем увеличения интервала между введениями (HR = 1,38 (95% ДИ: 0,82; 2,34), p=0,2659) или уменьшения дозы препарата (HR = 1,05 (95% ДИ: 0,6; 1,86), p=0,8555), статистически значимая ассоциация не выявлена.

Таким образом, значение индекса СНАQ ≥ 2 баллов – достоверный предиктор обострения ЮИА без системных проявлений через 6 мес. независимо от варианта отмены иФНО α ; через 12 и 18 мес. – только при отмене препарата путем увеличения интервала между введениями.

Сывороточная концентрация S-100 белка на момент отмены иФНО α

Сывороточная концентрация белка S-100, превышающая референсное значение в 2 раза на момент отмены иФНО α , – статистически значимый предиктор обострения ЮИА общей когорты и повышает риск его развития, в среднем в 0,64 (95% ДИ: 0,47; 0,87) раза (p=0,0036). При проведении внутригруппового анализа установлено, что риск развития обострения ЮИА при одномоментной отмене иФНО α достоверно увеличивается (HR = 0,31 (95% ДИ: 0,14; 0,69), p=0,0021) при наличии повышенной в 2 раза сывороточной концентрации белка S-100 на момент отмены препарата. У пациентов, которым проводилось увеличение интервала между введениями препарата (HR = 0,7 (95% ДИ: 0,41; 1,17), p=0,169) или постепенное уменьшение дозы (HR = 0,78 (95% ДИ: 0,48; 1,250), p=0,2913), статистически значимая зависимость не выявлена.

Таким образом, повышенная сывороточная концентрация S-100 белка более чем в 2 раза на момент отмены иФНО α – достоверный предиктор обострения ЮИА без системных проявлений через 6,12 и 18 мес. вне зависимости от варианта отмены иФНО α .

Сывороточная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) на момент отмены иФНО α

Сывороточная концентрации вчСРБ, превышающая референсное значение более чем в 2 раза на момент отмены иФНО α , – статистически значимый предиктор обострения и повышает риск его развития при отмене иФНО α путем уменьшения дозы в среднем в 1,34 (95% ДИ: 1,06; 1,70) раза (p=0,0196). У пациентов, которым проводилась одномоментная отмена (HR = 1,05 (95% ДИ: 0,85; 1,30), p=0,6503) или увеличение интервала между введениями иФНО α (HR = 0,97 (95% ДИ: 0,77; 1,21), p=0,7726), статистически значимая зависимость не выявлена.

Таким образом, повышенная сывороточная концентрация вчСРБ более чем в 2 раза на момент отмены иФНО α – достоверный предиктор обострения ЮИА без системных проявлений через 6,12 и 18 мес. вне зависимости от варианта отмены иФНО α .

Персонализированный алгоритм отмены иФНОα

Учитывая полученные данные, был разработан персонализированный алгоритм отмены иФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений (рис. 11).

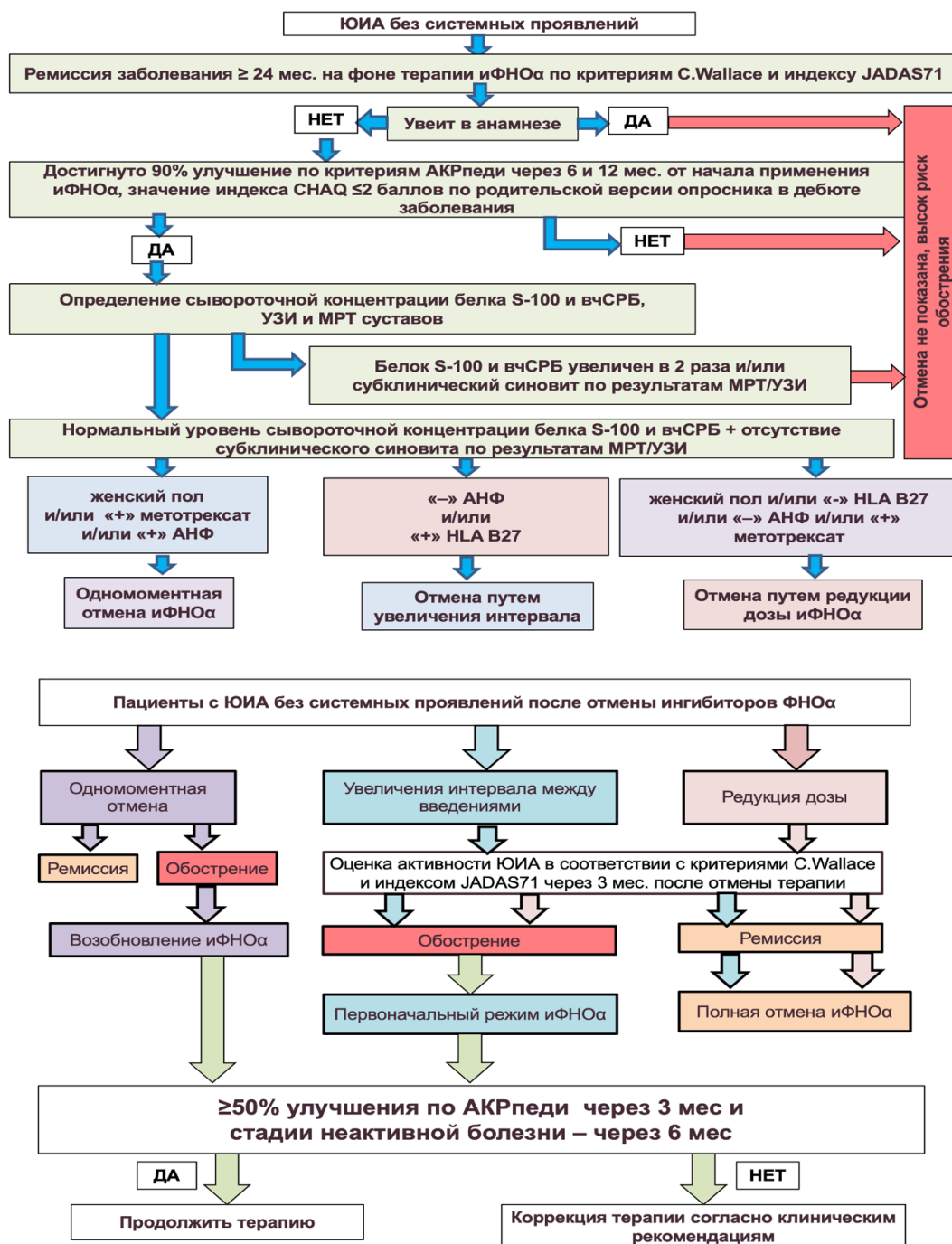


Рисунок 11. Персонализированный алгоритм отмены иФНОα в условиях ремиссии ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и предикторов обострения.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный персонализированный алгоритм отмены ингибиторов ФНОα (этанерцепта/адалимумаба) с учетом демографических и диагностических предикторов сохранения ремиссии по критериям C.Wallace и обострения заболевания достоверно повышает вероятность длительной безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений после прекращения генно-инженерной биологической терапии.

2. Безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) сохраняется у 64%/62%, 52%/50%, 38%/35% пациентов с ЮИА без системных проявлений, соответственно, и достоверно не зависит от применяющегося препарата и критерия оценки ремиссии.

3. Частота безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 месяцев статистически значимо не зависит от варианта отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) и составляет 64%/61%, 56%/56%, 43%/43% – после одномоментной; 64%/72%, 44%/44% 28%/28% – отмены путем увеличения интервала между введениями; 62%/62%, 42%/42%, 15%/15% – путем уменьшения дозы препарата.

4. Вариант отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений достоверно не влияет на длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71, которая составляет 13 (95% ДИ: 5; 28)/12 (95% ДИ: 5; 28) месяцев в общей когорте, соответственно; после одномоментной отмены – 12,6 (нижняя граница 95% ДИ – 7)/12 (95% ДИ: 6;42) месяцев, отмены путем увеличения интервала между введениями – 10 (95% ДИ: 6,9; 19,3)/15 (95% ДИ: 6;19) месяцев и уменьшения дозы препарата – 12,6 (95% ДИ: 6,9; 15,1)/12 (95% ДИ: 6;16) ($p=0,6254$) месяцев, соответственно.

5. Обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развивается у 62% пациентов с ЮИА без системных проявлений, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; проявляется рецидивом суставного синдрома у 81%; увеита – у 11%; суставного синдрома и увеита – у 8% пациентов; рецидивом увеита у 25/43 (58%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризуется первоначальным объемом поражения – у 81%, распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 17%; развитием новых случаев увеита – у 2% пациентов.

6. Возобновление генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α 124/133 (93%) пациентам с обострением ЮИА без системных проявлений обеспечивает возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди – через 3 месяца и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 – через 6 месяцев у 117/124 (94%) пациентов (у 81/124 (65%) – этанерцептом, 36/124 (29%) – адалимумабом); у 7/124 (6%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отмененным иФНО α (этанерцептом) требуется переключение на другой ГИБП.

7. Предикторы сохранения безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба), выявленные с применением бинарных логистических регрессионных моделей, включают женский пол пациента, отсутствие HLA B27, достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 месяцев от начала лечения; отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения, продолжение применения метотрексата после отмены ингибиторов ФНО α .

8. Отмена ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба), несмотря на выявленные предикторы сохранения длительной безбиологической ремиссии, сопряжена с высоким риском развития обострения ЮИА без системных проявлений у пациентов мужского пола; при наличии HLA B27; положительном АНФ на момент назначения ингибиторов ФНО α ; значении индекса CHAQ по родительской версии опросника ≥ 2 баллов в дебюте заболевания; без сопутствующей терапии метотрексатом после отмены ингибиторов ФНО α ; при

повышении сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100) и/или высокочувствительного СРБ >2 раза; наличии субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены ингибитора ФНО α ; увеита в анамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании настоящего исследования разработан персонализированный алгоритм отмены терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии.

У всех пациентов с ЮИА без системных проявлений, находящихся в стадии ремиссии заболевания ≥ 24 мес., до принятия решения об отмене ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) рекомендовано проанализировать следующие данные и показатели: наличие увеита, ассоциированного с ЮИА, в анамнезе; значение индекса СНАQ по родительской версии опросника на момент дебюта заболевания; активность ЮИА по индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71); степень соответствия активности болезни критериям ремиссии С.Wallace; сывороточная концентрация высокочувствительного СРБ и белка S-100; наличие/отсутствие HLA B27; титр антинуклеарного фактора в крови; наличие/отсутствие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс.

Только после проведения анализа выше представленных показателей и данных рекомендовано принять решение об отмене ингибиторов ФНО α . Вариант отмены иФНО α рекомендовано определять в соответствии с разработанным персонализированным алгоритмом с учетом предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии и обострения ЮИА без системных проявлений: одномоментная отмена иФНО α рекомендована пациентам женского пола, при продолжении терапии метотрексатом и/или наличии АНФ; отмена путем увеличения интервала между введениями иФНО α – пациентам с отрицательным АНФ и/или при носительстве HLA B27; отмена путем снижения дозы иФНО α – пациентам женского пола и/или при отсутствии АНФ и/или отсутствии HLA B27, и/или продолжении терапии метотрексатом.

Пациентам с постепенной отменой ингибиторов ФНО α в случае сохранения ремиссии заболевания через 3 мес. рекомендована полная отмена препарата. В случае обострения заболевания вне зависимости от варианта отмены ингибитора ФНО α показано повторное назначение отмененного препарата. При достижении 50% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 3 мес. и стадии неактивной болезни через 6 мес. от начала терапии рекомендовано продолжить проводимое лечение, в ином случае целесообразно провести коррекцию терапии согласно клиническим рекомендациям.

Пациентам с ремиссией заболевания по критериям С.Wallace длительностью более 24 мес. на фоне терапии ингибиторами ФНО α , значением СНАQ ≥ 2 по данным родительской версии опросника в дебюте ЮИА и/или наличием в анамнезе увеита, и/или отсутствием достижения 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α , и/или повышенной сывороточной концентрацией S-100 белка (кальпротектина) и/или в СРБ более чем в 2 раза, и/или наличием субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, рекомендовано воздержаться от отмены ингибиторов ФНО α в связи с высоким риском обострения заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цулукия И.Т., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Отмена ингибиторов фактора некроза опухоли- α при достижении лекарственной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(4): 48–58. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-48-58
2. Цулукия И.Т., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Чибисова К.В., Криулин И.А., Крехова Е.А., Ботова М.С., Кондратьева Н.М., Шингарова М.Ш. Эффективность и безопасность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при длительной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений: когортное исследование. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 7–16.
3. И.Т. Цулукия, Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, А.Н. Фетисова, А.В. Аникин, А.М. Нестеров, Е.Л. Семикина, А.А. Жужула, О.Л. Ломакина, К.Б. Исаева, А.М. Чомахидзе, К.В. Чибисова, И.А. Криулин, Е.А. Крехова, М.С. Ботова, Н.М. Кондратьева, М.Ш. Шингарова. Эффективность и безопасность различных режимов отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при длительной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений: результаты проспективного простого рандомизированного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(2): 7–16.
4. I. Tsulukiya, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. POS0085. Evaluation of duration of clinical remission in children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis after withdrawal of anti – tumor necrosis factor - alpha therapy.
5. I. Tsulukiya, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.
6. I. Tsulukiya, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. P47. Duration of remission in non-systemic juvenile idiopathic arthritis after termination of Tumor necrosis factor inhibitors. Pediatric Rheumatology 2021, 19 (Suppl 1):155, p.45. I. Tsulukiya, E. Alexeeva, T. Dvoryakovskaya et al. POS1322. Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.