

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, член.-корр. РАН
Е.И. Алексеева

доктор медицинских наук
Т.М. Дворяковская

Москва – 2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Общая характеристика	17
1.2. Роль ФНО α в иммунопатогенезе ЮИА.....	19
1.3. Терапия ЮИА без системных проявлений	21
1.3.1. Общие сведения.....	21
1.3.2. Современные подходы к терапии ЮИА без системных проявлений	22
1.3.3. Цель терапии с ЮИА без системных проявлений.....	25
1.4. Тактика отмены ингибиторов ФНО α при достижении ремиссии ЮИА .	26
1.4.1. Результаты отмены ингибиторов ФНО α	27
1.4.2. Отмена противоревматической терапии	30
1.4.3. Отмена противоревматической терапии при увеите, ассоциированном с ЮИА	33
1.5. Предикторы обострения ЮИА после отмены противоревматической терапии	35
1.6. Заключение	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Условия проведения	38
2.2. Критерии соответствия	39
2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование	39
2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование	39
2.3. Участники исследования	39
2.4. Схемы применения и отмены исследуемого ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (описание медицинского вмешательства).....	40
2.5. Анализируемые показатели	41
2.6. Анализ результатов отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)	43
2.7. Потенциальные предикторы сохранения безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений	46
2.8. Источники данных	49
2.9. Этическая экспертиза.....	50

2.10. Методы статистической обработки данных	51
2.11. Дизайн исследования	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1. Результаты отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты	54
3.1.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)	54
3.1.2. Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты.....	57
3.1.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)	60
3.1.4. Частота и длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты	62
3.1.5. Частота, сроки развития и характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов ретроспективной когорты.....	66
3.1.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты.....	67
3.1.7. Заключение	68
3.2. Результаты отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты	69
3.2.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).	70

3.2.2. Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты	73
3.2.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).	76
3.2.4. Частота и длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты.....	80
3.2.5. Частота, сроки развития и характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов проспективной когорты	86
3.2.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты	88
3.2.7. Заключение	89
3.3. Результаты отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты	90
3.3.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты.	91
3.3.2. Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты.....	95
3.3.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)	98
3.3.4. Частота и длительность сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты	98

3.3.5. Частота, сроки и характер обострения ЮИА после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в общей когорте пациентов	104
3.3.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты.....	107
3.3.7. Заключение	107
3.4. Предикторы сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений	109
3.4.1. Анализ предикторов сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений	123
3.4.2. Заключение	163
ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ОТМЕНЫ ИНГИБИТОРОВ ФНО α У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ БЕЗБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ.....	164
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	168
ОБСУЖДЕНИЕ	188
ВЫВОДЫ	199
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	202
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	205
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	207

ВВЕДЕНИЕ

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) [100]. Ювенильный артрит – одно из наиболее распространённых ревматических заболеваний детского возраста, часто приводящее к инвалидизации, снижению качества жизни пациентов и их семей [1, 2, 5].

Согласно классификации ILAR, в зависимости от характера дебюта и течения заболевания, наличия/отсутствия ревматоидного фактора, псориаза у родственников первой линии родства, а также энтезита выделяют 6 взаимоисключающих вариантов течения ЮИА [100].

Наиболее часто у детей развивается ЮИА без системных проявлений [1,2].

Патогенез ЮИА без системных проявлений обусловлен нарушениями приобретенного иммунитета. Ключевая роль принадлежит активации иммунных клеток (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1, -6, -8, -17, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и выработкой аутоантител [1, 48, 88].

Понимание механизмов развития ЮИА позволило пересмотреть принципы фармакотерапии в зависимости от варианта течения заболевания.

Наиболее часто для лечения ЮИА без системных проявлений применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные глюкокортикостероиды (ГКС), болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП), а при их неэффективности – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Препаратами первого выбора, как правило, являются ингибиторы ФНО α (иФНО α) – этанерцепт (растворимый рецептор ФНО α) или адалимумаб (моноклональные антитела к ФНО α) [2, 15, 71].

Цель лечения пациентов с ЮИА – достижение стадии неактивного заболевания и ремиссии [38, 96, 127].

В странах Западной Европы и США подобный подход называется «*treat-to-target approach*», что означает «лечение до достижения цели» [104].

Для оценки эффективности терапии ЮИА применяются педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди 30/50/70/90), критерии стадии неактивной болезни и ремиссии С.Wallace и индекс JADAS71 [38, 53, 127].

Внедрение ГИБП в клиническую практику позволило значительно повысить эффективность лечения ЮИА и достичь ремиссии у большего числа пациентов [9, 10, 13, 24, 30, 89]. Однако длительная 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 [25, 99, 106, 107].

Значимо также и неэкономическое бремя терапии ЮИА, так называемые «скрытые расходы» — психологическая тяжесть частых инъекций и «пожизненной» лекарственной терапии [46, 77, 121]. В связи с этим, при достижении клинической ремиссии ЮИА целесообразно начать обсуждение вопроса о деэскалации терапии [60, 121].

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по тактике отмены ингибиторов ФНО α при достижении лекарственной ремиссии заболевания. При этом клинические подходы к отмене ГИБП в разных странах неодинаковы, и она проводится путем снижения дозы препарата, увеличения интервала между введениями или одномоментного прекращения применения препарата при сохранении лекарственной ремиссии в течение 12 мес. [32, 61].

В научном сообществе также возрастает интерес к поиску предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α , выявление которых позволит определить оптимальные условия для прекращения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ЮИА без системных проявлений и минимизировать возможные нежелательные явления,

сопряженные с длительным применением ГИБП. В исследованиях изучаются демографические, клинические, лабораторные и генетические предикторы сохранения безбиологической ремиссии [28, 86, 122].

Степень разработанности темы

Опубликованы результаты 41 исследования с размером выборки от 9 до 349 больных, целью которых являлся поиск оптимальной тактики отмены терапии и выявление предикторов безбиологической ремиссии у детей с ЮИА [60].

По данным исследований чаще всего отмена биологической терапии проводилась постепенно (путем снижения дозы и/или увеличения интервалов между введениями ГИБП), в течение 2-х – 6-ти мес. по усмотрению лечащего врача, а наиболее вероятными факторами, связанными с развитием обострения после отмены ГИБП, были полиартикулярный вариант болезни, положительные результаты теста на ревматоидный и антинуклеарный факторы, сопутствующий увеит, высокая концентрация белка S-100 в сыворотке крови, субклинический синовит по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [56, 58, 69, 94, 111].

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 терапии проводилось не раньше, чем через 12 мес. после достижения клинической ремиссии. Наиболее успешной была признана тактика постепенного увеличения интервала между введениями препаратов с их последующей отменой [11, 12]. Однако, у детей вопрос о деэскалации генно-инженерной биологической терапии остается предметом дискуссий, так как в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по тактике отмены биологических препаратов при достижении клинически неактивного заболевания и длительной ремиссии [60].

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 (адалимумаба/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/адалимумаба) 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 C.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. 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;
 - установлено, что частота безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям C.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. 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;
 - 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 C. 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 СНАQ 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 позволяют дополнить и расширить представление о прогностических маркерах, влияющих на частоту и длительность сохранения ремиссии заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

В ходе работы проведен анализ взаимосвязи частоты и длительности безбиологической ремиссии заболевания после отмены генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) с демографическими, клиническими, лабораторными и инструментальными данными.

Учитывая выявленные предикторы сохранения безбиологической ремиссии после прекращения терапии ингибиторами ФНО α , разработан и научно обоснован персонализированный алгоритм отмены этанерцепта и адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Полученные результаты важны для клинической практики, так как позволяют рассматривать вопрос об отмене генно-инженерных биологических препаратов в индивидуальном порядке, повысить частоту и длительность сохранения безбиологической ремиссии и минимизировать нежелательные явления на фоне длительной биологической терапии при достижении лекарственной ремиссии 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 ингибиторов ФНО α ,

вероятными предикторами длительного сохранения безбиологической ремиссии. При выполнении исследования были проанализированы данные отечественной и зарубежной научной литературы, посвященные изучению проблемы отмены генно-инженерной биологической терапии и предикторов сохранения безбиологической ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Результаты отмены генно-инженерной терапии 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. Для оценки различий в отношении направления и силы ассоциации возможных предикторов с исходами между группами использовались бинарные логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия. Связь считали статистически значимой 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 C-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 C-индекс Харрелла и псевдо-R² Найджелкерке.

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 С. Wallace/JADAS71 после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений длительность (в среднем, 13/12 мес.) и частота (>60% – через 6 мес., >50% – через 12 мес., >30% – через 18 мес.) 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 С. Wallace; значение индекса СНАQ \geq 2 баллов в дебюте заболевания по родительской версии опросника, повышение сывороточной концентрации белка S-100 и высоко чувствительного 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.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на современных представлениях о подходе к отмене ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА, а также достижении наилучшего исхода отмены биологической противоревматической терапии, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе по детской ревматологии. Результаты работы соотносятся с её целью и задачами.

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.

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») кафедры 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).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на III Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2021 г., 27th

European Pediatric Rheumatology Congress, 2021г, на IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2022г., на постерных сессиях The European Alliance of Associations for Rheumatology 2021 и 2022 гг.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (журнал Вопросы практической педиатрии, индексируется в базе данных Scopus, quartile 3); 3 тезиса - в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Степень личного участия в работе

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это группа клинически гетерогенных артритов неизвестной этиологии, 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) [100].

Общий показатель заболеваемости ЮИА, по данным проведенных эпидемиологических исследований составляет от 2 до 16 человек на 100 тысяч детского населения в возрасте до 16 лет [2, 5]. Распространенность ЮИА в мире составляет от 0,05 до 0,6 % [3]. Заболеваемость и распространённость ЮИА на территории Российской Федерации составляет 62,3 человека на 100 тысяч детского населения [3]. При ЮИА встречаются гендерные различия, с преобладанием заболеваемости среди девочек, соотношение девочек к мальчикам составляет 1:0,57, риск развития энтезит-ассоциированного варианта ЮИА у мальчиков выше [100, 118]. При отсутствии адекватного лечения ЮИА приводит к выраженной функциональной недостаточности, следствием чего является развитие инвалидности [81].

Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций 2021 года (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) на основе клинических и лабораторных показателей, а также особенностей течения заболевания, выделяют 6 взаимоисключающих вариантов ЮИА: системный, олигоартикулярный (персистирующий и распространившийся), полиартикулярный РФ-отрицательный (РФ – ревматоидный фактор), полиартикулярный РФ-положительный, псориатический, артрит, ассоциированный с энтезитом, недифференцированный артрит [100].

Понимание патогенеза, лежащего в основе ЮИА, а, следовательно, установление правильного диагноза согласно актуальной классификации,

позволило пересмотреть принципы фармакотерапии и подбора адекватной терапии [71].

В патогенезе ЮИА с системным началом (сЮИА) ведущую роль играет активация клеток врожденного иммунитета – макрофагов и нейтрофилов, при этом аутоантитела не выявляются, в связи с чем в настоящее время, сЮИА рассматривается в большей степени, как аутовоспалительное заболевание, нежели как аутоиммунное [4, 61, 117, 124]. Патогенетической основой клинической картины, характерной для сЮИА является гиперпродукция ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [57, 79].

Напротив, патогенез ЮИА без системных проявлений главным образом обусловлен нарушениями в системе приобретенного иммунитета. В частности, при ЮИА описана активация иммунных клеток (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) с гиперсекрецией провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1, -6, -8, -17, фактора некроза опухоли альфа и выработкой аутоантител [5, 41, 67, 89]. Последние играют важную роль в патогенезе олигоартикулярного (антинуклеарный фактор) и полиартикулярного РФ-положительного ЮИА (антитела класса IgM к циклическому цитруллинированному пептиду) [48, 71, 88, 113].

В конечном итоге указанные механизмы приводят к повреждению соединительной ткани, основным клиническим проявлением которого является артрит, сопровождающийся болевым синдромом, припухлостью, деформациями и ограничением движений в суставах, локальным повышением температуры [48]. Известно также, что с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний ассоциированы варианты генов HLA [41, 70, 97]. Так, например, при артрите, ассоциированном с энтезитом, псориатическом артрите и увеите описана связь болезни с носительством HLA B27 [103, 114, 126].

1.2. Роль ФНО α в иммунопатогенезе ЮИА

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) представляет собой важнейший плеiotропный, многофункциональный провоспалительный цитокин из семейства ФНО, который секретируется воспалительными клетками – активированными макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, клеток эндотелия сосудов [39, 83]. ФНО α участвует в развитии инфекционных, острых и хронических воспалительных заболеваний, в том числе и аутоиммунных [17, 72].

Термином «опухоль некротизирующий фактор» впервые был использован для идентификации цитокина, выделенного из сыворотки крови мышей, который в условиях *in vitro* индуцировал геморрагический некроз и уменьшение опухоли [95]. В дальнейшем были выделены два белка: ФНО α (продуцируется преимущественно макрофагами) и ФНО β (лимфоцитами) [20].

ФНО α экспрессируется в виде нерастворимого трансмембранного белка с молекулярной массой 26 кДа, который под действием металлопротеазы – ФНО-конвертирующего фермента – ADAM17/TACE конвертируется в растворимый ФНО α с молекулярной массой 17 кДа, который взаимодействуя с рецептором ФНО1 (55 кДа) и рецептором ФНО2 (75 кДа) опосредует ключевые биологические свойства данного цитокина [51, 102, 123].

Благодаря разнородности и экспрессии на всех известных клетках организма, рецептор ФНО1 (TNFR1) обладает наиболее разнообразными функциями, а функции рецептора ФНО2 (TNFR2) ограничены, вследствие экспрессии, исключительно, на клетках иммунной системы, эндотелиальными и нервными клетками [6, 34, 65].

Активация TNFR1 запускает образование сигнальных комплексов известных, как комплексы I, IIa, IIb и IIc [29, 72, 98]. Комплекс I собирается на плазматической мембране, а сборка комплексов IIa, IIb и IIc происходит в цитоплазме [73].

Взаимодействие ФНО α с TNFR1 на поверхности клетки-мишени, приводит к мобилизации TNFR-ассоциированного белка домена смерти (TRADD). В дальнейшем происходит последовательная активация сигнальных путей: комплекс I, активирует универсальный фактор транскрипции NF- κ B с участием митоген-активируемых протеинкиназ MAPKs и приводит к экспрессии генов иммунного ответа, апоптозу, пролиферации, регуляции клеточного цикла, ангиогенезу [72, 73]. Комплексы IIa и IIb, также известные, как апоптосомы, активируют каспазу-8 и каспазу-3 и вызывают апоптоз [72]. Комплекс IIc, известный, как некросома, активирует псевдокиназу MLKL, играющую важную роль в развитии некроптоза [72, 73].

Активация TNFR2 приводит к мобилизации TNFR-ассоциированного фактора (TRAF), с образованием комплекса I и последующей активацией NF- κ B, MAPKs и семейство протеинкиназы B, выполняя гомеостатическую функцию, регенерацию тканей, пролиферацию и выживание клеток, противовоспалительную функцию [72, 73, 101]. Таким образом, TNFR1 необходим для индукции цитотоксических и провоспалительных реакций ФНО α , которые обеспечиваются за счет NF- κ B регулируемых белков – ИЛ-6, -8, -18, хемокины, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 и 5 липоксигеназы, являющиеся основными медиаторами воспаления [73, 131]. TNFR2, в свою очередь, может в значительной степени опосредовать активацию, миграцию или пролиферацию клеток [72]. Примечательно, что TNF α может индуцировать экспрессию самого себя через активацию NF- κ B [131].

Уровень экспрессии ФНО α во многом определяет баланс защитных и патологических механизмов в организме. В частности, гиперсекреция ФНО α в очаге воспаления, а также его высокая концентрация в периферической крови могут привести к развитию аутоиммунного процесса [72]. Доказано участие ФНО α в патогенезе таких системных заболеваний, как ревматоидный артрит, септический шок, аутоиммунные демиелинизирующие заболевания и воспалительные заболевания кишечника [44, 47, 49]. Высокая концентрация ФНО

на протяжении длительного периода времени может быть причиной хронического течения иммунопатологического процесса, в том числе хронического артрита у детей [72, 74].

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что ФНО, являясь регулятором ряда физиологических процессов в организме и ключевым медиатором иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите у взрослых и ювенильном идиопатическом артрите у детей, стал главной мишенью в фармакотерапии данных заболеваний, что привело к разработке «антицитокиновой» терапии с использованием биологических агентов.

1.3. Терапия ЮИА без системных проявлений

1.3.1. Общие сведения

Все формы ЮИА в отсутствии адекватного лечения неуклонно прогрессируют, приводят к снижению качества жизни и развитию необратимого поражения суставов и до настоящего времени остаются неизлечимыми [35, 55]. Используемый в настоящее время, арсенал лекарственных средств позволяет предупредить прогрессирование болезни и добиться длительной ремиссии, что является главной целью лечения ЮИА [52, 71].

По мере изучения этиологии и механизмов развития заболевания закономерно расширялся и выбор лекарственных препаратов, используемых в лечении ЮИА [96, 115]. В настоящее время метотрексат является препаратом выбора, «золотым стандартом» в терапии ювенильного идиопатического артрита и ревматоидного артрита у взрослых [7, 8, 16, 96]. Эффективность и безопасность метотрексата подтверждена в большом числе научных работ, доказано также, что при лечении метотрексатом сохраняется более длительный эффект и, напротив, токсичность менее выражена в сравнении с другими БМПП (гидроксихлорохин, циклоспорин, лефлуномид) [3, 16, 45, 125]. Однако, у части пациентов на фоне терапии метотрексатом заболевание продолжает либо неуклонно прогрессировать, либо регистрируются стойкие нежелательные явления, что приводит к необходимости метотрексат отменять [43, 129].

Это и послужило стимулом к дальнейшему изучению фармакотерапии ЮИА.

В 1975 году из сыворотки мышей, которым вводили бациллу Кальмета – Герена (БЦЖ) и эндотоксин, был выделен цитокин, фактор некроза опухоли, а определение функции этого вещества послужило основанием для начала работ по созданию его антагониста [44, 72].

Результатом этих работ стала разработка инновационных генно-инженерных биологических препаратов, что позволило существенно улучшить результаты лечения, а именно достичь низкой активности заболевания и длительной ремиссии.

1.3.2. Современные подходы к терапии ЮИА без системных проявлений

За последние 20 лет подходы к терапии больных с ЮИА и объем применяемых лекарственных средств претерпели кардинальные изменения: от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина, глюкокортикостероидов (ГКС) до болезнь-модифицирующих (химически синтезированных) противоревматических и генно-инженерных (биологических) препаратов (ГИБП) [74, 100]. НПВП, ГКС, а также болезнь-модифицирующие противоревматические препараты длительное время являлись базисной лекарственной терапией пациентов с ЮИА [96]. В настоящее время НПВП рекомендовано применять лишь при низкой активности заболевания, однако, монотерапия НПВП более 2-х последовательных месяцев считается нецелесообразной и требует эскалации терапии [2, 96]. Согласно современным международным и национальным клиническим рекомендациям, после верификации диагноза ЮИА, при неэффективности НПВП, высокой и средней активности болезни, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза, проводится инициация иммуносупрессивной терапии метотрексатом [2, 96, 121]. Однако у части пациентов на фоне терапии метотрексатом заболевание продолжает неуклонно прогрессировать, либо развиваются стойкие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного

тракта (тошнота, рвота, повышение активности печеночных ферментов), что вынуждает отменить препарат [43, 129].

Недостатки противоревматической (небиологической) терапии обусловили дальнейшие исследования иммунопатогенеза ЮИА, которые привели к разработке ГИБП, блокирующих работу патогенетически значимых цитокинов [52]. Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, при неэффективности метотрексата в течение трех последовательных месяцев, а также при стойких нежелательных явлениях, связанных с применением этого препарата, рекомендовано рассмотреть вопрос об эскалации терапии в виде назначения генно-инженерного биологического препарата [2, 96]. При ЮИА без системных проявлений биологическими препаратами первой линии являются ингибиторы ФНО α (иФНО α): этанерцепт (растворимый рецептор ФНО α), адалимумаб и голимумаб (моноклональные антитела к ФНО α). При их неэффективности (отсутствие 50%-го улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 3 мес. и недостижение стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace et al. через 6 мес. или развитии стойких нежелательных явлений рекомендованы биологические препараты с иным механизмом действия: тоцилизумаб (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) или абатацепт (растворимая гибридная белковая молекула, блокирующая ко-стимуляцию Т-лимфоцитов). При неэффективности ингибиторов ФНО α , тоцилизумаба и абатацепта, в сочетании с метотрексатом рекомендовано назначение ритуксимаба (химерное моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20) [2, 96].

В настоящее время наиболее часто применяемыми биологическими препаратами при ЮИА без системных проявлений являются ингибиторы ФНО α [2, 71]. В России зарегистрировано пять препаратов этой группы: этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, инфликсимаб, первые три – для применения у детей с ЮИА.

Этанерцепт – первый биологический препарат, состоит из двух идентичных цепей рекомбинантного человеческого рецептора ФНО. Препарат эффективно

связывает ФНО α и ФНО β , подавляя их активность [85]. Этанерцепт не способен нейтрализовать ФНО α , связанный с рецептором, в отличие от моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб), и обладает наиболее низкой иммуногенностью среди препаратов этого класса [50]. Для лечения больных ЮИА этанерцепт был впервые одобрен в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, в 2000 г. – в Европе [26]. В России по этому показанию у детей с 4-летнего возраста этанерцепт был зарегистрирован в 2009 г., у детей старше 2 лет – в 2012 г. При неэффективности монотерапии возможно проведение комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом [21].

Адалимумаб – полностью гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 к ФНО α , которое связывает и нейтрализует растворимые и трансмембранные формы ФНО α , препятствуя, таким образом, взаимодействию ФНО α с рецепторами p55 и p75 и развитию цитокин-индуцированного воспаления [50]. В 2008 г. адалимумаб был одобрен в США для использования у пациентов с ЮИА с 4-летнего возраста, в странах Европейского союза – с 13 лет. В 2010 г. для лечения ЮИА адалимумаб был одобрен в России с возраста 13 лет, с 2013 г. – с 4 лет, с 2015 г. – с 2 лет. В 2016 г. в США адалимумаб зарегистрирован для лечения неинфекционных увеитов [82].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело IgG1, состоящее из человеческого Fc-фрагмента и мышиного Fab-фрагмента. Препарат блокирует эффекты эндогенного ФНО α , связываясь с растворимыми и трансмембранными формами цитокина, а также вызывая лизис ФНО-продуцирующих клеток [50]. В США инфликсимаб впервые был использован в педиатрической практике в 1998 г., в Европе – в 2004 г. [76]. В России инфликсимаб зарегистрирован с 2004 г. для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориазического артрита, псориаза у взрослых, болезни Крона у взрослых и детей, язвенного колита у детей [76, 128]. После регистрации в России других ингибиторов ФНО α , имеющих официальные показания к применению при ЮИА, число назначений инфликсимаба при ЮИА резко снизилось [24, 30, 66].

Голимумаб и цертолизумаб пегол являются относительно новыми препаратами для антицитокиновой терапии больных с ЮИА. Голимумаб, как и адалимумаб, является полностью человеческим моноклональным антителом к ФНО α [50]. Цертолизумаб пегол нейтрализует ФНО α посредством Fab-фрагментов антител, связанных с полиэтиленгликолем, необходимым для замедления выведения цертолизумаба из организма [67].

1.3.3. Цель терапии с ЮИА без системных проявлений

Целью лечения больных ЮИА является подавление воспалительного процесса, купирование болевого синдрома, повышение качества жизни, достижение стадии неактивного заболевания и длительной ремиссии [96].

C.Wallace et al. в 2004 г. были предложены критерии стадии неактивного заболевания: отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанных с ЮИА; отсутствие активного увеита; скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка (СРБ) в пределах референсных значений; отсутствие активности болезни по общей оценке, врача (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)). Кроме того, были определены критерии клинической ремиссии – медикаментозной (неактивное заболевание на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес. подряд) и немедикаментозной (неактивное заболевание в течение 12 мес. подряд без противоревматических препаратов) [127].

В 2018 г. Ravelli et al. [107] предложили подход «Treating to Target» («лечение до цели») с ранним назначением терапии и ее эскалацией при недостижении через 3 мес. непрерывного лечения 50%-го улучшения по критериям АКРпеди, низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 мес. от начала терапии [2, 53, 96]. При достижении клинической ремиссии ЮИА целесообразно начать обсуждение вопроса о деэскалации терапии [60]. Однако в настоящее время нет консенсуса по тактике отмены ГИБП и, в частности, ингибиторов ФНО α [110].

1.4. Тактика отмены ингибиторов ФНО α при достижении ремиссии ЮИА

Безопасность ГИБП неоднократно изучали в международных и отечественных исследованиях. В частности, показано, что биологическая терапия сопряжена с риском развития отдаленных нежелательных явлений (подверженность частым инфекционным заболеваниям, риск развития туберкулезной инфекции, онкологических заболеваний по причине длительной иммуносупрессии) [36, 99, 105, 106].

Кроме того, длительное применение биологических препаратов с целью поддержания ремиссии ЮИА сопряжено со значительным экономическим бременем для семьи и системы здравоохранения [14, 80, 90, 120]. Значимо также и неэкономическое бремя терапии ЮИА, т.н. «скрытые расходы» – психологическое бремя частых инъекций и «пожизненной» лекарственной терапии [54, 68, 120].

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость рассмотрения вопроса отмены биологической терапии после достижения низкой активности заболевания и длительной ремиссии.

Клинические подходы к определению тактики отмены ГИБП существенно отличаются в разных странах [60]. Наиболее часто прибегают к одномоментной отмене, снижению дозы препарата или увеличению интервала между введениями с сохранением «безбиологической ремиссии» [91]. Последствия отмены ингибиторов ФНО α при достижении ремиссии ЮИА изучались в ряде исследований, большинство которых были наблюдательными, ретроспективными и невысокого методологического качества [60].

Систематический обзор (2019), в котором были проанализированы результаты 30 исследований отмены противоревматической терапии, показал их неоднородность по дизайну, демографическим характеристикам выборки, ее размеру, подходам к отмене ингибиторов ФНО α и оценке полученных результатов [60].

1.4.1. Результаты отмены ингибиторов ФНО α

К.Minden et al. (2019) изучали вероятность достижения у больных ЮИА (n=701, средний возраст $9,1 \pm 3,7$ года) безлекарственной ремиссии во взрослом возрасте в зависимости от времени с момента появления первых симптомов ЮИА до инициации ГИБП (≤ 2 , 2–5 и >5 лет). К моменту последнего визита средняя продолжительность заболевания составила 14,3 года. Безлекарственная ремиссия была достигнута у 11,7% пациентов, низкая активность заболевания на фоне терапии сохранялась у 40% больных. Через 10 лет наблюдения в группах инициации ГИБП ≤ 2 (n=108), 2–5 (n=199) и >5 лет (n=259) с момента появления первых симптомов ЮИА безлекарственная ремиссия была достигнута у 18,5; 10,1 и 4,9% больных, соответственно. Кроме того, в 1-й группе зафиксирована более низкая оценка активности заболевания (сJADAS10=4,9), общего самочувствия (по ВАШ оценка 0 баллов была у 18,2%) и функционального статуса (по опроснику CHAQ оценка 0 баллов была у 59,2%) по сравнению с таковыми во 2-й (сJADAS10=4,7; ВАШ=0 у 18,2%; CHAQ=0 у 57,7%) и 3-й группах (сJADAS10=7,1; ВАШ=0 у 8,4%; CHAQ=0 у 43,7%). Однако оценки были статистически незначимыми ($p>0,05$) [91]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранняя инициация ГИБП связана с более благоприятными отдаленными результатами, с возможностью достижения безлекарственной ремиссии у большей доли больных, а также подтверждают концепцию терапевтического «окна возможностей» для больных ЮИА [91].

A.Aquilani et al. (2018) опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования пациентов с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантами ЮИА (n = 110), которым отменили лечение ингибитором ФНО α этанерцептом в связи с достижением стадии неактивного заболевания (согласно критериям ремиссии С.Wallace) и сохранением ремиссии в течение как минимум 6 мес. Оценивали частоту обострений ЮИА в течение 12 мес. после отмены ГИБП и возможные предикторы обострения. У 75% больных этанерцепт был отменен одномоментно, в остальных случаях – постепенно, путем снижения дозы или уменьшения частоты введения. Средняя длительность заболевания на момент

назначения этанерцепта составила 9,1 мес., средняя продолжительность терапии этанерцептом – 22 мес. В течение 12 мес. после отмены этанерцепта обострение артрита зарегистрировано у 60% пациентов (у 7 – с обострением сопутствующего увеита). Средняя продолжительность ремиссии без этанерцепта составила 4,3 мес. С более высоким риском обострения заболевания были связаны мужской пол пациента, наличие положительного теста на антинуклеарный фактор и высокая концентрация СРБ до назначения этанерцепта [23].

D.J. Lovell et al. (2018) представили результаты многоцентрового проспективного когортного исследования результатов отмены ингибиторов ФНО α у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА. Первая фаза исследования длилась 6 мес. и включала наблюдение за 137 пациентами с клинически неактивным заболеванием, получавшими ингибиторы ФНО α (42% принимали метотрексат). При сохранении неактивной стадии заболевания в течение первых 6 мес. исследования ингибиторы ФНО α отменяли одномоментно и включали пациентов (n=106) во вторую фазу исследования, во время которой небиологическая противоревматическая терапия оставалась без изменений. В течение 8 мес. после отмены ГИБП обострение ЮИА развилось у 37% пациентов; среднее время до обострения составило 212 ± 10 суток. Предикторами обострения заболевания были большая продолжительность заболевания на момент включения в исследование, дебют заболевания в раннем возрасте, более длительный период от верификации диагноза до достижения стадии неактивного заболевания, а также меньшая длительность стадии неактивной болезни до момента отмены ингибиторов ФНО α [86].

G.Simonini et al. (2018) опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования длительности ремиссии после отмены биологических препаратов (в 64% – этанерцепта) у пациентов с ЮИА (n = 135) с сохранявшейся в течение 6 мес. ремиссией заболевания. Метотрексат получали 68% больных. Обострение ЮИА в среднем через 6 мес. после отмены ГИБП (диапазон 3–109 мес.) развилось у 76% больных. Из них 34% больных успешно возобновили прием того же ГИБП, 19% были «переключены» на другой биологический препарат, 4%

возобновили терапию метотрексатом, у 12% было проведено внутрисуставное введение ГКС, в 2% случаях был назначен другой противоревматический препарат. Через 12 мес. после отмены ГИБП ремиссия заболевания сохранялась у 42/135 (31%) больных. В среднем длительность ремиссии после отмены биологической терапии составила 53 мес. (диапазон 12–109 мес.). Более высокая вероятность сохранения безбиологической ремиссии заболевания была у пациентов с длительностью терапии ГИБП более 2 лет от момента достижения ремиссии и у больных системным ЮИА. У пациентов с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮИА с длительностью биологической терапии менее 2 лет с момента достижения ремиссии риск обострения заболевания после отмены биологических препаратов был выше, чем при более длительной терапии ингибиторами ФНО α [111].

Y.Su et al. (2017) провели ретроспективное когортное исследование, в котором изучали результаты терапии у 58 пациентов с ЮИА, резистентных к метотрексату и получавших этанерцепт в качестве первой линии биологической терапии. Достигли ремиссии заболевания 30 (52%) больных, из них обострение развилось у 17 (57%). У 10 из 13 пациентов без обострения этанерцепт был успешно отменен и на момент последнего визита безбиологическая ремиссия сохранялась в среднем в течение 26 мес. С обострением ЮИА ассоциировали большие периоды времени от момента инициации этанерцепта до достижения ремиссии ($14,9 \pm 6,9$ мес. в сравнении с $8 \pm 1,2$ мес. у больных без обострения заболевания; $p < 0,001$) и стадии неактивного заболевания ($8,9 \pm 6,9$ мес. и $2,0 \pm 1,2$ мес., соответственно; $p < 0,001$). Отсроченная ремиссия была фактором риска обострения заболевания [116].

Y.Cai et al. (2013) опубликовали результаты открытого клинического исследования, в котором оценивали возможность сохранения длительной ремиссии ЮИА без системных проявлений у 31 пациента на фоне ступенчатого снижения дозы этанерцепта на 50% (с 0,4 мг/кг/нед. в течение 12 мес. до 0,4 мг/кг/мес. в течение 12 мес.). В течение первых 12 мес. обострение ЮИА зарегистрировано у 4 (13%) пациентов, в последующий год случаев обострения

заболевания не было. При анализе факторов, потенциально связанных с обострением заболевания, не выявлено ассоциации обострения ЮИА с полом больных, возрастом дебюта и длительностью заболевания, вариантом ЮИА, использованием болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, HLA B27, эрозиями суставов (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) и длительностью приема этанерцепта [31].

К.Baszis et al. (2011) опубликовали результаты 12-летнего ретроспективного когортного исследования возможности сохранения клинической ремиссии и сроков развития обострения ЮИА после отмены ингибиторов ФНО α у 136 больных. Анализ данных показал, что в течение первых 3 мес. после отмены ингибиторов ФНО α обострение заболевания было зарегистрировано у 25% больных, еще у 25% пациентов обострение развилось к 6 мес. наблюдения. Стойкая безлекарственная ремиссия в течение 12 мес. после отмены противоревматических препаратов сохранялась у 32% детей. Средняя продолжительность ремиссии составила 4,2 мес. (диапазон 0,2–42 мес.). В целом за период наблюдения было зарегистрировано 100 эпизодов обострения, 60% – на фоне отмены всей противоревматической терапии, в остальных случаях – на фоне продолжения терапии метотрексатом. Из 36 пациентов с сохранявшейся клинической ремиссией 42% больных продолжали прием метотрексата, у остальных была зафиксирована безлекарственная ремиссия [27].

1.4.2. Отмена противоревматической терапии

Рекомендации по ведению пациентов с ЮИА без системных проявлений при недостаточной эффективности монотерапии болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами предусматривают инициацию терапии ГИБП [2, 96]. Эффективность такой комбинированной терапии не вызывает сомнений [21].

Однако следует учитывать сопряжённый с таким лечением риск развития нежелательных явлений, тяжелых инфекционных осложнений и злокачественных новообразований [92, 99, 112]. В этой связи актуальным является определение

безопасного способа отмены не только ГИБП, но и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов при достижении стадии неактивного заболевания. При этом необходимо учитывать не только время и метод отмены терапии, но также выбор препарата, который будет отменен в первую очередь.

P. Hissink Muller et al. провели рандомизированное многоцентровое исследование оптимальной схемы лечения больных ЮИА без системных проявлений для достижения безлекарственной ремиссии заболевания. В исследование были включены 94 пациента с длительностью болезни менее 18 мес., рандомизированные на группы: 1) монотерапия метотрексатом или сульфасалазином, 2) комбинированная терапия метотрексатом и преднизолоном в течение 6 нед., 3) комбинированная терапия метотрексатом и этанерцептом. Период наблюдения составил 24 мес. По завершению этого периода стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 61, 63 и 61% пациентов, соответственно. В последующем при сохранении стадии неактивной болезни в течение 3 мес. в случае олигоартикулярного ЮИА и 6 мес. – полиартикулярного ЮИА дозу противоревматических препаратов снижали в течение 1–2 мес. с последующей полной отменой. Все болезнь-модифицирующие противоревматические препараты удалось отменить у 45, 31 и 38% пациентов в указанных группах. Медиана длительности стадии неактивной болезни после отмены терапии в группах не различалась и составила 18 мес. (IQR 15; 21 мес.) [64].

J.Guzman et al. (2016) изучили исходы у 1146 пациентов с различными формами ЮИА (регистр ReACCh-Out) в среднем в течение 24 мес. после достижения стадии неактивного заболевания. В первые 12 мес. после отмены противоревматической терапии обострение заболевания развилось у 31,7% больных (95% ДИ: 28–36%), тяжелое обострение, требующее усиления терапии, – у 25% (95% ДИ: 21–29%). С более высоким риском обострения ЮИА были ассоциированы оценка по ВАШ >30 мм, максимальное число суставов с активным артритом >4, серопозитивный полиартикулярный ЮИА и положительный тест на антинуклеарный фактор [59].

C.Y. Chang et al. (2015) в ретроспективном когортном исследовании изучали влияние способа отмены противоревматической терапии на течение ЮИА у 355 пациентов с полиартикулярным вариантом заболевания и энтезит-ассоциированным артритом. Результаты отмены терапии были изучены в 4 группах: 1) ингибитор ФНО α в комбинации с метотрексатом с первоначальной отменой метотрексата, 2) ингибитор ФНО α в комбинации с метотрексатом с первоначальной отменой ГИБП, 3) монотерапия метотрексатом, 4) монотерапия ингибитором ФНО α . В среднем через 15,4 мес. у 64% пациентов была зарегистрирована стадия неактивного заболевания, что позволило отменить один препарат, у 36% больных продолжено наблюдение без лекарственной терапии, из них 47% детей ранее получали ингибитор ФНО α . В течении 6 и 12 мес. обострение заболевания было зарегистрировано у 39 и 63% пациентов. В среднем через 6 мес. у 63% больных повторно была достигнута стадия неактивного заболевания, из них у 73% – в ответ на первоначальную терапию, в остальных случаях потребовалась коррекция терапии. При первоначальной отмене ингибитора ФНО α ремиссия заболевания через 6 и 12 мес. сохранялась у 53 и 22% больных, соответственно. В группе, где первым был отменен метотрексат, ремиссия заболевания через 6 и 12 мес. зарегистрирована у 84 и 81% пациентов. Однако после отмены всей противоревматической терапии у пациентов, которым первым был отменен метотрексат, обострение развилось раньше. После отмены ингибитора ФНО α обострение заболевания было зарегистрировано у 48 и 76% через 6 и 12 мес. Длительность ремиссии после отмены терапии была дольше в группе пациентов, получавших монотерапию метотрексатом. Результаты проведенного исследования показывают, что частота обострений у пациентов с ЮИА без системных проявлений остается высокой, несмотря на различную последовательность отмены метотрексата и ингибиторов ФНО α . Отмена ингибиторов ФНО α в случае комбинированного применения с метотрексатом ассоциирована с более высоким риском обострения ЮИА в сравнении с первоначальной отменой метотрексата [33].

1.4.3. Отмена противоревматической терапии при увеите, ассоциированном с ЮИА

Увеит, ассоциированный с ЮИА, является одним из наиболее значимых факторов риска инвалидизации пациентов с ЮИА без системных проявлений [62, 63]. Частота обострений увеита после отмены биологической терапии колеблется от 43 до 100%, при этом подавляющее большинство обострений происходит в течение первых 12 мес. после отмены [18, 84, 109].

G.Simonini et al. (2018) провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование, в котором изучали клинические предикторы рецидива аутоиммунного увеита после отмены терапии (метотрексат, адалимумаб, инфликсимаб) у 63 больных с ЮИА и у 24 – хроническим идиопатическим увеитом. Медиана длительности лекарственной ремиссии составила 12 мес. (диапазон 6–59 мес.). После отмены терапии 26/87 (30%) пациентов находились в ремиссии в среднем 28 мес. Через 49 мес. наблюдения 15/24 (62%) пациентов с идиопатическим хроническим увеитом и 11/63 (17%) пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, все еще находились в ремиссии. У остальных больных было зарегистрировано по крайней мере 1 обострение увеита. Таким образом, было показано, что вероятность более длительной ремиссии выше у пациентов с хроническим идиопатическим увеитом. Также установлено, что риск развития обострения выше у пациентов с относительно медленным достижением стадии неактивного заболевания (>6 мес.) и при положительном тесте на антинуклеарный фактор. Пол больных, острота зрения, метод лечения, использование болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, наличие или отсутствие сопутствующего местного лечения, длительность терапии более 24 мес. и длительность ремиссии более 12 мес. с развитием рецидива увеита не ассоциировали. Однако при стратификации всей когорты по времени достижения стадии неактивного заболевания на фоне терапии было показано, что более высокая вероятность обострения после отмены терапии отмечена у пациентов, достигших стадии неактивного заболевания более чем через 6 мес. после инициации лечения: так, у 34 из 39 пациентов из этой группы через 49 мес.

наблюдения было зарегистрировано обострение заболевания. Вероятность сохранения безлекарственной ремиссии была выше у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , по сравнению с пациентами, лечившихся метотрексатом [111].

M.A. Lerman et al. (2015) опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, в котором изучали риск обострения увеита во время и после завершения терапии ингибиторами ФНО α . После достижения ремиссии две трети (68%) пациентов получали ингибиторы ФНО α более 12 мес., одна треть – более 24 мес. Из 50 пациентов, у которых удалось достичь ремиссии увеита на фоне терапии ингибиторами ФНО α , биологический препарат был отменен у 19 (38%) пациентов. Средняя продолжительность периода от достижения ремиссии до отмены биологического препарата составила 1,7 года, а средняя длительность лечения – 2,3 года. Обострение увеита в течение первых 9 мес. после отмены ингибиторов ФНО α зарегистрировано у 64% пациентов [84].

N.R.Acharya et L. (2019) провели ретроспективное когортное исследование результатов лечения увеита, ассоциированного с ЮИА, и частоты обострений после отмены иммуноподавляющей терапии (ГКС, ингибиторы ФНО α и иммунодепрессанты). Развитие ремиссии заболевания послужило основанием для отмены терапии у 14 пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, 11 пациентам лечение было прекращено по другим причинам. Обострение увеита было зарегистрировано в среднем через 2,8 мес. после отмены ГКС и через 16,7 мес. после отмены ингибиторов ФНО α [18].

U.S. Saboo et al. (2013) провели ретроспективное когортное исследование предикторов обострения увеита у 30 пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, у которых удалось достичь стойкой ремиссии на фоне иммуноподавляющей терапии. Рецидив увеита зафиксирован у 13 (43%) больных. С более высоким риском развития рецидива увеита ассоциировали возраст начала иммуносупрессивной терапии ЮИА (медиана возраста 7 и 13 лет в группах с ремиссией и обострением) и время от дебюта заболевания до инициации терапии

(медиана 12 и 72 мес., соответственно) [109]. Последнее является эмпирическим обоснованием концепции терапевтического «окна возможностей» при ЮИА [96].

1.5. Предикторы обострения ЮИА после отмены противоревматической терапии

При изучении предикторов обострения ЮИА после отмены ГИБП на фоне лекарственной ремиссии по данным разных авторов была выявлена ассоциация более высокого риска обострения у пациентов с полиартикулярным вариантом болезни, положительными результатами теста на ревматоидный и антинуклеарный факторы, сопутствующий увеит, высокой концентрацией белка S-100 (кальпротектин) в сыворотке крови [22, 33, 88]. С риском развития обострения ЮИА было ассоциировано выявление субклинического синовита по данным МРТ и УЗИ суставов [56, 87].

В исследовании D.J.Lovell et al. (2018) предикторами обострения заболевания были большая длительность заболевания на момент включения в исследование, дебют заболевания в раннем возрасте, более продолжительный период от верификации диагноза до достижения стадии неактивного заболевания, а также меньшая длительность стадии неактивной болезни до момента отмены ингибиторов ФНО α [86].

По результатам исследования проведенного G.Simonini et al. предикторами успешной отмены биологических препаратов были длительность биологической терапии более двух лет и системный вариант ЮИА. У пациентов с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮИА с длительностью биологической терапии менее двух лет риск обострения заболевания после отмены биологических препаратов был выше [110].

Согласно исследованию, проведенному Y.Su et al. (2017), обострение ЮИА ассоциировано с длительным периодом от момента инициации этанерцепта до достижения ремиссии ($14,9 \pm 6,9$ мес. в сравнении с $8 \pm 1,2$ мес. у больных без обострения заболевания; $p < 0,001$) и стадии неактивного заболевания ($8,9 \pm 6,9$ мес. и $2,0 \pm 1,2$ мес., соответственно; $p < 0,001$) [116].

Y.Cai et al. провели анализ потенциальных факторов обострения ЮИА, согласно которому связь обострения ЮИА с полом пациентов, возрастом дебюта, длительностью заболевания, вариантом ЮИА, использованием болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, наличием HLA B27, эрозией суставов (по данным МРТ) и длительностью приема этанерцепта выявлена не была [31].

Таким образом, по данным различных исследований, предикторами обострения ЮИА после отмены ГИБП на фоне лекарственной ремиссии являются полиартикулярный вариант болезни, положительные результаты теста на ревматоидный и антинуклеарный факторы, наличие увеита в анамнезе, высокая концентрация белка S-100 (кальпротектин) в сыворотке крови [22, 33, 75, 88]. Показатели ультразвукового исследования (УЗИ) суставов в качестве потенциальных предикторов обострения противоречивы. Так, в двух небольших исследованиях не обнаружено связи между изменениями суставов по данным УЗИ у больных ЮИА в стадии неактивной болезни и риском обострения ЮИА после отмены ГИБП [93, 132]. Напротив, в других исследованиях было показано, что риск обострения ЮИА выше у пациентов с воспалительными изменениями суставов по данным УЗИ в периоде клинической ремиссии [56, 87]. В частности, с высоким риском обострения ЮИА был связан такой признак, как субклинический синовит. Предсказательная ценность этого показателя подтверждена и при анализе результатов МРТ суставов [58, 94].

1.6. Заключение

В течение 12 мес. после ослабления или прекращения терапии ГИБП обострение заболевания развивается у большинства пациентов с ЮИА без системных проявлений. Постепенный уход от терапии путем снижения дозы или увеличения интервалов между введениями позволяет добиться лучшего результата в сравнении с одномоментной отменой терапии, что свидетельствует о существовании минимальной эффективной терапевтической дозы биологических препаратов. Некоторые клинические данные, значения лабораторных маркеров

воспаления и результаты инструментального исследования (УЗИ и МРТ суставов) могут быть полезными для прогнозирования исходов безлекарственной ремиссии. Наличие синовита по данным УЗИ/МРТ следует принимать во внимание при решении вопроса об ослаблении терапии, хотя следует учитывать, что предсказательная ценность таких данных остается недостаточно изученной. Согласно рекомендациям EULAR и АКР для успешной отмены терапии длительность медикаментозной ремиссии должна составлять не менее 6 мес. При деэскалации терапии в первую очередь рекомендовано отменять ГКС, затем биологические препараты и в последнюю очередь – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты.

Однако, в настоящее время нет консенсуса о том, когда и как следует отменять терапию при достижении стойкой ремиссии ЮИА без системных проявлений. Анализируя имеющийся на сегодняшний день опыт, можно предположить, что более благоприятные исходы в результате отмены ГИБП можно ожидать у пациентов, которым проводилась терапия более 2 лет, а медикаментозная ремиссия длилась как минимум 6 мес.

За последние десятилетия произошли значимые изменения в подходах к терапии больных ЮИА. Благодаря использованию болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов в качестве первой линии терапии, а также более широкое использование ГИБП привели к тому, что длительная ремиссия, отсутствие осложнений заболевания, высокое качество жизни стали достижимыми целями в терапии.

Этим прогрессом в тактике ведения детей с ЮИА продиктована необходимость разработки алгоритма отмены противоревматической терапии, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов, и выявления предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии [121].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева).

Проведено когортное ретроспективное и проспективное простое рандомизированное исследование.

В ходе ретроспективной части исследования проведен анализ медицинской документации 137 пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях ремиссии заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО α \geq 24 мес., госпитализированных в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2004 г. по август 2018 г. Отслеживание исходов (целевых показателей исследования) завершено в ноябре 2022 г. На основании данных, изложенных в медицинской документации, проведено отслеживание исходов через каждые 6 месяцев после отмены иФНО α до момента обострения заболевания или наступления совершеннолетия пациента. Оценка исходов терапии в данных временных точках предусмотрена стандартами оказания медицинской помощи в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Максимальная длительность наблюдения составила 118 месяцев.

В ходе проспективной части исследования 76 пациентам, госпитализированным в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с сентября 2021 г. с установленным диагнозом ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений, в условиях ремиссии заболевания на фоне терапии этанерцептом или адалимумабом более 24 последовательных месяцев была проведена отмена терапии ингибиторами ФНО α . Перед отменой ингибиторов ФНО α всем пациентам проведено исследование маркеров субклинической активности заболевания (концентрация белка S-100 и вЧСРБ в сыворотке крови, УЗИ и МРТ

суставов, вовлеченных в патологический процесс). Мониторинг активности болезни после отмены ГИБП проводился на сроках 3, 6, 9, 12 и 18 мес. Отслеживание исходов (целевых показателей исследования) завершено в ноябре 2022 г.

2.2. Критерии соответствия

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование

- пациенты в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом ЮИА без системных проявлений согласно критериям ILAR [100];
- длительность ремиссии заболевания ≥ 24 месяцев;
- терапия этанерцептом или адалимумабом (согласно клиническим рекомендациями) в течение всего периода ремиссии заболевания (≥ 24 мес.) [2].

2.2.2. 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.

2.3. Участники исследования

Исследование проводилось на основании анализа историй болезни пациентов в возрасте до 18 лет с ЮИА без системных проявлений, наблюдавшихся в ревматологическом отделении Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва; до 30 ноября 2016 года – Национальный центр здоровья детей, затем – до 12 июля 2017 года – Национальный научно-практический центр здоровья детей) в период с декабря 2012 года по ноябрь 2022 года.

В общую когорту включены данные 213 историй болезни пациентов, которым проводилось лечение ингибиторами ФНО α (этанерцептом, n=162, адалимумабом, n= 51) и их последующая отмена.

В ретроспективную когорту – данные 137 историй болезни (этанерцепт, n=95, адалимумаб, n= 42).

В проспективную когорту – данные 76 историй болезни (этанерцепт, n=67, адалимумаб, n=9).

2.4. Схемы применения и отмены исследуемого ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (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). Терапия ингибиторами ФНО α была инициирована в соответствии с национальными Клиническими Рекомендациями по ведению пациентов с ЮИА без системных проявлений в рамках оказания им высокотехнологичной медицинской помощи [2].

В ретроспективной части исследования всем пациентам проводилась одномоментная отмена ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

В проспективной части методом конвертов пациенты были рандомизированы на три группы: в I-ой группе иФНО α (этанерцепт/адалимумаб) были отменены одномоментно; в 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 .

2.5. Анализируемые показатели

1. Демографические характеристики пациентов: пол, возраст дебюта заболевания, длительность болезни до инициации терапии ФНО α (этанерцептом/адалимумабом), длительность болезни и ремиссии на момент отмены иФНО α , анализ анамнеза жизни.
2. Лекарственный анамнез пациентов: предшествующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, ГКС, традиционными болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, «биологический» анамнез (число, длительность и сроки назначения ранее использовавшихся ГИБП).
3. Показатели активности болезни в дебюте заболевания, на момент инициации и отмены иФНО α , на момент обострения заболевания:
 - Клинические: характеристики суставного синдрома (длительность утренней скованности, число суставов с болевым синдромом; число суставов с ограничением движений; число припухших суставов; число суставов с активным артритом: наличие выпота и/или ограничение движений и боль), указание на наличие увеита, ассоциированного с ЮИА.
 - Лабораторные: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, нормальные значения менее 20 мм/ч); концентрация С-реактивного белка сыворотки крови (нормальные значения менее 5 мг/л); концентрация высокочувствительного СРБ (нормальные значения менее 5 мг/л); концентрация S-100 белка (нормальные значения менее 2,9 мкг/л); наличие или отсутствие HLA B27 и антинуклеарного фактора.
 - Инструментальные: магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование суставов, вовлеченных в патологический процесс на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

4. Специализированные показатели активности заболевания, согласно шкалам и опросникам, применяемым в ревматологии в каждый контрольный момент времени:

- активность ЮИА по индексу JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) [38];
- оценка активности болезни, по мнению врача по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ врача), где 0 – минимальная активность болезни, 100 мм – максимальная активность. Лечащий врач отмечает на 100 мм шкале точку, соответствующую состоянию пациента, и измеряет расстояние от 0 до отметки в мм [108];
- оценка состояния здоровья, по мнению пациента/родителя по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ пациента), где 0 – очень хорошее состояние, 100 мм – очень плохое состояние. Родитель/пациент отмечает на 100 мм шкале точку, соответствующую состоянию пациента, и измеряет расстояние от 0 до точки в мм;
- индекс функциональной недостаточности по родительской версии опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (далее, CHAQ). Родителю пациента необходимо ответить на 30 вопросов, состоящих из 2 частей: оценка функционального статуса и уровня боли/дискомфорта у пациента. Производится оценка по 8 категориям: одевание, подъем, еда, ходьба, гигиена, дотягивание, сила сжатия, активность. Оцениваются трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос возможно 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить» [108].

При определении индекса функциональной недостаточности в каждой категории выбирается тот вариант ответа, который соответствует большему

баллу. Если для выполнения перечисленных действий требуются приспособления или помощь посторонних лиц, то к максимальному баллу по шкале категории добавляется 1 балл, но сумма не должна превышать 3 балла. Таким образом, по каждой категории получается значение от 0 до 3 баллов. Вычисляется среднее арифметическое значение по 8 шкалам.

Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – 0, максимальное – 3. Значение индекса функциональной недостаточности:

- 1) 0 – отсутствие функциональных нарушений
- 2) 0-0,13 – минимальные функциональные нарушения
- 3) 0,14-0,63 – минимальные и умеренные функциональные нарушения
- 4) 0,64-1,6 – умеренные функциональные нарушения
- 5) $\geq 1,6$ – выраженная функциональная недостаточность.

2.6. Анализ результатов отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Результаты отмены ингибиторов ФНО 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 ингибитором ФНО α .

Частота и длительность безбиологической ремиссии

Безбиологическая ремиссия определялась, как ремиссия заболевания, сохраняющаяся после отмены генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепта/адалимумаба).

Для каждого визита пациента оценивалось наличие/отсутствие стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям С. Wallace и JADAS71 [35, 127].

Стадию неактивной болезни по критериям ремиссии С.Wallace устанавливали при:

- отсутствию активного суставного синдрома;
- отсутствию системных проявлений ЮИА;
- отсутствию активного увеита;
- при нормальных значениях СОЭ (<20 мм/ч) и СРБ (<5 мг/л);
- отсутствию активности болезни, по мнению врача по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале);
- при продолжительности утренней скованности менее 15 минут.

Лекарственная ремиссия фиксировалась при сохранении стадии неактивной болезни в течение 6 последовательных месяцев на фоне терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом).

Индекс активности болезни рассчитывался в 71 суставе (Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS71) как сумма:

- числа суставов с активным артритом;
- ВАШ врача (см, где 0 – минимальная активность, 10 см – максимальная активность, см приравнивали баллам);
- ВАШ пациента (см, где 0 – очень хорошее состояние, 10 см – очень плохое состояние, см приравнивали баллам);
- показателя скорости оседания эритроцитов по шкале от 0 до 10: нормализованное значение СОЭ рассчитывали по формуле – $(\text{СОЭ}-20)/10$; значение менее 20 мм/ч оценивали как 0, а более 120 мм/ч – 10.

Стадии неактивной болезни соответствовал индекс JADAS71 <1 балла. Максимальное значение индекса JADAS71 составляет 101 балл.

Анализируемые показатели оценивались в ретроспективной, проспективной и общей когортах пациентов.

В рамках ретроспективной части исследования оценка проводилась на момент отмены ингибиторов ФНО α , далее через каждые 6 месяцев до момента завершения отслеживания исходов терапии; в рамках проспективной части – по

временным точкам на момент отмены, далее 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев 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.

Характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Для оценки характера обострения ЮИА после отмены иФНО α учитывали пациентов с соответствующими клиническими проявлениями болезни на момент госпитализации в назначенные временные точки.

Характеристики обострения устанавливали согласно данным электронных историй болезни.

Верифицировали:

- обострение с объемом поражения (суставной синдром, увеит), аналогичным до инициации терапии ингибиторами ФНО α ;
- обострение с распространением патологического процесса – на ранее непораженные суставы (процент пациентов);
- обострение увеита от общего числа пациентов с увеитом в анамнезе;
- развитие новых случаев увеита (процент пациентов).

Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом)

Оценивались:

- процент пациентов, у которых после обострения ЮИА повторное назначение того же ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) обеспечило достижение $\geq 50\%$ улучшения по педиатрическим критериям АКР через 3 мес. и стадии неактивной болезни – через 6 мес. от начала терапии;

- процент пациентов с недостижением $\geq 50\%$ улучшения по педиатрическим критериям АКР через 3 мес. и стадии неактивной болезни – через 6 мес. от начала терапии; с переключением на ГИБП с новым механизмом действия или селективные иммунодепрессанты.

Для оценки эффекта по критериям АКРпеди использовались следующие показатели: число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции, СОЭ или сывороточная концентрация СРБ, глобальная оценка активности болезни врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по 100 мм визуальной аналоговой шкале ВАШ (баллы), функциональная способность по опроснику СНАQ. Показатели АКРпеди 30, 50, 70 и 90 определялись как улучшение, соответственно, на 30, 50, 70 или 90% по сравнению с исходным значением не менее чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30 % не более, чем 1 показателя.

2.7. Потенциальные предикторы сохранения безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений

На основании анализа данных мировой литературы были выбраны вероятные предикторы сохранения безбиологической ремиссии при ЮИА без системных проявлений. В числе переменных, предположительно ассоциированных с сохранением безбиологической ремиссии, изучали:

1. Клини-демографические характеристики: пол, возраст дебюта заболевания, длительность болезни до инициации терапии, длительность болезни и ремиссии на момент отмены ГИБП.
2. Вариант ЮИА по классификации ILAR [100].

Олигоартикулярный вариант – артрит с поражением от одного до четырех суставов в течение первых шести месяцев болезни. При сохранении поражения четырех и менее суставов в течение всей болезни устанавливают персистирующий субвариант, при увеличении числа пораженных суставов после

шести месяцев болезни – распространившийся субвариант. Критерии исключения:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- артрит, ассоциированный с HLA B27, у мальчиков старше 6 лет;
- анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой линии родства;
- наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;
- системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Полиартикулярный вариант (РФ-негативный) – артрит с поражением пяти или более суставов в течение первых шести месяцев болезни, отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови. Критерии исключения:

- псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- артрит, ассоциированный с HLA B27, у мальчиков старше 6 лет;
- анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой линии родства;
- наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;
- системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

Энтезит-ассоциированный артрит – артрит и энтезит или артрит, или энтезит в сочетании, по меньшей мере, с двумя из следующих признаков:

- наличие или данные анамнеза о болезненности илеосакральных сочленений и (или) воспалительной боли в спине;
- наличие HLA B27;
- начало артрита у мальчика в возрасте старше 6 лет;

- острый передний увеит;
- наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства (родители, сибсы).

Критерии исключения:

- псориаз (в том числе в анамнезе) у пациента или у его родственников первой линии родства;
- наличие ревматоидного фактора в двух анализах крови, взятых с интервалом не менее трех месяцев;
- системные проявления ЮИА (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия).

3. Показатели активности болезни

Клинические:

- длительность утренней скованности;
- число суставов с болевым синдромом;
- число суставов с ограничением движений;
- число припухших суставов;
- число суставов с активным артритом: наличие выпота и/или ограничение движений и боль.

Лабораторные:

- скорость оседания эритроцитов (СОЭ): нормальные значения менее 20 мм/ч;
- сывороточная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка: нормальные значения менее 5 мг/л);
- сывороточная концентрация белка S-100 (кальпротектин): верхняя граница референсного интервала <2,9 мкг/л.

Инструментальные:

- ультразвуковое исследование суставов, вовлеченных в патологический процесс (наличие субклинического синовита и паннуса);
- магнитно-резонансная томография суставов, вовлеченных в патологический процесс (наличие субклинического синовита, паннуса, теносиновита, отека костного мозга).

Согласно опросникам:

- глобальная оценка активности болезни врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
 - оценка состояния здоровья родителем/пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ, баллы);
4. Индекс функциональной недостаточности по родительской версии опросника SNAQ.
 5. Лекарственный анамнез пациентов: предшествующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, ГКС, традиционными болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, «биологический» анамнез (число, длительность и сроки назначения ранее использовавшихся ГИБП).
 6. Наличие увеита, ассоциированного с ЮИА, в анамнезе. Увеит – это внесуставное проявление ЮИА, представляет собой воспаление сосудистой оболочки глаза (uveального тракта). Оценка наличия увеита проводилась врачом-офтальмологом с помощью осмотра в щелевой лампе.

В последующем производилась оценка взаимосвязи между вероятными предикторами и сохранением ремиссии заболевания.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

2.8. Источники данных

Данные о пациентах, которым проводилась отмена иФНОα (этанерцепта/адалимумаба), были взяты из амбулаторных электронных медицинских карт ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России. Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) была выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

Основные показатели эффективности отмены терапии (сохранение стадии неактивной болезни/ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace, индексу JADAS71, вовлечение в патологический процесс ранее непораженных суставов, новые случаи увеита) определялись исследователем самостоятельно по характеристикам, указанным в электронных картах лечащими врачами. Оценка показателей эффективности по шкалам и опросникам (определение индекса СНАQ, показателей активности болезни, по мнению врача, и состояния здоровья, по мнению пациента/родителя), а также безопасности терапии выполнена в соответствии со сведениями, изложенными в электронных амбулаторных картах.

2.9. Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №12 от 06.10.2020). При поступлении родители всех пациентов и пациенты в возрасте ≥ 15 лет предоставили письменное информированное добровольное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях. Пациентам в возрасте младше 2 лет назначение ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) проводили после одобрения врачебной комиссии в составе трех врачей-педиатров под руководством клинического фармаколога и получения информированного добровольного согласия законного представителя на применение ГИБП по жизненным показаниям.

2.10. Методы статистической обработки данных

Для ретроспективной части исследования необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ результатов исследования был описательным, статистические критерии не применяли. Для количественных признаков перед описанием данных проводилась проверка характера распределения значений переменных в группах наблюдения с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Выборка считалась нормальной при значении p -value более 0,05. При описании количественных показателей указывали медиану (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона.

Перед началом проспективной части исследования был 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-ый и 3-ий квартили) для симметричных выборочных распределений количественных переменных и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для асимметричных выборочных распределений количественных переменных. Асимметрия выборочного распределения оценивалась с использованием коэффициента асимметрии, в качестве порогового значения использовалось абсолютное значение коэффициента равное 1,96.

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 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. Для оценки различий в отношении направления и силы ассоциации исходов с возможными предикторами между группами использовались бинарные логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия. Связь считали статистически значимой 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 C-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 C-индекса Харрелла и псевдо-R² Найджелкерке.

2.11. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис.1

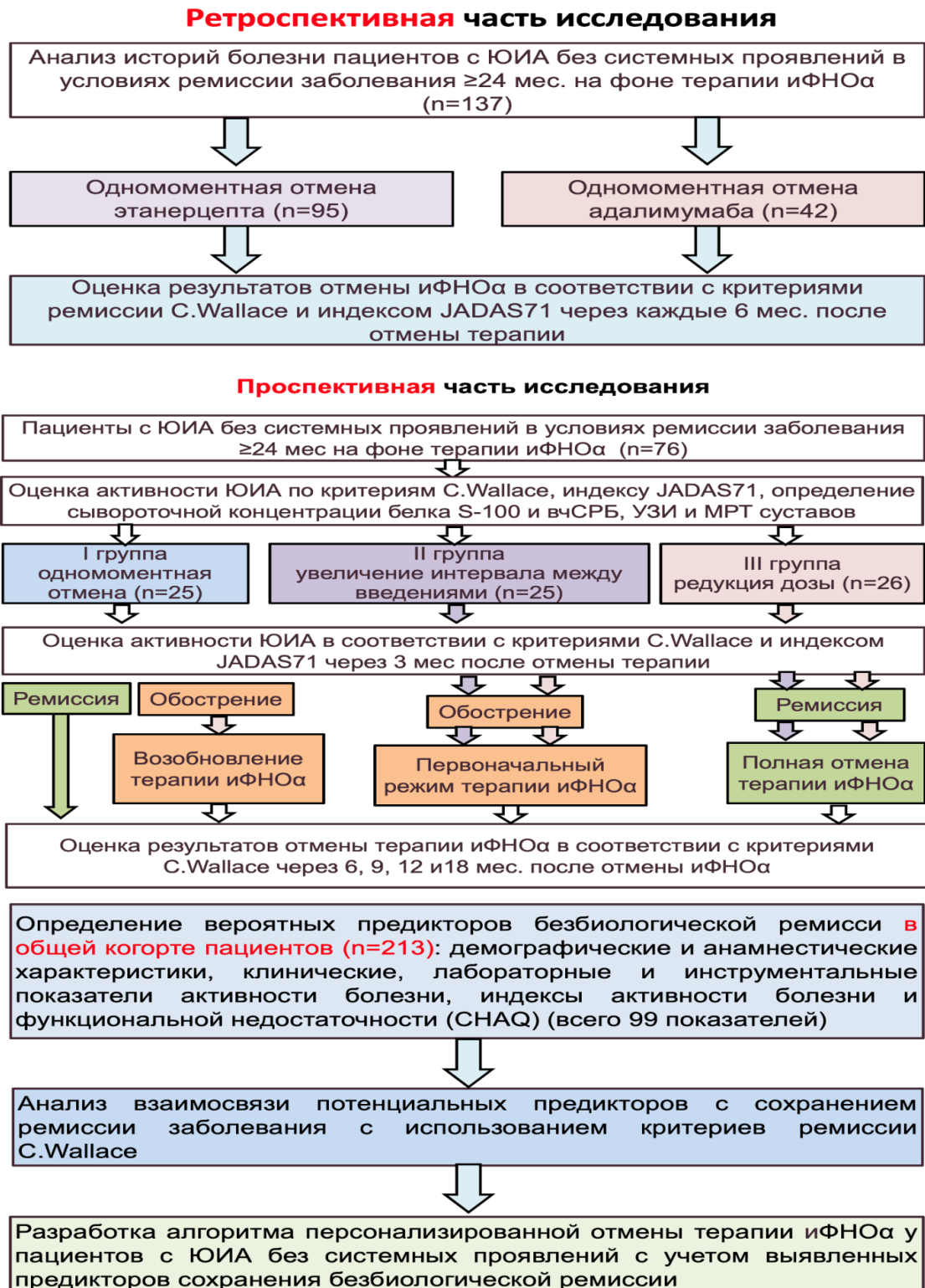


Рисунок 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты

В данном разделе представлены результаты анализа у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты:

- характеристики до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом);
- частоты сохранения безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace и JADAS71 в течение 6, 12 и 18 месяцев после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- длительности сохранения безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace и JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- частоты, сроков развития и характера обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом).

3.1.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Характеристика включенных в исследование пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена в табл.1.

В исследование включены данные 137 пациентов в возрасте от 4,3 до 16,2 лет; 37 (27%) мальчиков и 100 (73%) девочек. У всех пациентов был установлен диагноз ЮИА без системных проявлений: персистирующий олигоартрит – у 58/137 (42,3%), РФ-негативный полиартрит – у 41 (29,9%), энтезит-ассоциированный артрит – у 20/137 (14,6%), распространенный олигоартрит – у 18/137 (13,1%). У 35/137 (25,5%) пациентов был диагностирован увеит.

Медиана возраста пациентов на момент дебюта заболевания составила 3,0 (IQR 1,8; 5,9) года.

Всем пациентам (n=137) в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью БМППП были назначены ингибиторы ФНО α , из них 95 (69%) – этанерцепт, 42 (31%) – адалимумаб (табл.1).

На момент назначения этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов составила 6,1 (IQR 3,5; 9,9) года; длительности болезни – 19 (IQR 9; 45) месяцев. У всех больных отмечался активный суставной синдром, нарушение функции суставов, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), высокая активность, по мнению врача (ВАШ), и индексу JADAS71, плохое самочувствие, по мнению родителя/пациента (ВАШ), (табл.1).

У 23/137 (16,8%) пациентов выявлен HLA B27, у 15/137 (10,9%) – положительный антинуклеарный фактор (табл.1).

Активный увеит, ассоциированный с ЮИА, был диагностирован у 35/137 (25,5%) пациентов, из них у 17/35 (48,6%) – двусторонний, у 18/35 (51,4%) – односторонний (табл.1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Показатели	Значения
Пол, абс., (%)	
– мальчики	37 (27)
– девочки	100 (73)
Возраст дебюта ЮИА, годы (Ме (25;75))	3,0 (1,8; 5,9)
Возраст на момент назначения иФНО α , годы (Ме (25;75))	6,1 (3,5; 9,9)
Вариант ЮИА, абс. (%)	
– Персистирующий олигоартрит	58 (42,3)
– РФ-негативный полиартрит	41 (29,9)
– Энтезит-ассоциированный артрит	20 (14,6)
– Распространившийся олигоартрит	18 (13,1)
Длительность болезни до назначения этанерцепта/адалимумаба, мес. (Ме (25;75))	19 (9; 45)
Число суставов с активным артритом, (Ме (25;75))	4 (2;7)
Число опухших суставов, (Ме (25;75))	3 (2;6)
Число суставов с болью, (Ме (25;75))	4 (2;6)
Число суставов с ограничением подвижности, (Ме (25;75))	4 (2;6);
Продолжительность утренней скованности, мин. (Ме (25;75))	30 (0;60)

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137) (продолжение).

Показатели	Значения
Активный увеит, абс. (%)	35/137 (25,5)
– односторонний	18/35(51,4)
– двусторонний	17/35 (48,6)
СОЭ, мм/ч (Ме (25;75))	14 (8; 26)
СРБ, мг/л (Ме (25;75))	5 (2; 12)
АНФ (+), абс. (%)	15 (10,9)
Носительство HLA B27, абс. (%)	23 (16,8)
CHAQ, баллы (Ме (25;75))	1,3 (1; 2,15)
ВАШ врача, баллы (Ме (25;75))	85 (84; 92)
ВАШ родителя/пациента, баллы (Ме (25;75))	86 (84; 94)
JADAS71, баллы (Ме (25;75))	36 (26; 47)
Сопутствующая терапия БМППП, абс. (%)	100 (73)
– метотрексат	88 (88)
– циклоспорин	2 (2)
– сульфасалазин	5 (5)
– метотрексат+циклоспорин	5 (5)
Биологически «наивные» пациенты, абс. (%)	116 (84,7)
Длительность болезни до назначения первого ГИБП, мес (Ме (25;75))	18 (12;35)
Предыдущая генно-инженерная терапия, абс. (%)	21 (15,3)
– инфликсимаб	19 (13,8)
– тоцилизумаб	1 (0,7)
– абатацепт	1 (0,7)
Ингибиторы ФНОα, абс.	137
– Этанерцепт, абс. (%)	95 (69)
– Адалимумаб, абс. (%)	42 (31)

Примечание. АНФ(+) – положительный результат теста на антинуклеарный фактор, БМППП – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, иФНО α – 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, CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, HLA B27 – human leukocyte antigen B27.

До назначения этанерцепта/адалимумаба болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами (БМППП) лечились три четверти пациентов, подавляющее большинство (93%) метотрексатом, также применялись циклоспорин и сульфасалазин; 5/137 (3,6%) пациентов на протяжении болезни получали ≥ 2 БМППП. На момент инициации этанерцепта/адалимумаба глазные капли на основе ГКС применялись у всех пациентов с активным увеитом; 2 (1,5%)

– получали преднизолон для перорального приема, 1 (0,7%) – для внутривенного введения.

Другие ГИБП до назначения этанерцепта/адалимумаба применялись у 21/137 (15,3%) пациента, из них у 19/21 – инфликсимаб, 1/21 – тоцилизумаб, 1/21 – абатацепт (табл.1).

Медиана длительности заболевания у «биологически не наивных пациентов» до назначения первого ГИБП составила 18 (IQR 12;35) месяцев.

«Биологически наивными» (неполучавшими ГИБП) были 116/137 (84,7%) пациентов (табл.1).

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

Эффективность терапии иФНО α по критериям АКРпеди 30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты представлена на рис.2.

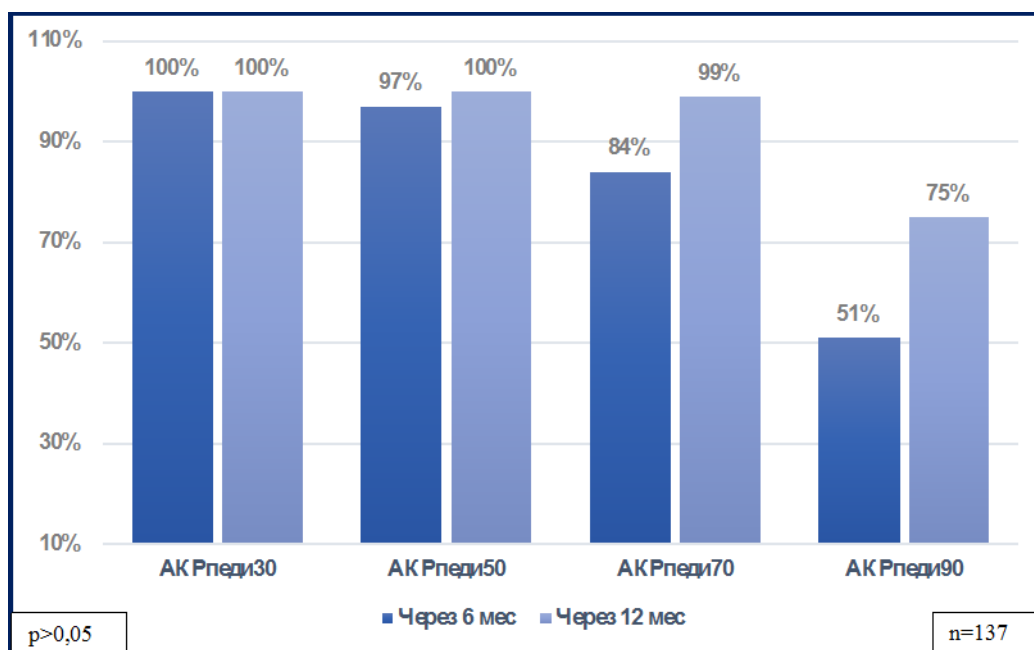


Рисунок 2. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90/ зарегистрировано у 100%/97%/84%/51%; через 12 мес. – у 100%/100%/99%/75% пациентов, соответственно ($p>0,05$) (рис.2).

Эффективность терапии иФНО α по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты представлена на рис.3.

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 достигнута у 92,7%, а через 12 мес. – у 98,5% пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты, соответственно, ($p>0,05$) (рис.3).

Эффективность терапии ингибиторами ФНО α по критериям АКРпеди 30/50/70/90, критериями С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепт/адалимумаб) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты представлена на рис.4, 5.

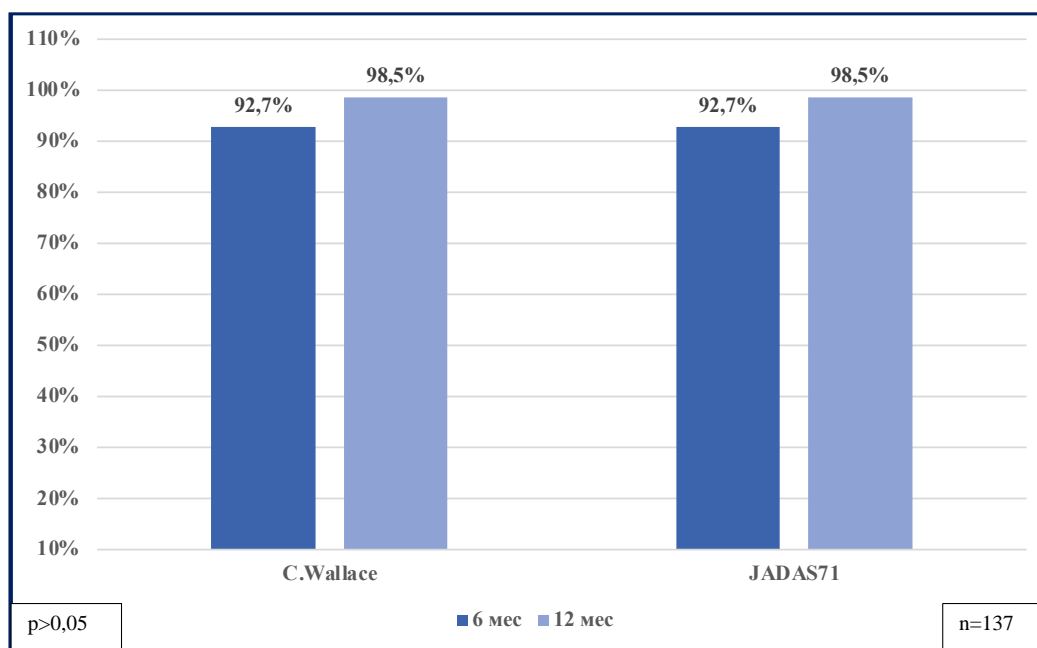


Рисунок 3. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Через 6 мес. от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100%/98%/86%/98% пациентов,

лечившихся этанерцептом и у 100%/95%/81%/43% пациентов, лечившихся адалимумабом, соответственно; через 12 мес. – у 100%/100%/99%/75% больных, получавших этанерцепт, и у 100%/100%/100%/74% – адалимумаб, соответственно, ($p>0,05$) (рис.4).

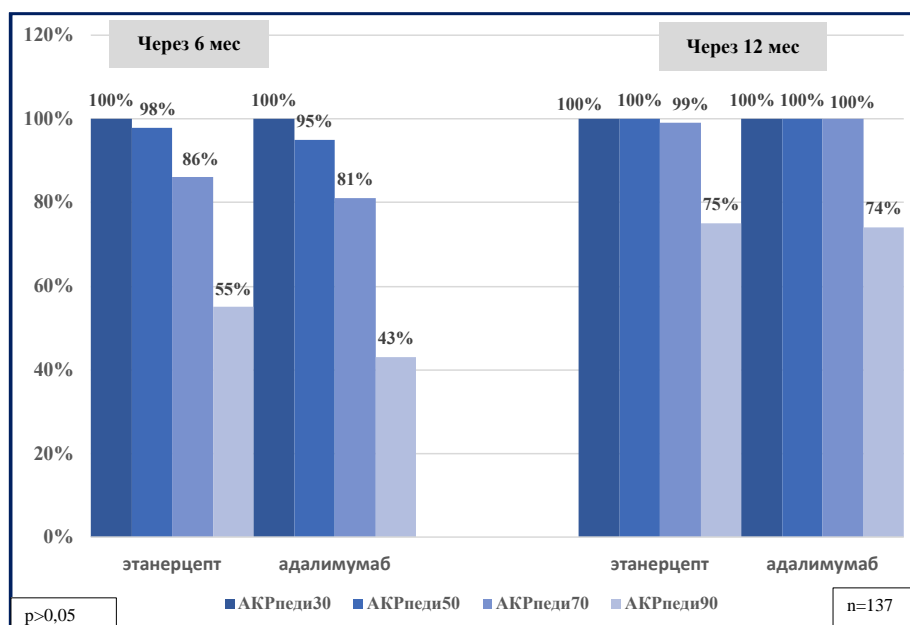


Рисунок 4. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в зависимости от применяемого препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

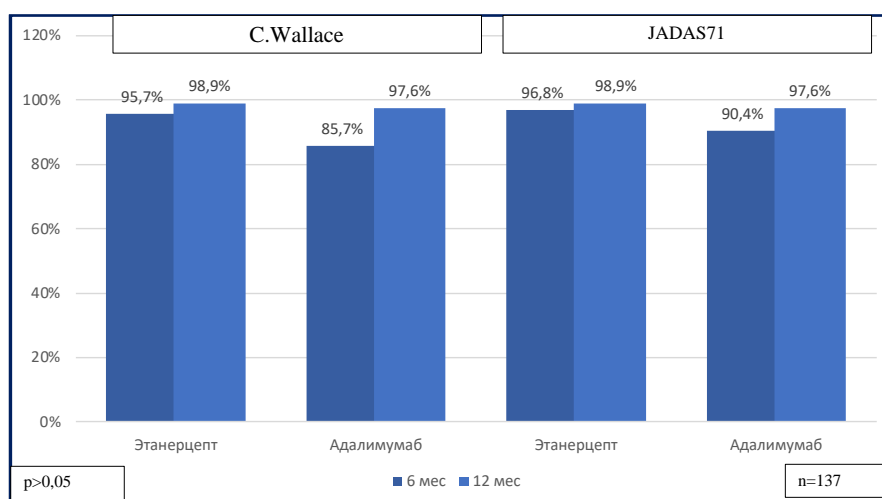


Рисунок 5. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты.

Через 6 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace – была достигнута у 91/95 (95,7%) и 36/42 (85,7%), по индексу JADAS71 – у 92/95 (96,8%) и 38/42 (90,4%), пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб, соответственно, ($p>0,05$) (рис. 5).

Через 12 мес. ремиссия болезни по критериям С. Wallace зарегистрирована у 94/95 (98,9%) и 41/42 (97,6%); по индексу JADAS71 – у 94/95 (98,9%) и 41/42 (97,6%) пациентов, лечившихся этанерцептом и адалимумабом, соответственно, ($p>0,05$) (рис.5).

Статистически значимой зависимости эффективности терапии ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди, критериям ремиссии С. Wallace и индексу JADAS71 от применяемого иФНО в ретроспективной когорте пациентов выявлено не было ($p>0,05$).

3.1.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена в табл.2.

На момент отмены этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов с ЮИА составила 10,3 (IQR 7,5; 14,1) года, длительности терапии иФНО α – 42 (IQR 36;54) мес., длительности ремиссии – 35 (IQR 29; 46) мес. (табл.2).

У 75% пациентов активность болезни (ВАШ врача) и состояние здоровья (ВАШ родителя/пациента) составили 0, у 25% – <10 мм, активность болезни по индексу JADAS71 <1 – у 99,3% пациентов. Значимые функциональные нарушения по шкале СНАQ ($\geq 0,13$ баллов) зарегистрированы у 19/137 (13,9%) больных (табл.2).

У всех пациентов отсутствовали утренняя скованность и воспалительные изменения в суставах. Увеит, ассоциированный с ЮИА, был в стадии ремиссии.

Значения лабораторных маркеров активности болезни соответствовали референсным интервалам (СОЭ <20 мм/ч, СРБ <5 мг/л) (табл.2).

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=137).

Показатели	Значения
Пол, абс., (%)	
– мальчики	37 (27)
– девочки	100 (73)
Возраст, годы (Ме (25;75))	10,3 (7,5; 14,1)
Отмененный иФНО α , абс (%):	
– этанерцепт	95 (69)
– адалимумаб	42 (31)
Длительность болезни на момент отмены иФНО α , мес. (Ме (25;75))	68 (50; 104)
Длительность терапии иФНО α на момент отмены, мес. (Ме (25;75))	42 (36; 54)
Длительность ремиссии на момент отмены иФНО α , мес. (Ме (25;75))	35 (29; 46)
СОЭ, мм/ч (Ме (25;75))	5 (3; 7)
СРБ, мг/л (Ме (25;75))	2 (1; 3)
СНАQ, баллы (Ме (25;75))	0,1 (0; 0,1)
ВАШ врача, баллы (Ме (25;75))	0 (0; 0)
ВАШ родителя/пациента, баллы (Ме (25;75))	0 (0; 0)
JADAS71, баллы (Ме (25;75))	0 (0; 0)
Увеит, ассоциированный с ЮИА, абс. (%)	35 (25,5)
Сопутствующая терапия БМПРП, абс. (%)	60 (43,8)
– метотрексат	55 (91,7)
– сульфасалазин	3 (5)
– метотрексат +циклоспорин	1 (1,7)
– метотрексат+сульфасалазин	1(1,7)

Примечание. АНФ(+) – положительный результат теста на антинуклеарный фактор, БМПРП – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, иФНО α – 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.

До прекращения биологической терапии этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю (максимальная разовая доза – 50 мг) получали 95/137 (69,3%) пациентов, адалимумаб в дозе 24 мг/м²/ введение подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная разовая доза – 40 мг) – 42/137 (30,7%) ребенка.

Всем пациентам иФНО α отменялись одномоментно. У 60 (43,8%) – на фоне сопутствующей терапии БМПРП (метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин) (табл.2).

3.1.4. Частота и длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты

Частота сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты оценивалась по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 (рис.6,7).

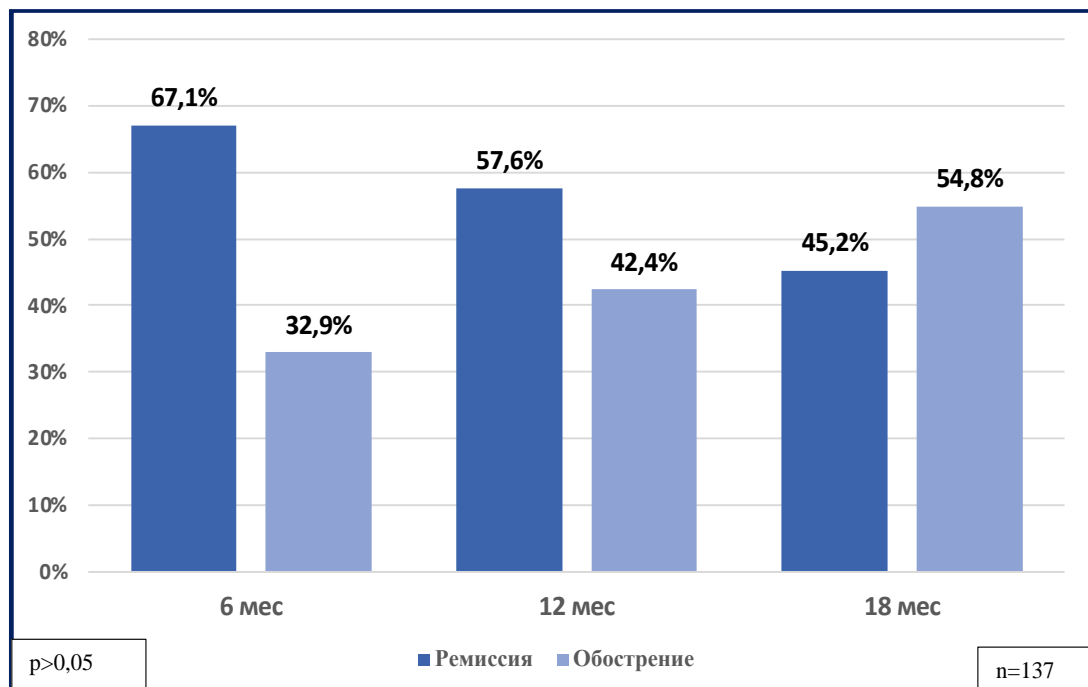


Рисунок 6. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

При оценке по критериям С.Wallace стадия неактивной болезни через 6 мес. сохранялась – у 92/137 (67,1%) пациентов ($p=0,4471$), через 12 мес. – у 79/137 (57,6%) ($p=0,6603$), через 18 мес. – у 62/137 (45,2%) пациентов с ЮИА ($p=0,5252$) (рис.6).

При оценке по индексу JADAS71 стадия неактивной болезни через 6 мес. сохранялась – у 86/137(62,7%) ($p=0,4435$), через 12 мес. – у 75/137 (54,7%) ($p=0,567$), через 18 мес. – у 56/137 (40,8%) пациентов с ЮИА ($p=0,4535$) (рис.7).

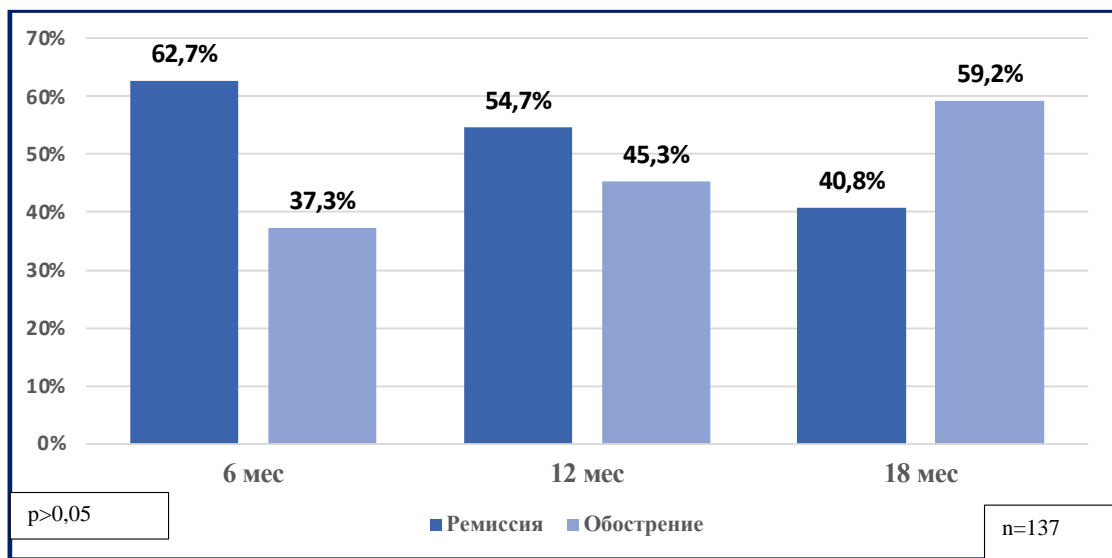


Рисунок 7. Частота сохранения безбиологической ремиссии по индексу JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта (n=95)/адалимумаба (n=42) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты в зависимости от применявшегося ингибитора ФНО α представлена на рис.8

При оценке по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 стадия неактивной болезни через 6 мес. сохранялась – у 64/95 (67%) и 61/95 (64%) пациентов, лечившихся этанерцептом, 28/42 (66%) и 25/42 (59%) пациентов – адалимумабом; через 12 мес. – у 54/95 (56,8%) и 52/95 (54,7%), 25/42 (59,5%) и 23/42 (54,7%); через 18 мес. – у 44/95 (46,3%) и 41/95 (43,1%) у 18/42 (42,8%) и 15/42 (35,7%) – адалимумаб, соответственно.

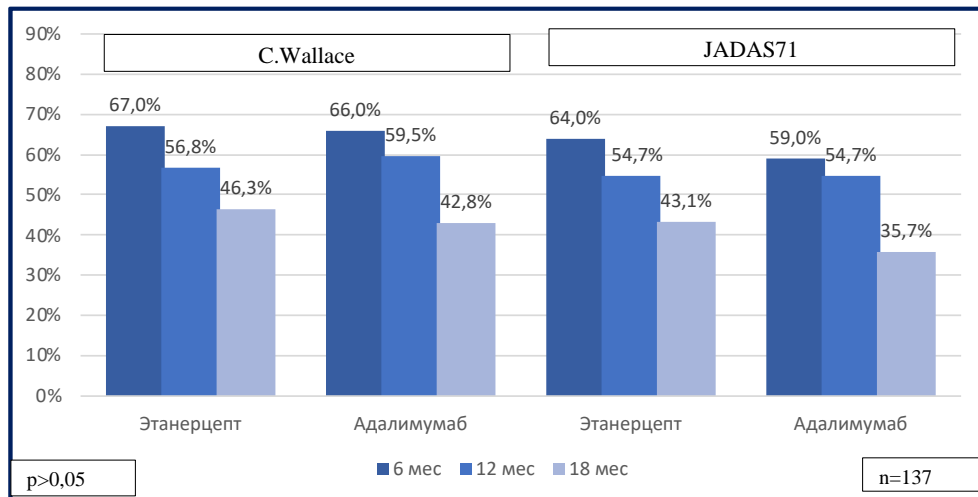


Рисунок 8. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты в зависимости от применявшегося ингибитора ФНО α .

Статистически значимой зависимости частоты сохранения безбиологической ремиссии в зависимости от применявшегося иФНО α выявлено не было ($p>0,05$) (рис.8).

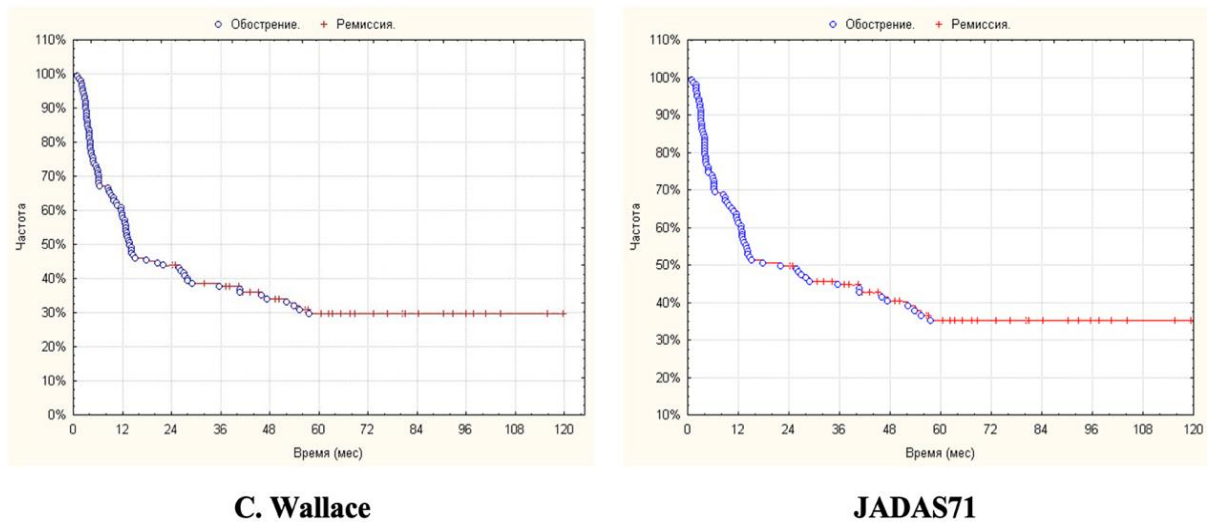


Рисунок 9. Длительность безбиологической ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 вне зависимости от применявшегося иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям C. Wallace и индексу JADAS71 вне зависимости от применявшегося иФНО α у пациентов с

ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты представлена на рис.9.

Медиана длительности ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 вне зависимости от применявшегося иФНО α составила 14 (95% ДИ: 5;49) и 15 (95% ДИ: 5; 50) мес., соответственно, ($p>0,05$) (рис.9).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применявшегося иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты представлена на рис.10.

Медиана длительности безбиологической ремиссии у пациентов с ЮИА по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта составила – 14,3 (95% ДИ:4,5; 44) и 15 (95% ДИ:4;45), адалимумаба – 13,7 (95% ДИ:6,0; 60) и 15 (95% ДИ:6;62) месяцев, соответственно.

Статистически значимой зависимости длительности безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 от применявшегося иФНО α в ретроспективной когорте пациентов выявлено не было ($p=0,6254$, $p=0,119$).

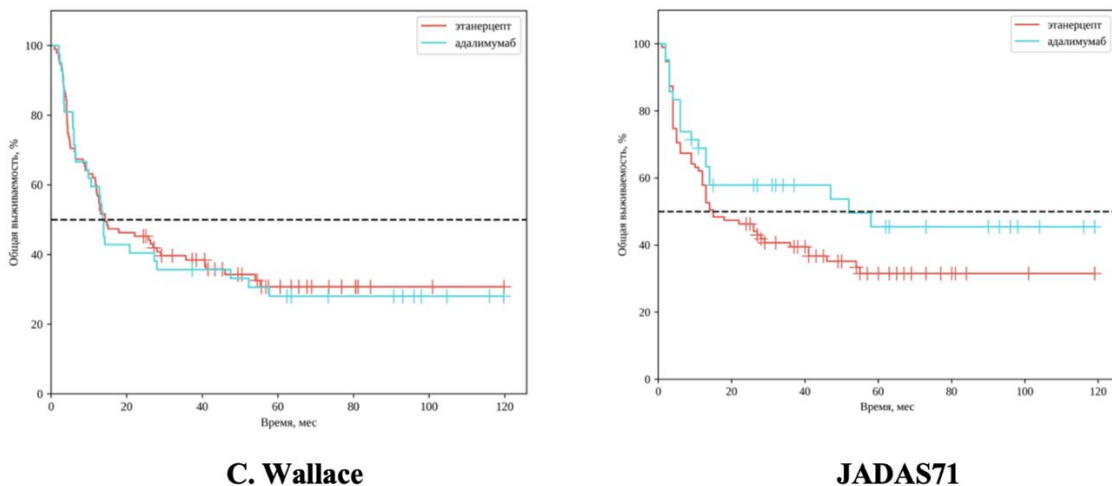


Рисунок 10. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применявшегося иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты (n=137).

3.1.5. Частота, сроки развития и характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов ретроспективной когорты

Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов ретроспективной когорты оценивались в течение 18 мес., результат оценки представлен на рис.11.

Обострение заболевания было зарегистрировано у 75/137 (54,7%) пациентов. Первый случай обострения – через 1 мес. после отмены иФНО α ; пик развития случаев обострения ЮИА пришелся на 4-й месяц после отмены иФНО α (до половины всех случаев обострения зарегистрированы в период с 3-го по 5-й месяц) (рис.11).

Обострение у 58/75 (77,3%) пациентов проявлялось рецидивом суставного синдрома, у 8/75 (10,7%) – увеита, у 9/75 (12%) – суставного синдрома и увеита.

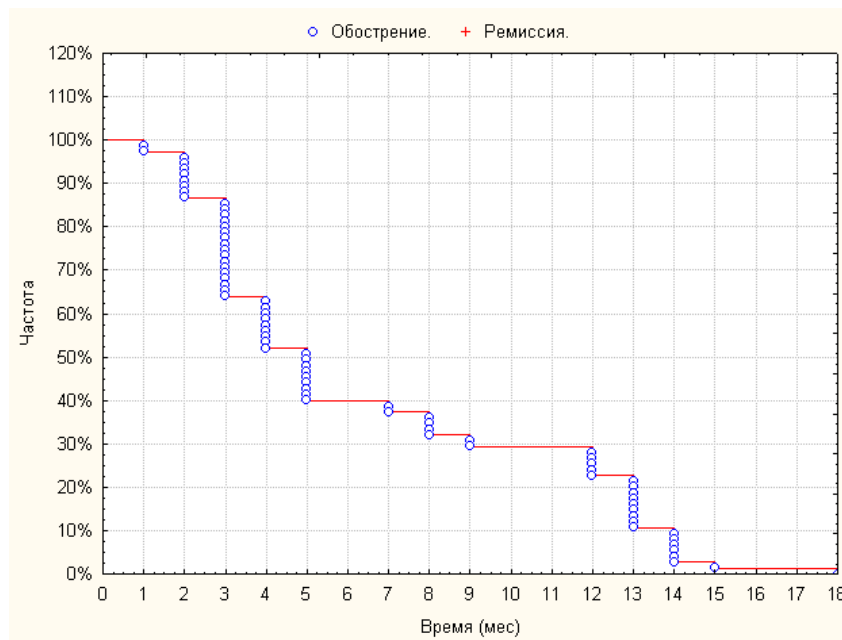


Рисунок 11. Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов ретроспективной когорты (n=75).

Воспалительные изменения в суставах – припухлость, боль, утренняя скованность и нарастание функциональной недостаточности в коленных суставах наблюдались у 60/67 (89%) пациентов, голеностопных суставах – у 20/67 (29,9%),

лучезапястных – у 6/67 (9%), мелких суставах кистей и стоп – у 3/67 (4,5%), тазобедренных – у 1/67 (1,5%), крестцово-подвздошных сочленениях – у 1/67 (1,5%) больного. У 2/67 (3%) пациентов отмечены признаки энтезопатии.

Медиана числа суставов с активным артритом на одного пациента составила 2 (IQR 1; 6).

Обострение увеита зарегистрировано у 9/17 пациентов (52,9%) – в течение 6 мес., у 4/17 (23,5%) – в течение 12 мес., у 4/17 (23,5%) – в течение 18 мес. после отмены ГИБП.

Рецидив увеита после отмены иФНО α был зарегистрирован у 17/35 (48,5%) пациентов с увеитом в анамнезе.

На момент обострения ЮИА медиана значений СОЭ составила 6 (IQR 4; 14) мм/ч, концентрации СРБ в сыворотке крови – 2 (IQR 2; 5) мг/мл, значение СОЭ>20 мм/ч зарегистрировано у 11/75 (15%), сывороточная концентрация СРБ>5 мг/мл – у 20/75 (27%) пациентов.

У 59/75 (78,6%) пациентов объем поражения соответствовал таковому на момент начала терапии иФНО α . У 16/75 (21,3%) зарегистрировано распространение патологического процесса на ранее непораженные суставы. Новые случаи увеита в течение 18 мес. после отмены иФНО α не зафиксированы.

3.1.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты

Терапия ранее отмененным иФНО α была возобновлена у 68/75 (90,6%) детей с обострением ЮИА (у 47/68 (69%) – этанерцептом, 21/68 (31%) – адалимумабом). У 63/68 (93%) – через 3 мес. было достигнуто 50% улучшение по критериям АКРпеди, через 6 мес. – стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace и JADAS71.

У 5/68 (7%) пациентов в связи с вторичной неэффективностью повторно назначенных иФНО α проведено «переключение» на другой ГИБП: 2/68 (2,94%) – на абатацепт, 2/68 (2,94%) – на тоцилизумаб, в 1/68 (1,5%) – на голимумаб.

У всех пациентов была достигнута стадия неактивной болезни.

Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты в комбинации с ГИБП продолжили получать 17/68 (25%) детей. У 7/75 (9,3%) пациентов, у которых терапия ГИБП не была возобновлена, обострение ЮИА купировалось путем назначения НПВП (у 2-х), метотрексата (у 4-х), тофацитиниба (у 1-го).

Для купирования обострения увеита всем пациентам были назначены глазные капли на основе ГКС, в дальнейшем 16/17 (94,1%) пациентам возобновлено применение ранее отмененными ингибиторами ФНО α , у 1/17 (5,8%) пациента активность увеита была купирована на фоне применения метотрексата.

3.1.7. Заключение

Результаты, полученные на этом этапе исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- безбиологическая ремиссия по критериям C.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) сохранялась у 67,1%/62,7%, 57,6%/54,7%, 45,2%/40,8% пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты, соответственно; ее частота статистически значимо не зависела от применявшегося препарата (этанерцепта/адалимумаба) и составила, соответственно, 67%/64%, 57%/55%, 46%/43% после отмены этанерцепта и 66%/59%, 59%/55%, 43%/36% – адалимумаба;
- длительность безбиологической ремиссии по критериям C. Wallace/JADAS71 достоверно не зависела от применявшегося ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) и составила 14 (95% ДИ:5;49)/15 (95% ДИ:5; 50) месяцев, соответственно, у пациентов с ЮИА без системных проявлений ретроспективной когорты; 14,3 (95% ДИ:4,5; 44)/15 (95% ДИ:4;45) – после отмены этанерцепта, 13,7 (95% ДИ:6; 60)/15 (95% ДИ:6;62) месяцев – адалимумаба, соответственно;
- обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α зарегистрировано у 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 77,3%; увеита – 10,7%, суставного синдрома и увеита – у 12%; рецидивом увеита у 17/35 (48,5%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризовалось первоначальным объемом поражения – у 78,6%, распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 21%;

- 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 отмененным иФНО α (этанерцептом) потребовало переключение на другой ГИБП.

3.2. Результаты отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты

В данном разделе представлены результаты анализа у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты:

- характеристики до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/ адалимумабом);
- частоты сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и JADAS71 в течение 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α ;
- длительности сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- частоты, сроков развития и характера обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом).

3.2.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

Характеристика включенных в исследование пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена в табл.3.

В исследование включены данные 76 пациентов (47 (61,8%) девочек и 29 (38,2%) мальчиков) в возрасте от 4,3 до 16,3 лет, медиана возраста – 11,6 (IQR 9,2; 14,2) года.

У всех пациентов был установлен диагноз ЮИА без системных проявлений, из них олигоартрит персистирующий – у 26/76 (34,2%), РФ-негативный полиартрит – у 17/76 (22,3%), энтезит-ассоциированный артрит – у 17/76 (22,3%), олигоартрит распространившийся – у 16/76 (21%) пациентов. У 5/76 (6,6%) детей в дебюте заболевания был диагностирован увеит, ассоциированный с ЮИА.

Медиана возраста пациентов на момент дебюта ЮИА составила 3,6 (IQR 1,8;5,8) года.

Всем пациентам (n=76) в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью БМППП были назначены ингибиторы ФНО α , из них 67 (88%) – этанерцепт, 9 (11,8%) – адалимумаб.

На момент назначения этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов составила 6,6 (IQR 4,1;8,6) года; длительности болезни – 20 (IQR 9; 31) мес. У всех пациентов отмечался активный суставной синдром, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), утренняя скованность, высокая активность болезни по мнению врача (ВАШ) и индексу JADAS71, плохое самочувствие ребенка по мнению родителя (ВАШ), функциональная недостаточность в суставах (табл. 3).

Носительство HLA B27 было выявлено у 18 (23,7%), положительный АНФ – у 42 (55,3%) пациентов.

Активный увеит, ассоциированный с ЮИА, был диагностирован у 8/76 (10,5%) пациентов, из них у 6 (75%) – двусторонний, у 2 (25%) – односторонний.

Таблица 3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n = 76).

Показатели	Значения
Пол, абс., (%)	
– девочки	47 (61,8)
– мальчики	29 (38,2)
Возраст дебюта ЮИА, годы (Me (25;75))	3,6 (1,8; 5,8)
Возраст на момент назначения иФНО α , годы (Me (25;75))	6,6 (4,1; 8,6)
Вариант ЮИА, абс. (%)	
– Персистирующий олигоартрит	26 (34,2)
– РФ-негативный полиартрит	17 (22,3)
– Энтезит-ассоциированный артрит	17 (22,3)
– Распространившийся олигоартрит	16 (21)
Длительность болезни до назначения иФНО, мес. (Me (25;75))	19 (9;45)
Число суставов с активным артритом (Me (25;75))	7 (2;7)
Продолжительность утренней скованности, мин. (Me (25;75))	38 (0;60)
Число опухших суставов (Me (25;75))	4 (2;4)
Число суставов с болью (Me (25;75))	3 (2;4)
Число суставов с ограничением подвижности (Me (25;75))	4 (2;4);
Активный увеит, абс. (%)	8/76 (10,5)
– односторонний	6/8(75)
– двусторонний	2/8 (25)
СОЭ, мм/ч (Me (25;75))	18 (6; 28)
СРБ, мг/л (Me (25;75))	6 (2; 15)
АНФ+, абс. (%)	42 (55,3)
HLA B27, абс. (%)	18 (23,7)
СНАQ, баллы (Me (25;75))	1,6 (1,3; 2,2)
ВАШ врача, баллы (Me (25;75))	85 (83; 90)
ВАШ родителя/пациента, баллы (Me (25;75))	92 (86; 96)
JADAS71, баллы (Me (25;75))	72 (61; 84)
<i>Противоревматическая терапия до назначения этанерцепта/адалимумаба, абс. (%)</i>	68 (89,5)
– метотрексат	64 (94,1)
– сульфасалазин	1 (1,5)
– метотрексат+циклоsporин	3 (4,4)
<i>Селективный иммунодепрессант, абс. (%)</i>	1(1,5)
– тофацитиниб	1(1,5)
«Биологически наивные» пациенты, абс. (%)	71 (93,4)
Длительность болезни до назначения первого ГИБП, годы (Me (25;75))	19 (12;39)
«Биологически не наивные» пациенты, абс. (%)	5

Таблица 3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n = 76) (продолжение).

Показатели	Значения
Терапия ГИБП до назначения этанерцепта/адалимумаба, абс. (%)	5 (7,9)
– инфликсимаб	2 (2,6)
– тоцилизумаб	1 (1,3)
– абатацепт	1 (1,3)
– цертолизумаб	1(1,3)
Ингибиторы ФНО α , абс. (%)	76
– Этанерцепт	67 (88)
– Адалимумаб	9 (11,8)

Примечание. АНФ(+) – положительный результат теста на антинуклеарный фактор, БМППП – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, иФНО α – 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, CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, HLA B27 – human leukocyte antigen B27.

До назначения этанерцепта/адалимумаба БМППП получали – 68/76 (89,5%) пациентов, из них подавляющее большинство (94,1%) – метотрексат, также применялись сульфасалазин и тофацитиниб – у 1(1,5%) пациента, сочетание метотрексата и циклоспорина – у 3 (4,4%) (табл. 3). На момент инициации терапии этанерцептом/адалимумабом глазные капли на основе ГКС – у всех пациентов с активным увеитом; 1 (1,3%) – получал преднизолон для внутривенного введения.

Другие ГИБП до назначения этанерцепта/адалимумаба применялись у 5/76 (15,3%) пациентов, из них у 2/5 – инфликсимаб, 1/5 – тоцилизумаб, 1/5 – абатацепт, 1/5 – цертолизумаб (табл.3).

Медиана длительности заболевания у «биологически не наивных пациентов» до назначения первого ГИБП составила 19 (IQR 12;39) мес.

«Биологически наивным» (неполучавшими ГИБП) был 71/76 (93,4%) пациент (табл.3).

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

Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис.12.

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90/ зарегистрировано у 100%/100%/96,1%/36,8%; через 12 мес. – у 98,7%/98,7%/98,7%/90,8% пациентов, соответственно ($p>0,05$) (рис.12).

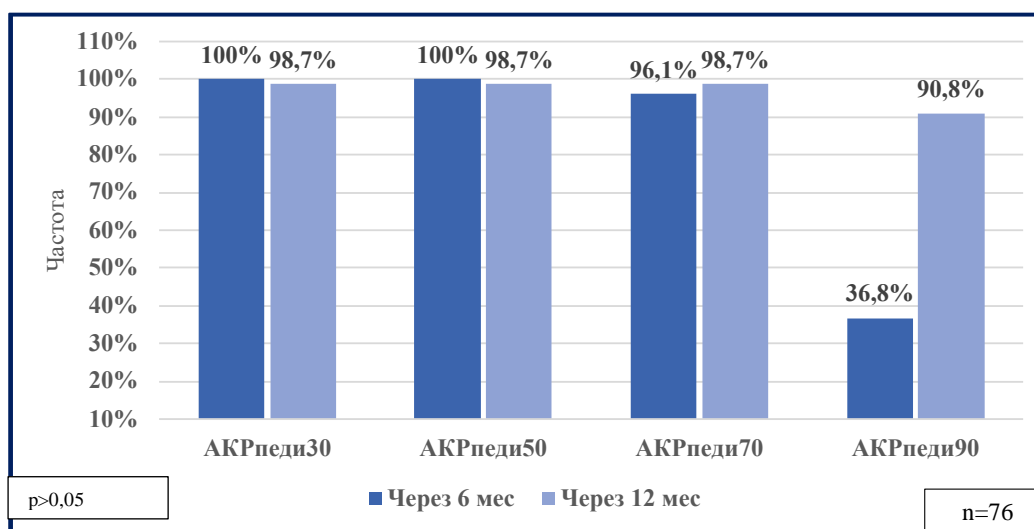


Рисунок 12. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис.13.

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 достигнута у 75/76 (98%) пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты; через 12 мес. – у 100% ($p>0,05$) (рис.13).

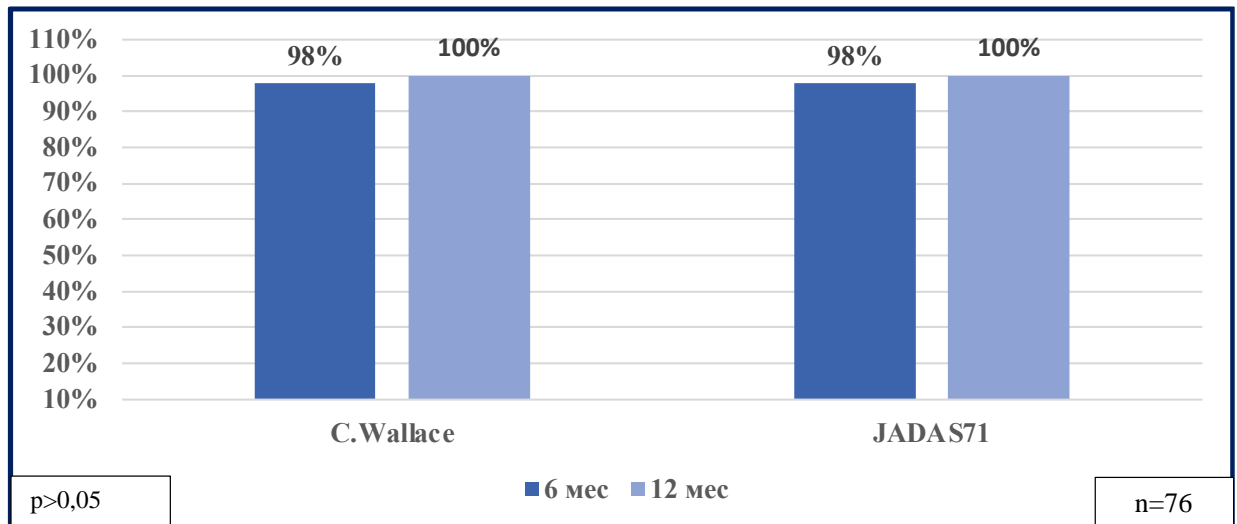


Рисунок 13. Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90, критериями C.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепт/адалимумаб) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис.14, 15.

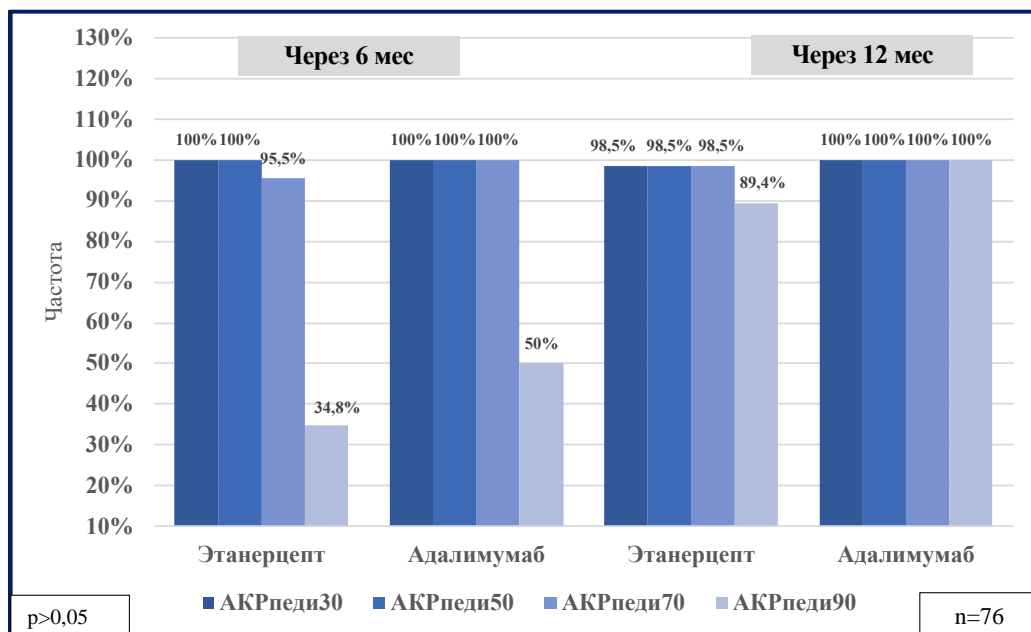


Рисунок 14. Эффективность терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в зависимости от применяемого препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Через 6 мес. от начала лечения улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100%/100%/95,5%/34,8% и 100%/100%/100%/50% пациентов, лечившихся этанерцептом и адалимумабом, соответственно; через 12 мес. – у 98,5%/98,5%/98,5%/89,4% и 100%/100%/100%/100%, соответственно, (рис. 14).

Через 6 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace – была достигнута у 65/67 (97%) и 9/9 (100%), по индексу JADAS71 – у 65/67 (97%) и 9/9 (100%), пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб, соответственно, ($p>0,05$). Через 12 мес. ремиссия болезни по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 зарегистрирована у 67/67 (100%) и 9/9 (100%) пациентов, лечившихся этанерцептом и адалимумабом, соответственно, ($p>0,05$) (рис.15).

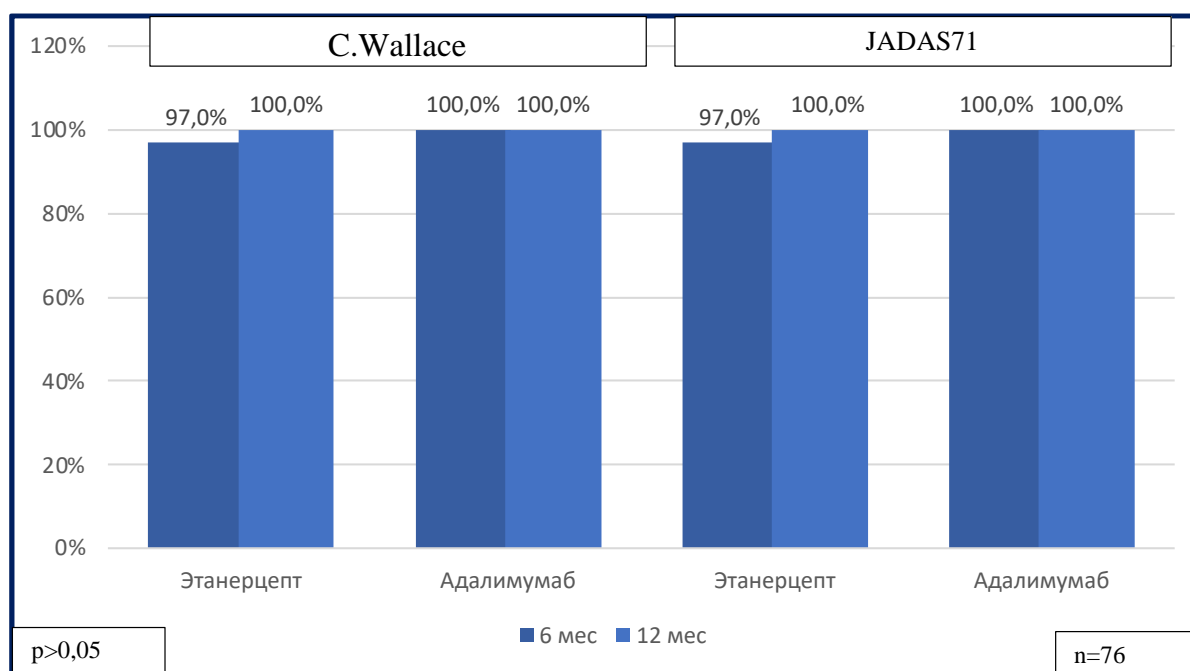


Рисунок 15. Эффективность терапии иФНОα по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты.

Статистически значимой зависимости эффективности терапии ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди, критериям ремиссии С. Wallace и

индексу JADAS71 от применяемого иФНО α в проспективной когорте пациентов выявлено не было ($p > 0,05$).

3.2.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

Характеристика включенных в исследование пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена в табл. 4.

На момент отмены этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов с ЮИА составила 11,6 (IQR 9,2; 14,2) года, длительности терапии иФНО α – 42 (IQR 36;54) мес., длительности ремиссии – 54 (IQR 40; 74) мес. (табл.4).

У всех пациентов активность болезни (ВАШ врача) и состояние здоровья (ВАШ родителя/пациента) составила 0 баллов, активность болезни по индексу JADAS71 ≤ 1 балла.

Значимые функциональные нарушения по шкале СНАQ ($\geq 0,13$ баллов) выявлялись у 10/76 (13,2%) пациентов.

У всех пациентов отсутствовали утренняя скованность, припухшие, болезненные суставы и суставы с активным артритом; значения лабораторных маркеров активности болезни соответствовали референсным интервалам (СОЭ < 20 мм/ч, СРБ < 5 мг/л) (табл.4).

Всем пациентам проспективной когорты перед отменой иФНО α определялись лабораторные (концентрация S-100 белка, высокочувствительного СРБ) и инструментальные (УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс) маркёры субклинической активности ЮИА.

У 17/76 (22,4%) пациентов лабораторные маркёры субклинической активности ЮИА были выше референсных значений (сывороточная концентрация белка S-100 $> 2,9$ мкг/л и вчСРБ > 5 мг/л). Медиана значения

концентрации S-100 белка сыворотки крови составила 1,175 (IQR 0,897; 1,81) мкг/мл; высокочувствительного СРБ – 0,5 (IQR 0,1; 1,045) мг/л (табл.4).

По данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, субклинический синовит выявлен – у 45/76 (59,2%) пациентов, паннус – у 5/76 (6,6%) и 6/76 (7,9%), соответственно; по данным МРТ тенсиновит – у 5/76 (7,9%) и отек костного мозга – у 11/76 (14,5) пациентов (табл.4).

До прекращения биологической терапии этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю (максимальная разовая доза – 50 мг) получали 67/76 (88%) пациентов, адалимумаб в дозе 24 мг/м²/ введение подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная разовая доза – 40 мг) – 9/76 (11,8%) детей.

У 45/76 (59,2%) иФНО α отменялись на фоне сопутствующей терапии БМПП (метотрексат, лефлуномид, циклоспорин) (табл. 4).

Варианты отмены ингибиторов ФНО α

Методом конвертов пациенты были рандомизированы на три группы: в I-ой группе ингибитор ФНО α (этанерцепт/адалимумаб) был отменен одномоментно; во II-ой отмена проводилась после постепенного увеличения интервала между введениями: исходный интервал между введениями для этанерцепта (0,8 мг/кг) составлял 1 неделю, для адалимумаба (24 мг/м²) – 2 недели; отмену проводили путем последовательного увеличения интервала в два раза для каждого препарата, соответственно; в III-ей группе отмена проводилась после постепенной редукции дозы: исходные дозы этанерцепта (0,8 мг/кг) и адалимумаба (24 мг/м²) последовательно снижали в два раза при сохранении интервала между введениями (1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели, соответственно).

Ингибитор ФНО α во II-ой и III-ей группах в случае сохранения ремиссии полностью отменяли через 3 месяца от момента изменения схемы терапии.

Таблица 4. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=76).

Показатели	Все пациенты n = 76	Схема отмены ГИБП			P
		Одномоментная n = 25	Увеличение интервала n = 25	Уменьшение дозы n = 26	
Пол, абс. (%)					
– девочки	47 (61,8)	18 (72)	14 (56)	15 (57,7)	–
– мальчики	29 (38,2)	7 (28)	11 (44)	11 (42,3)	
Возраст, годы (Me (25;75))	11,6 (9,2; 14,2)	11,7 (8,9; 13,0)	11,0 (9,8; 14,07)	12,5 (7,9; 15,4)	0,821
Отмененный иФНО α , абс. (%)					
– этанерцепт	67 (88)	22 (88)	20 (80)	25 (96)	0,764
– адалимумаб	9 (11)	3 (12)	5 (20)	1 (4)	
Длительность болезни на момент отмены иФНО α , мес. (Me (25;75))	80 (62; 109)	81 (64;98)	82 (62;110)	76 (64;108)	0,865
Длительность терапии иФНО α на момент отмены, мес. (Me (25;75))	54 (40;74)	52 (39; 74)	54 (44; 68)	53 (40;80)	0,865
Длительность ремиссии на момент отмены иФНО α , мес. (Me (25;75))	46 (33; 67)	45 (32; 67)	46 (36; 60)	45 (33;73)	0,865
СОЭ, мм/ч (Me (25;75))	5 (2;18)	5,8 (2;18)	4,7 (2; 14)	5 (2;14)	0,444
СРБ, мг/л (Me (25;75))	2 (1;5)	2 (1;5)	2 (1;4)	1,7 (1;4)	0,984
вчСРБ, мг/л (Me (25;75))	1,1 (0,1; 7,13)	1,3 (0,1;5,9)	1,3 (0,1; 7,13)	0,5 (0,1; 3,09)	0,215
белок S-100, мкг/мл (Me (25;75))	1,5 (0,4; 6,7)	1,4 (0,4;5)	1,5 (0,4; 4,3)	2,1 (0,4; 6,69)	0,967
СНАQ, баллы (Me (25;75))	0,11 (0,10;0,12)	0,11 (0,11;0,12)	0,11 (0,11;0,12)	0,11 (0,11;0,12)	0,802

Таблица 4. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=76) (продолжение).

Показатели	Все пациенты n = 76	Схема отмены ГИБП			P
		Одномоментная n = 25	Увеличение интервала n = 25	Уменьшение дозы n = 26	
ВАШ врача, баллы (Me (25;75))	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
ВАШ родителя/пациента, баллы (Me (25;75))	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
JADAS71, баллы (Me (25;75))	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
Увеит, ассоциированный с ЮИА, абс. (%)	8 (10,53)	2 (8)	4 (16)	2 (7,8)	—
Данные МРТ, абс. (%)					
– субклинический синовит	45 (59,2)	15 (60)	13 (52)	17 (65,4)	0,644
– теносиновит	5 (6,6)	3 (12)	2 (8)	0	0,194
– отек костного мозга	11 (14,5)	1 (4)	5 (20)	5 (19,2)	0,207
– паннус	6 (7,9)	2 (8)	1 (4)	3 (11,5)	0,866
Данные УЗИ суставов, абс. (%)					
– субклинический синовит	45 (59,2)	15 (60)	13 (52)	17 (65,4)	0,644
– паннус	5 (6,6)	1(4)	1 (4)	3 (11,5)	0,61
Сопутствующая терапия БМПП, абс. (%)	45 (59,2)	14 (56)	15 (60)	16 (61,5)	0,957
– метотрексат	43 (95,6)	13(92,9)	14 (93,3)	16 (100)	0,740
– лефлуномид	1 (2,2)	1 (7,1)	0	0	0,658
– циклоспорин	1 (2,2)	0	1(6,7)	0	0,658

Примечание. БМПП – болезнь-модифицирующий противоревматический препарат, иФНО α – ингибитор фактора некроза опухоли альфа, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, белок S-100 – сывороточный кальпротектин, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71, CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, HLA B27 – human leukocyte antigen B27, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

3.2.4. Частота и длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты

Частота сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты оценивалась по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 и представлена на рис. 16 и 17.

При оценке по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 стадия неактивной болезни через 3 мес. была зарегистрирована у 58/76 (76,3%) и 60/76 (78,9%), через 6 мес. – у 44/76 (57,9%) и 47/76 (61,8%), через 9 мес. – у 36/76 (47,4%) и 37/76 (48,7%), через 12 мес. – у 32/76 (42,1%) и 32/76 (42,1%), через 18 мес. – у 18/76 (23,7%) и 18/76 (23,7%) пациентов, соответственно, ($p>0,05$) (рис.16,17).

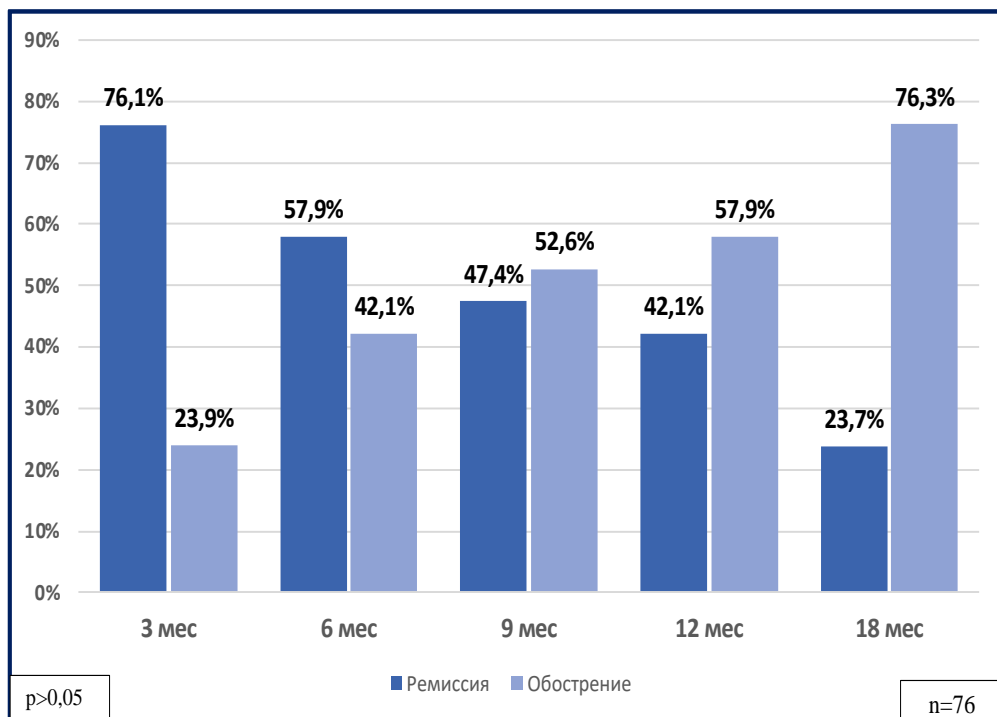


Рисунок 16. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace независимо от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

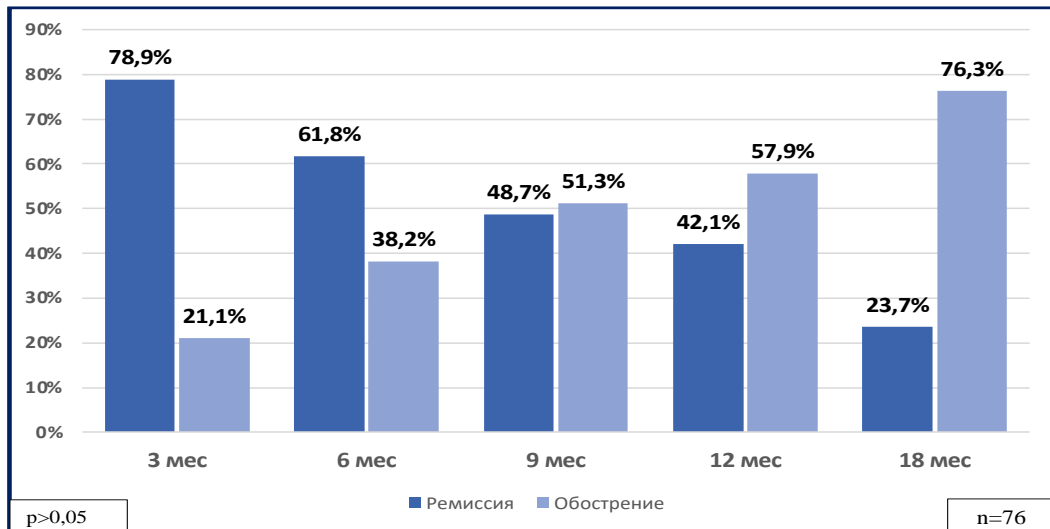


Рисунок 17. Частота сохранения безбиологической ремиссии по индексу JADAS71 независимо от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта/адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты в зависимости от применявшегося ингибитора ФНО α представлена на рис. 18.

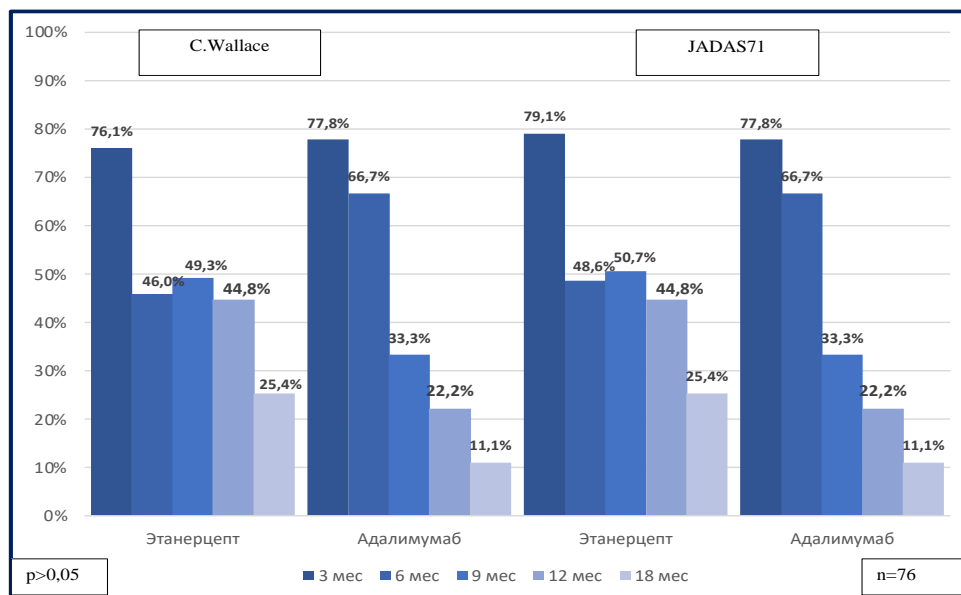


Рисунок 18. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта/адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты в зависимости от применявшегося иФНО α .

При оценке по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 стадия неактивной болезни через 3 мес. сохранялась у 51/67 (76,1%) и 53/67 (79,1%) пациентов,

лечившихся этанерцептом, у 7/9 (77,8%) и 7/9 (77,8%) – адалимумабом; через 6 мес. – у 38/67 (46%) и 41/67 (48,6%); 6/9 (66,7%) и 6/9 (66,7%) пациентов; через 9 мес. – у 33/67 (49,3%) и 34/67 (50,7%); 3/9 (33,3%) и 3/9 (33,3%) пациентов; через 12 мес. – у 30/67 (44,8%) и 30/67 (44,8%); 2/9 (22,2%) и 2/9 (22,2%); через 18 мес. – у 17/67 (25,4%) и 17/67 (25,4%) у 1/9 (11,1%) и 1/9 (11,1%), получавших этанерцепт и адалимумаб, соответственно, ($p>0,05$) (рис.18).

Статистической разницы частоты сохранения безбиологической ремиссии в зависимости от применявшегося иФНО α и критерия оценки ремиссии (С. Wallace, JADAS71) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты выявлено не было ($p>0,05$).

Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис. 19, 20.

При внутригрупповом анализе через 3 мес. после изменения схемы терапии стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace сохранялась у 18/25 (72%), 20/25 (80%) и 20/26 (76,9%) пациентов I-ой II-ой и III-ей групп, соответственно, ($p = 0,8436$); через 6 мес. – у 12/25 (48%), 16/25 (64%), 16/26 (61,5%), соответственно.

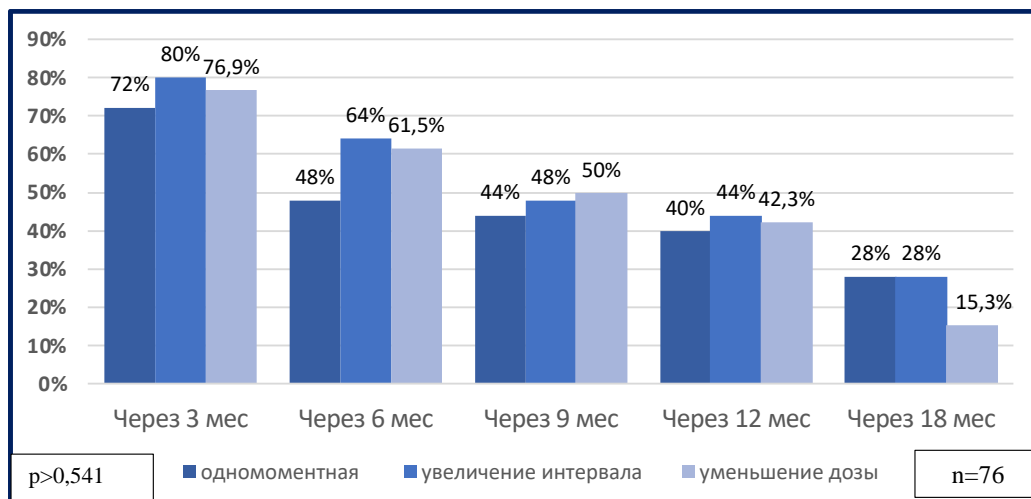


Рисунок 19. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Через 9 мес. наблюдения ремиссия регистрировалась у 11/25 (44%) 12/25 (48%) 13/26 (50%) ($p=0,958$); через 12 мес. – у 10/25 (40%), 11/25 (44%), и 11/26 (42,3%) ($p=0,541$); через 18 мес. – у 7/25 (28%), 7/25 (28%) и 4/26 (15,3%) ($p=0,471$) пациентов I-ой и II-ой и III-ей группы, соответственно, (рис.19).

Внутригрупповой анализ частоты сохранения ремиссии по индексу JADAS71 показал, что через 3 мес. после изменения схемы терапии стадия неактивной болезни сохранялась у 20/25 (80%), 20/25 (80%) и 20/26 (76,9%) ($p=0,4523$); через 6 мес.– у 13/25 (52%), 18/25 (72%), 16/26 (61,5%) ($p=0,3702$); через 9 мес. – у 12/25 (48%) 11/25 (44%) и 14 (53,8%) ($p=0,8085$); через 12 мес. – у 10/25 (40%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) ($p=0,6141$); через 18 мес. – у 7/25 (28%), 7/25 (28%) и 4/26 (15,3%) ($p=0,7088$) пациентов I-ой, II-ой и III-ей групп, соответственно, (рис.20).

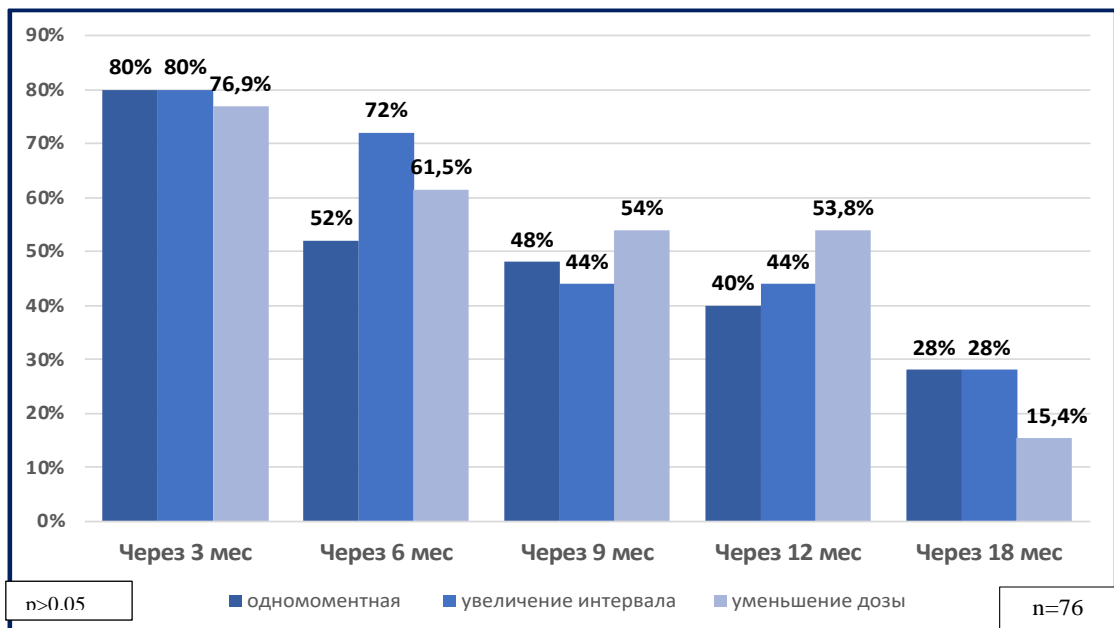


Рисунок 20. Частота сохранения безбиологической ремиссии по индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 вне зависимости от варианта отмены иФНО у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис. 21.

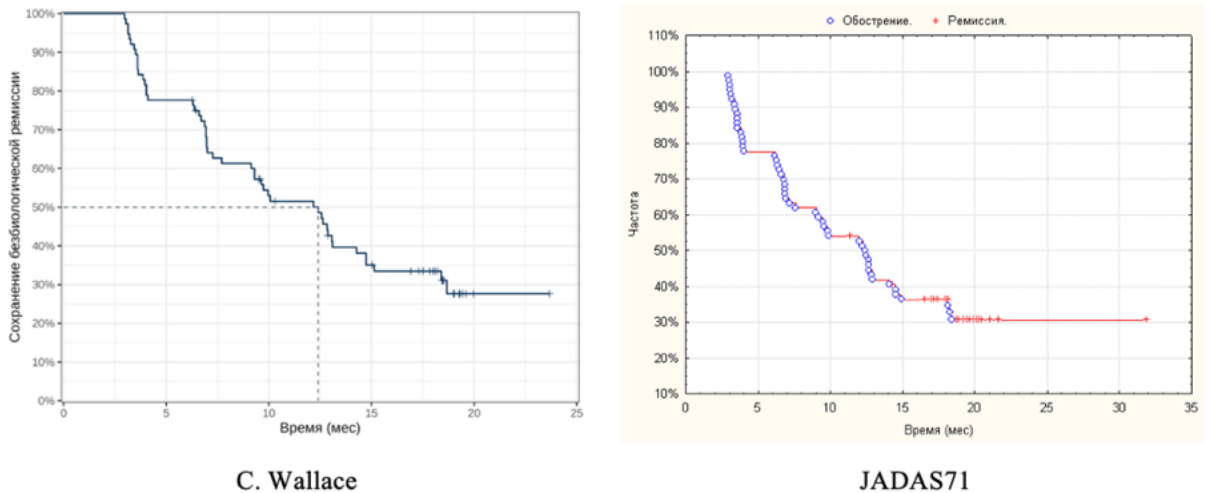


Рисунок 21. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 вне зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Медиана длительности ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 независимо от варианта отмены составила 12,4 (95% ДИ:7,7; 12,9) и 12,3 (95% ДИ:6,3; 18,2) мес., соответственно, ($p>0,05$) (рис.21).

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 проспективной когорты представлена на рис.22.

Медиана длительности ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА, лечившихся этанерцептом, составила – 10 (95% ДИ:6; 18) и 12 (95% ДИ:6;18) месяцев; адалимумабом – 9 (95% ДИ:6; 13) и 14 (95% ДИ:12;18) месяцев, соответственно, (рис.22).

Статистически значимой зависимости длительности безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены иФНО α от применявшегося препарата в проспективной когорте пациентов выявлено не было ($p=0,434$, $p=0,136$).

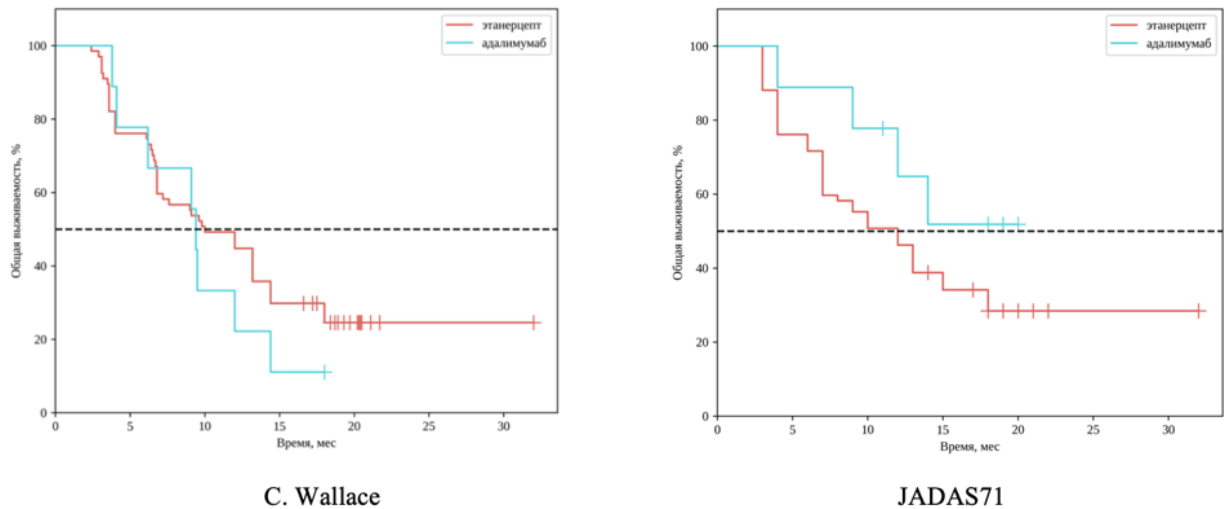


Рисунок 22. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применявшегося иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис.23.

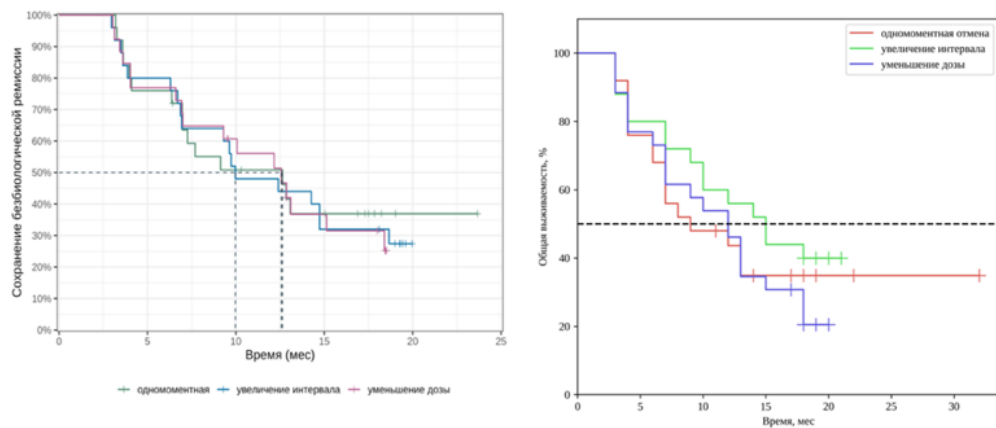


Рисунок 23. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (n=76).

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после одномоментной отмены иФНО α составила 12,6 (95% ДИ:7; 18) и 9 (95% ДИ:5;17) месяцев, после постепенного увеличения интервала –

10 (95% ДИ:6,9; 19,3) и 15 (95% ДИ:6;19) месяцев, после постепенного уменьшения дозы – 12,6 (95% ДИ:6,9; 15,1) и 12 (95% ДИ:6;16) месяцев (рис.23).

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

3.2.5. Частота, сроки развития и характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов проспективной когорты

Частота и сроки развития обострения заболевания ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлена на рис.24.

Обострение заболевания было зарегистрировано у 58/76 (76,3%) пациентов. Первый случай обострения – через 2 мес., пик случаев развития обострений ЮИА пришелся на 3-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.24).

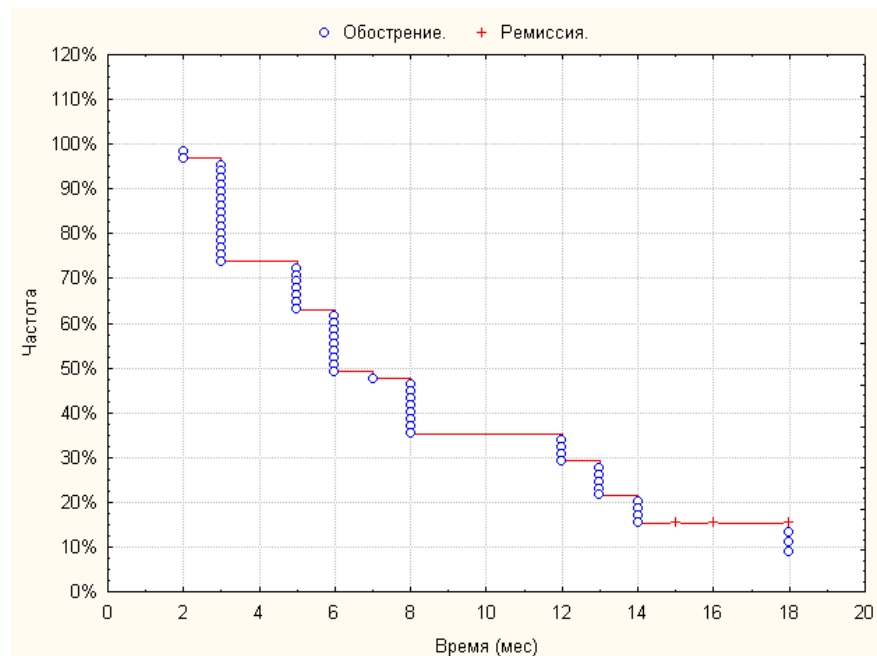


Рисунок 24. Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов проспективной когорты.

Частота и сроки развития обострения заболевания в зависимости от варианта отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты представлены на рис. 25.

В I-ой группе (одномоментная отмена) обострение заболевания было зарегистрировано у 18/25 (72%) пациентов. Пик случаев развития обострений ЮИА пришелся на 5-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 5-й месяц) (рис.25).

Во II-ой группе (отмена после постепенного увеличения интервала между введениями препарата) обострение заболевания было зарегистрировано у 18/25 (72%) пациентов. Пик случаев развития обострения ЮИА пришелся на 3-й месяц после изменения режима терапии (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.25).

В III-ей группе (отмена после постепенного уменьшения дозы препарата) обострение заболевания было зарегистрировано у 22/26 (84,6%) пациентов. Пик случаев развития обострения ЮИА пришелся на 3-й месяц после редукции дозы этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.25).

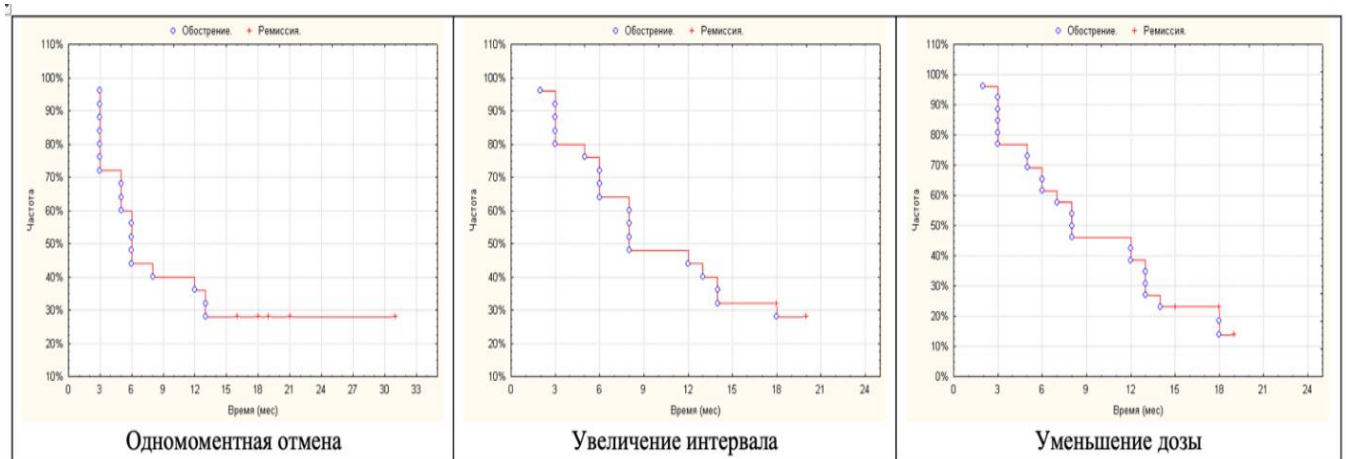


Рисунок 25. Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов проспективной когорты.

Обострение у 50/58 (86%) пациентов проявлялось рецидивом суставного синдрома, у 7/58 (12%) – увеита, у 1/58 (2%) – суставного синдрома и увеита.

Воспалительные изменения в суставах – припухлость, боль, утренняя скованность и нарастание функциональной недостаточности в коленных суставах наблюдались у 43/51 (84%) пациентов, голеностопных – у 25/51 (49%), тазобедренных – у 2/51 (4%), мелких суставах кистей и стоп – у 3/51 (6%), крестцово-подвздошных сочленениях – у 2/51 (4%), височно-нижнечелюстном суставе – у 1/51 (2%). У 2/51 (4%) пациентов отмечены признаки энтезопатии. Медиана числа суставов с активным артритом на одного пациента составила 2 (IQR 1; 7).

Обострение увеита у 1/8 (12,5%) пациента зарегистрировано через 3 мес., у 4/8 (50%) – через 6 мес., у 1/8 (12,5%) – через 9 мес., у 2/8 (25%) через – 12 мес.

Рецидив увеита после отмены иФНОα был зарегистрирован у 8/8 (100%) пациентов с увеитом в анамнезе.

На момент обострения ЮИА медиана значений СОЭ составила 11 (IQR 2; 66) мм/ч, концентрации СРБ в сыворотке крови – 5,7 (IQR 1; 24) мг/мл, значение СОЭ >20 мм/ч зарегистрировано у 4/58 (6,9%), сывороточной концентрации СРБ >5 мг/мл – у 7/58 (12%) пациентов.

У 49/58 (84,4%) пациентов объем поражения при развитии обострения ЮИА соответствовал таковому на момент начала терапии иФНОα. У 6/58 (10,3%) зарегистрировано распространение патологического процесса на ранее непораженные суставы. Новые случаи увеита – у 3/76 (3,9%) пациентов.

3.2.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНОα (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты

Терапия иФНОα была возобновлена у 56/58 (96,5%) детей с обострением ЮИА без системных проявлений, из них 41/56 (73,2%) пациенту этанерцептом, 15/56 (26,7%) – адалимумабом. У 54/56 (96,4%) пациентов повторное назначение

ранее отмененных иФНО α было высоко эффективно, обеспечило возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критерию АКРпеди50 и стадии неактивной болезни по критерию С. Wallace через 6 мес.

У 2/56 (3,6%) пациентов в связи с неэффективностью повторного назначения этанерцепта, было проведено «переключение» на адалимумаб.

У всех пациентов была достигнута стадия неактивной болезни. Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты в комбинации с иФНО α получали 23/56 (41,1%) пациентов.

У 2 детей, у которых терапия ГИБП не была возобновлена, обострение ЮИА купировалось путем назначения метотрексата (n=1) и тофацитиниба (n=1).

3.2.7. Заключение

Полученные результаты позволили сделать следующее заключение:

- безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) сохранялась, соответственно, у 57,9%/61,8%, 42,1%/42,1%, 23,7%/23,7% пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты; ее частота статистически значимо не зависела от 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;
- вариант отмены иФНО α достоверно не влиял на длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace/JADAS71 и составила 12,4 (IQR 7,7; 12,9)/12,3 (IQR 6,3; 18,2) месяцев у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты, соответственно; 12,6 (нижняя граница IQR – 7)/9 (IQR 5;17) месяцев – после одномоментной отмены; 10 (IQR 6,9; 19,3)/15 (IQR 6;19) месяцев – отмены путем увеличения интервала между

введениями; 12,6 (IQR 6,9; 15,1)/12 (IQR 6;16) ($p=0,6254$) месяцев – путем уменьшения дозы препарата;

- обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) зарегистрировано у 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 86%; увеита – у 12%, суставного синдрома и увеита – у 2%; рецидивом увеита у 8/8 (100%) пациентов с увеитом в анамнезе; характеризовалось первоначальным объемом поражения у 84,4%, распространением патологического процесса на новые суставы – у 10,3%, развитием увеита *de novo* – у 3,9%;
- 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 месяца и стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace/JADAS71 – через 6 месяцев 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 иФНО α (этанерцептом) потребовало переключение на другой ГИБП.

3.3. Результаты отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты

В данном разделе представлены результаты анализа у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты:

- характеристики до назначения ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом);

- частоты и длительности сохранения безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- частоты, сроков развития и характера обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба);
- эффективности возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом).

3.3.1. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты.

Характеристика включенных в исследование пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена в табл.5.

В исследование включены данные 213 пациентов (66 (31%) мальчиков и 147 (69%) девочек) в возрасте от 4,3 до 16,3 лет, медиана возраста – 10,9 (IQR 7,9;14;2) года. У всех пациентов был установлен диагноз ЮИА без системных проявлений, из них персистирующий олигоартрит – у 84/213 (39,4%), РФ-негативный полиартрит – у 58/213 (27,2%), энтезит-ассоциированный артрит – у 37/213 (17,3%), распространившийся олигоартрит – у 34/213 (15,9%). У 43/213 (20,2%) пациентов был диагностирован увеит.

Медиана возраста пациентов на момент дебюта заболевания составила 3,1 (IQR 1,8; 5,9) года.

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

На момент назначения этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов составила 6,2 (IQR 3,8; 9,3) года; длительности болезни– 19 (IQR 9; 41) мес. У всех больных отмечался активный суставной синдром, нарушение функции суставов, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ,

СРБ), высокая активность, по мнению врача, (ВАШ) и индексу JADAS71, плохое самочувствие, по мнению родителя/пациента, (ВАШ) (табл.5).

У 41/213 (19,2%) пациента выявлен HLA B27, у 57/213 (26,7%) – положительный антинуклеарный фактор.

Активный увеит, ассоциированный с ЮИА, был диагностирован у 43/213 (20,2%) пациентов, из них – у 23/43 (53,5%) – двусторонний, у 20/43 (46,5%) – односторонний.

До назначения этанерцепта/адалимумаба БМППП получали – 168/213 (78,8%) пациентов, из них 152/168 (90%) – метотрексат, 6/168 (3,5%) – сульфасалазин, 2/168 (1,1%) – циклоспорин, 8/168 (4,8%) метотрексат в комбинации с циклоспорином. На момент инициации терапии этанерцептом/адалимумабом глазные капли на основе ГКС применялись у всех пациентов с активным увеитом; 2/213 (0,9%) – получали преднизолон для перорального приема, 2/213 (0,9%) – для внутривенного введения.

Другие ГИБП до назначения этанерцепта/адалимумаба применялись у 26/213 (12,2%) пациентов, из них у 21/26 – инфликсимаб, 2/26 – тоцилизумаб, 2/26 – абатацепт, 1/26 – цертолизумаб.

Медиана длительности заболевания у «биологически не наивных пациентов» до назначения первого ГИБП составила 19 (IQR 12;34) месяцев.

«Биологически наивными» (неполучавшими ГИБП) были 187/213 (87,7%) пациентов (табл.5).

Таблица 5. 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 БМППП, мес. (Me (25;75))	4 (IQR 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)

Таблица 5. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213) (продолжение).

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
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. (%)	17 (7,9)	35 (25,5)	8 (10,5)	8 (10,5)	25 (11,7)	43 (20,1)
Терапия БМППП, 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)	2 (1,9)
– 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)	2 (1,9)
– метотрексат+сульфасалазин	0	1(1,7)	0	0	0	1 (1)

Примечание. АНФ(+) – положительный результат теста на антинуклеарный фактор, БМППП – 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, CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, HLA B27 – human leukocyte antigen B27.

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

Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.26.

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90/ зарегистрировано у 100%/98,1%/88,7%/46%; через 12 мес. – у 100%/100%/99,5%/81,5% пациентов, соответственно, ($p>0,05$) (рис.26).

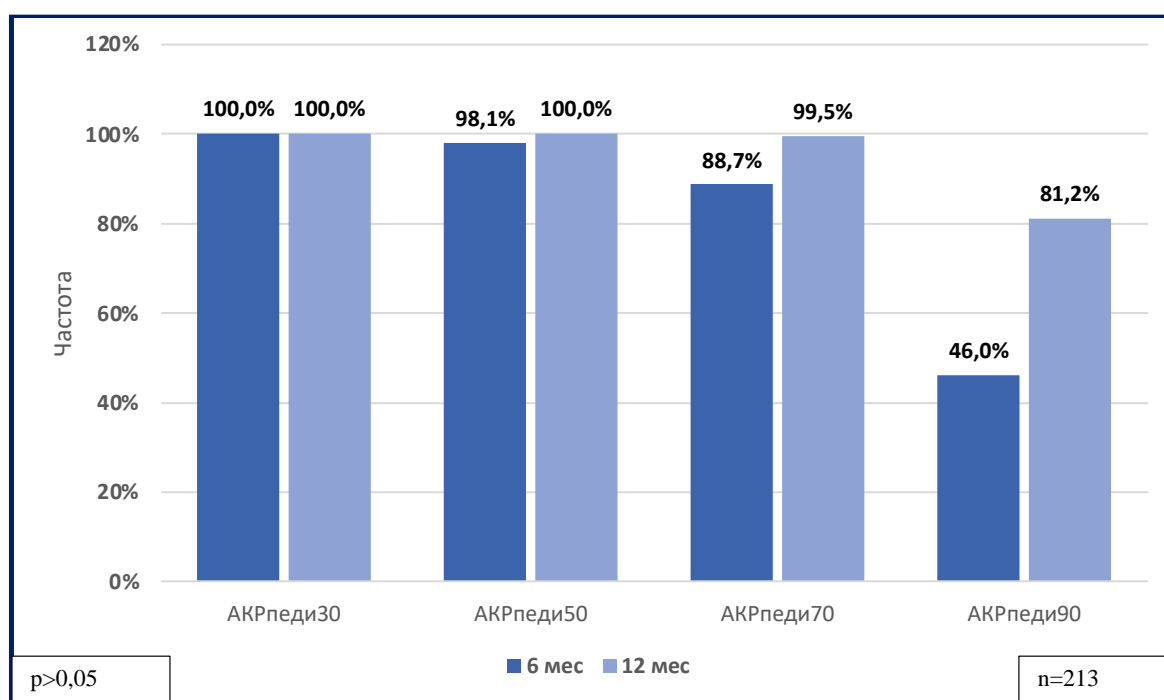


Рисунок 26. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди30/50/70/90 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.27.

Через 6 мес. от начала лечения этанерцептом/адалимумабом стадия неактивной болезни по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с

ЮИА без системных проявлений общей когорты была достигнута у 202/213 (94,8%); через 12 мес. – у 211/213 (99,1%) пациентов. Достоверной разницы в зависимости от критерия оценки ремиссии выявлено не было ($p>0,05$) (рис.27).

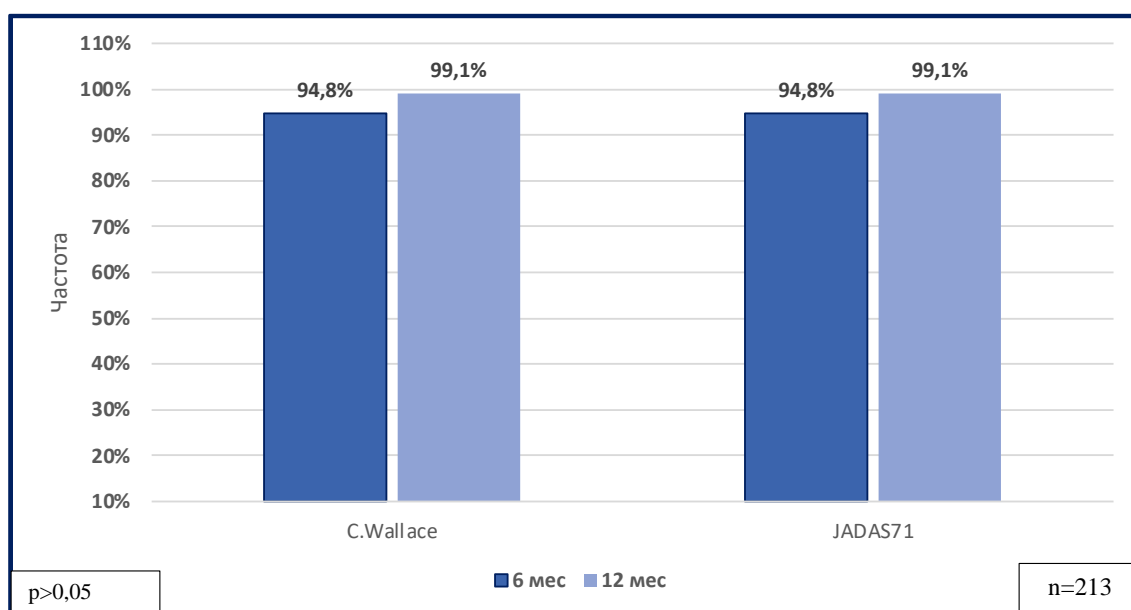


Рисунок 27. Эффективность терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Эффективность терапии ингибиторами ФНО α по критериям АКРпеди 30/50/70/90, критериями C.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.28, 29.

Через 6 мес. от начала терапии иФНО α улучшение по критериям АКРпеди30/50/70/90 было зарегистрировано у 100%/99%/92%/59% и 100%/99%/97%/86% пациентов, лечившихся этанерцептом и адалимумабом, соответственно; через 12 мес. – у 100%/100%/100%/86% и 100%/100%/100%/95% больных ($p>0,05$) (рис.28).

Через 6 мес. после начала лечения стадия неактивной болезни по критериям C.Wallace и по индексу JADAS71 – была достигнута у 98% и 100%, соответственно, через 12 мес. – у всех пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб, соответственно, (рис.29).

Статистически значимой зависимости эффективности терапии ЮИА без системных проявлений по критериям АКРпеди, критериям ремиссии C. Wallace и

индексу JADAS71 от применяемого иФНОα в общей когорте пациентов выявлено не было ($p>0,05$).

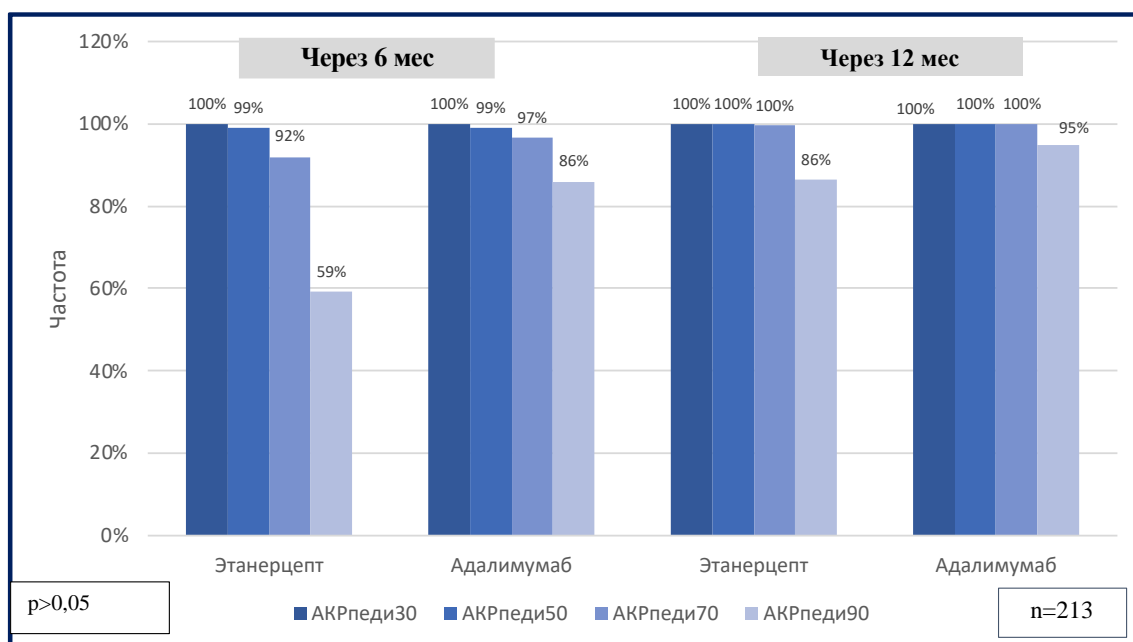


Рисунок 28. Эффективность терапии иФНОα (этанерцептом/адалимумабом) по критериям АКРпеди 30/50/70/90 в зависимости от применяемого препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

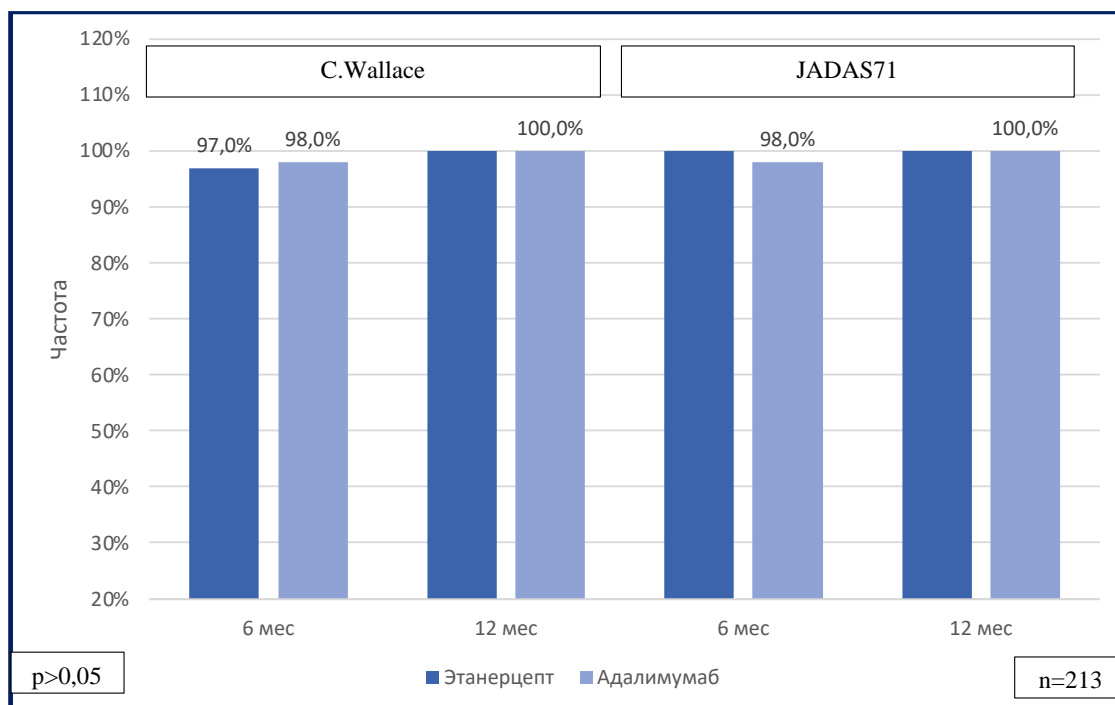


Рисунок 29. Эффективность терапии по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применяемого препарата (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты.

3.3.3. Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба)

Характеристика пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена в табл.5.

На момент отмены этанерцепта/адалимумаба медиана возраста пациентов с ЮИА составила 10,9 (IQR 7,9; 14,2) года, длительности терапии иФНО α – 45 (IQR 37;62) мес., длительности ремиссии – 37 (IQR 29; 55) мес. (табл.5).

У 84% пациентов активность болезни (ВАШ врача) и состояние здоровья (ВАШ родителя/пациента) составила 0 баллов, у 16% – <10 мм, активность болезни по индексу JADAS71 \leq 1 балла. Значимые функциональные нарушения по шкале СНАQ (\geq 0,13 баллов) выявлялись – у 29/213 (13,6%) пациентов.

У всех пациентов отсутствовали утренняя скованность, припухшие, болезненные суставы и суставы с активным артритом; значения лабораторных маркеров активности болезни (СОЭ, СРБ) соответствовали референсным интервалам (<20 мм/ч и <5 мг/л, соответственно) (табл.5).

До прекращения биологической терапии этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю (максимальная разовая доза – 50 мг) получали 162/213 (76,1%) пациентов, адалимумаб в дозе 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная разовая доза – 40 мг) – 51/213 (23,9%) больной.

У 105/213 (49%) пациентов отмена ингибиторов ФНО α проводилась на фоне сопутствующей терапии БМППП (метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин (табл.5).

3.3.4. Частота и длительность сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты

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

общей когорты оценивалась по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 (рис.30, 31).

При оценке по критериям С.Wallace безбиологическая ремиссия через 6 мес. сохранялась – у 136/213 (63,8%) пациентов, через 12 мес. – у 111/213 (52,1%), через 18 мес. – у 80/213 (37,6%) пациентов с ЮИА ($p>0,05$) (рис.30).

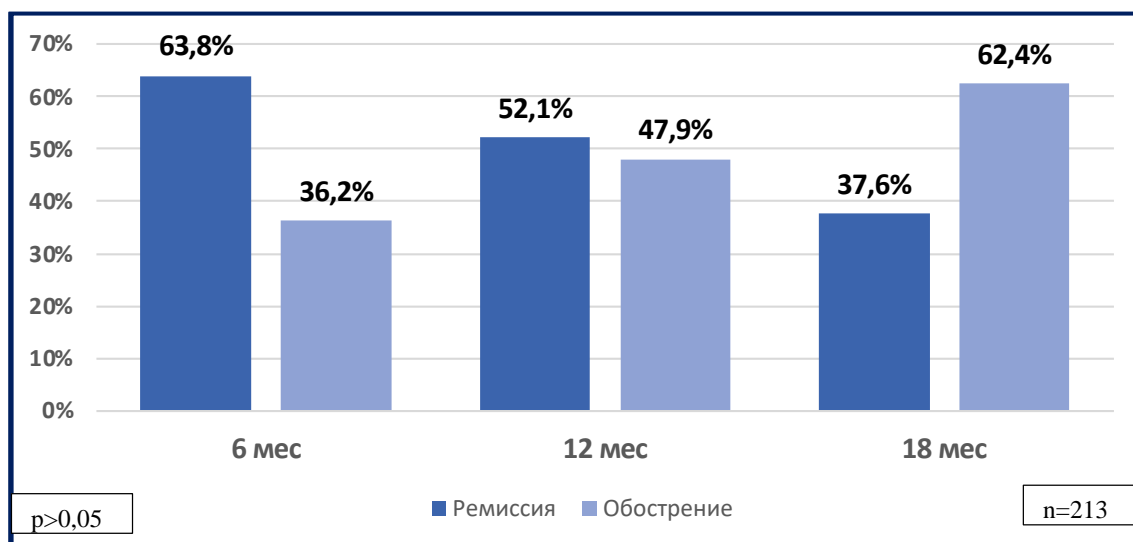


Рисунок 30. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

При оценке по индексу JADAS71 безбиологическая ремиссия через 6 мес. сохранялась – у 133/213 (62,4%) пациентов, через 12 мес. – у 107/213 (50,2%), через 18 мес. – у 74/213 (34,7%) пациентов с ЮИА, ($p>0,05$) (рис.31).

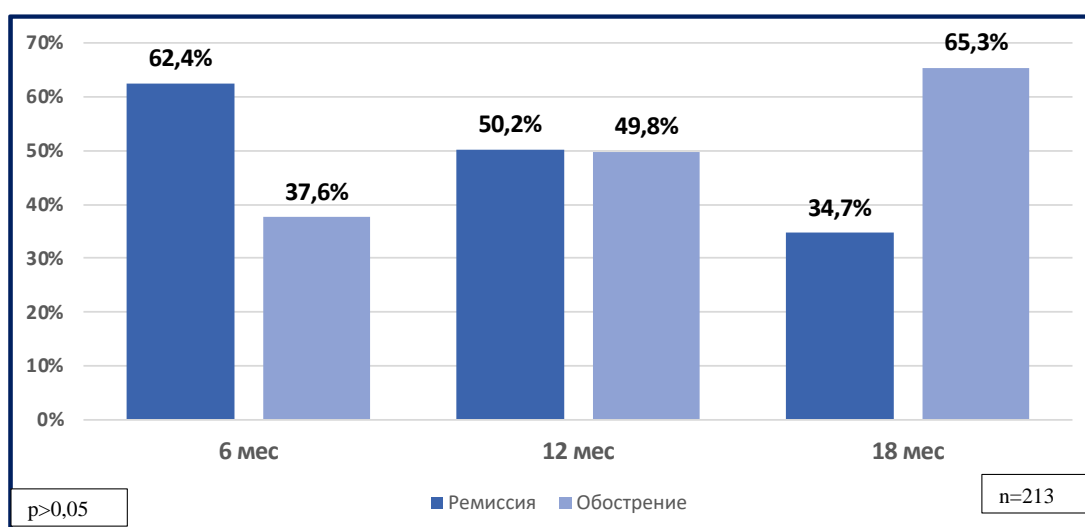


Рисунок 31. Частота сохранения безбиологической ремиссии по индексу JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.32, 33.

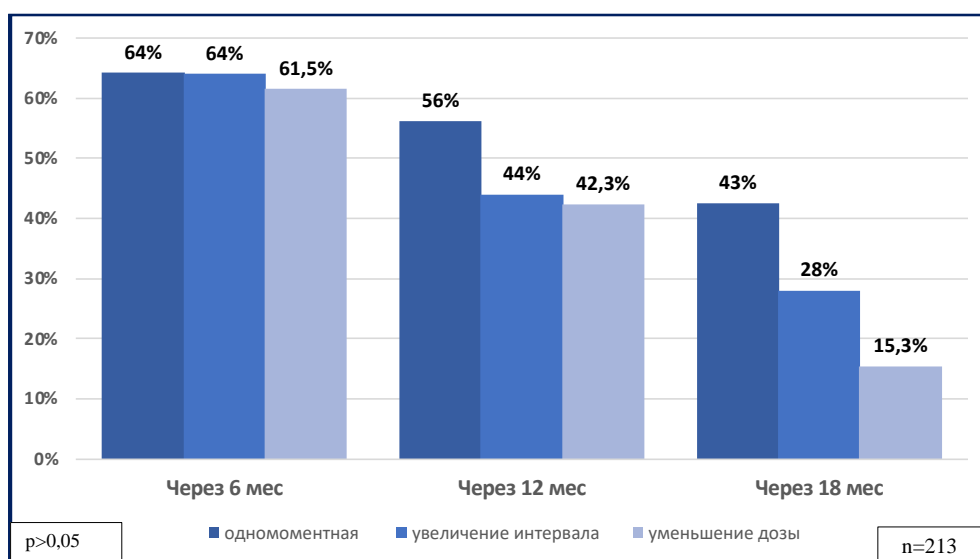


Рисунок 32. Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

При оценке по критериям С.Wallace через 6 мес. после отмены иФНО α безбиологическая ремиссия сохранялась у 104/162 (64,2%), 16/25 (64%), 16/26 (61,5%) пациентов I-ой (одномоментная отмена), II-ой (отмена после увеличения интервала между введениями препарата), III-ей (отмена после постепенного уменьшения дозы препарата) групп, соответственно, ($p=0,5406$); через 12 мес. – у 91/162 (56,1%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) ($p=0,7695$); через 18 – у 69/162 (42,5%), 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) пациентов II-ой, II-ой, III-ей групп, соответственно, ($p=0,445$) (рис.32).

При оценке по индексу JADAS71 через 6 мес. после отмены иФНО α безбиологическая ремиссия сохранялась у 99/162 (61,1%), 18/25 (72%), 16/26 (61,5%) пациентов I-ой (одномоментная отмена), II-ой (отмена после увеличения интервала между введениями препарата), III-ей (отмена после постепенного уменьшения дозы препарата) групп, соответственно, ($p=0,3702$); через 12 мес. у 85/162 (56,1%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) ($p=0,6141$); через 18 мес. – у 63/162

(42,5%), 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) пациентов II-ой, II-ой, III-ей групп, соответственно, ($p=0,445$) (рис.33).

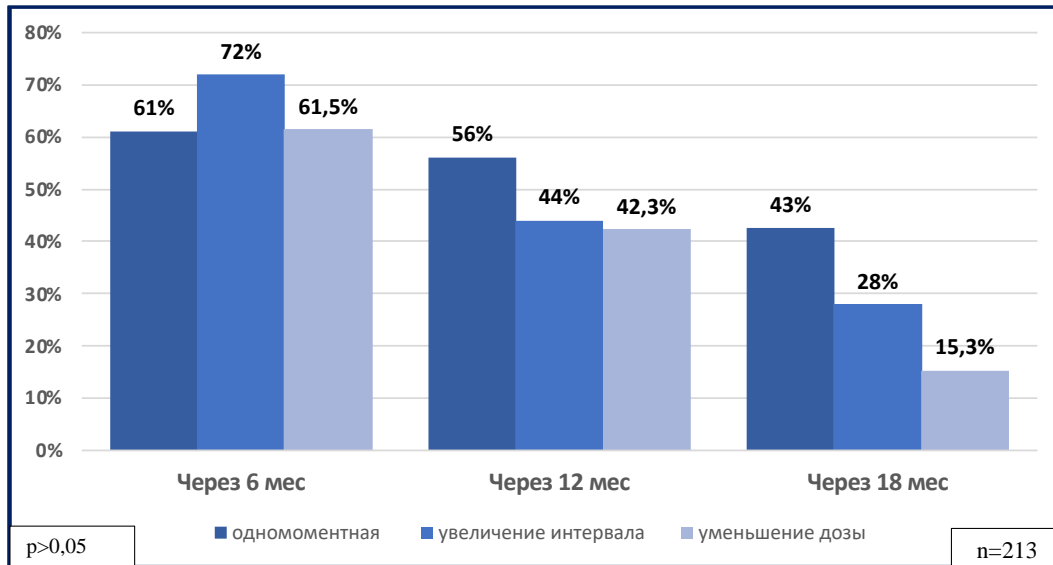


Рисунок 33. Частота сохранения безбиологической ремиссии по индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта/адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты в зависимости от применявшегося иФНО α представлена на рис.34.

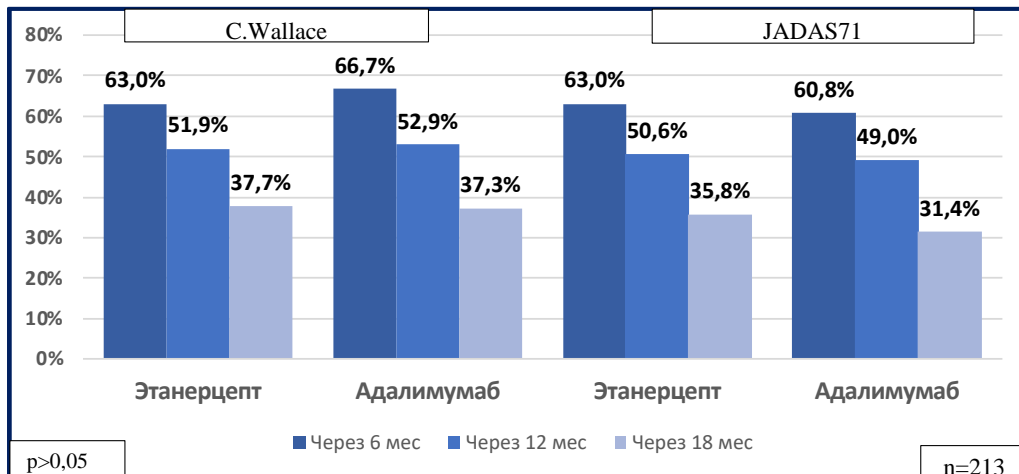


Рисунок 34. Частота сохранения стадии безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта/адалимумаба у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты в зависимости от применявшегося иФНО α (n=213).

При оценке по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 стадия неактивной болезни через 6 мес. сохранялась у 102/162 (63%), 102/162 (63%) и 34/51 (66,7%), 31/51 (60,8%) пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб ($p=0,1194$); через 12 мес. – у 84/162 (51,9%), 82/162 (50,6%) и 27/51 (52,9%), 25/51 (49%), соответственно, ($p=0,4024$); через 18 мес. – у 61/162 (37,7%), 58/162 (35,8%) и 18/51 (37,3%), 18/51 (31,4%) пациентов, лечившихся этанерцептом и адалимумабом, ($p=0,8085$) (рис.34).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.35.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 составила 13 (95% ДИ:5; 28) и 12 (95% ДИ:5; 28) месяцев, соответственно, (рис.35). Статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

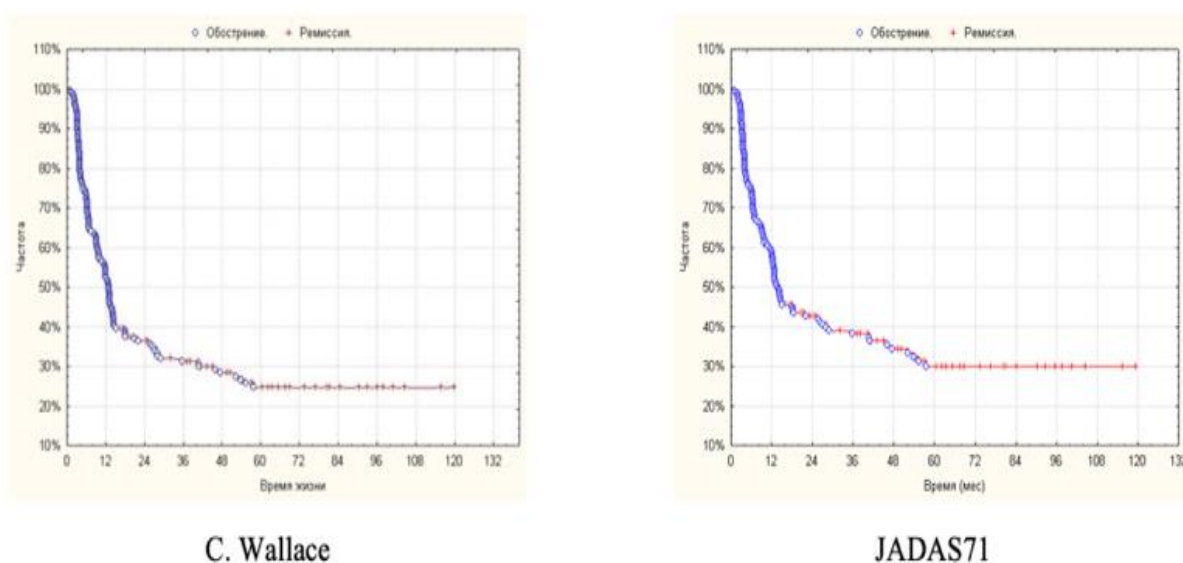


Рисунок 35. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

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 общей когорты представлена на рис.36.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после отмены этанерцепта составила 12 (95% ДИ:5; 26) и 12 (95% ДИ:4;26) мес. ($p=0,434$), адалимумаба – 13 (95% ДИ:6; 49) и 12 (95% ДИ:5;120) мес. ($p=0,136$), соответственно, (рис.36).

Статистически значимой зависимости длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 от применявшегося препарата в общей когорте пациентов выявлено не было ($p=0,434$, $p=0,136$).

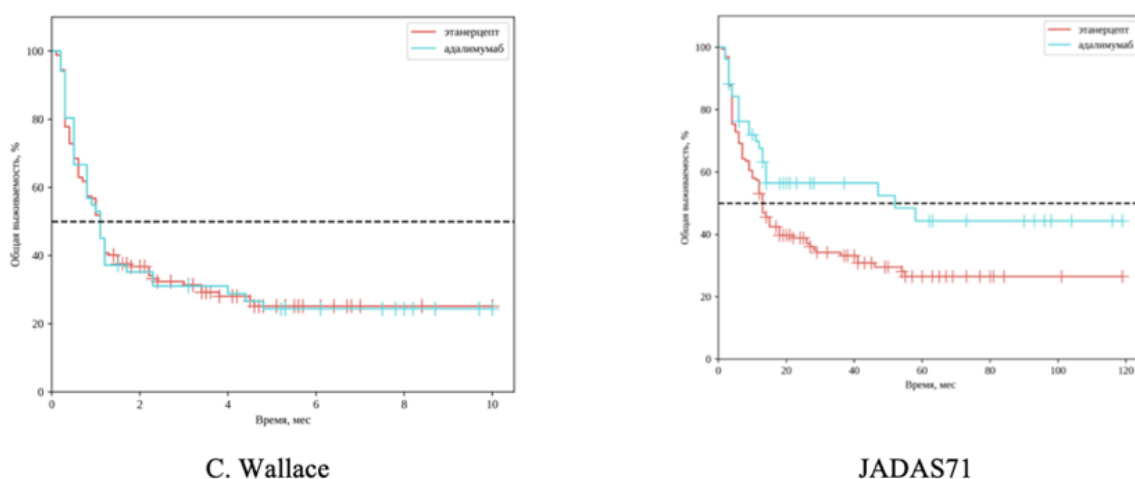


Рисунок 36. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от применявшегося иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.37

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace и индексу JADAS71 после одномоментной отмены составила 12,6 (нижняя граница 95% ДИ – 7) и 12 (95% ДИ: 6;42), ($p=0,6766$); после постепенного увеличения интервала между введениями – 10 (95% ДИ:6,9; 19,3) и 15 (95% ДИ:6;19) месяцев ($p=0,5406$), после постепенного уменьшения дозы –

12,6 (95% ДИ:6,9; 15,1) и 12 (95% ДИ:6;16) месяцев, соответственно, ($p=0,4467$) (рис.37).

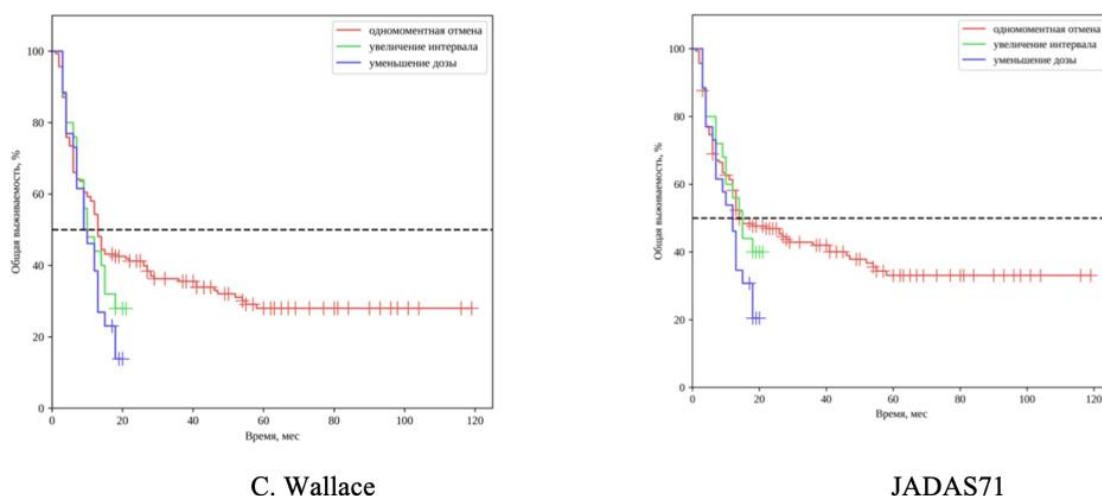


Рисунок 37. Длительность безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты (n=213).

3.3.5. Частота, сроки и характер обострения ЮИА после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в общей когорте пациентов

Частота и сроки развития обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.38.

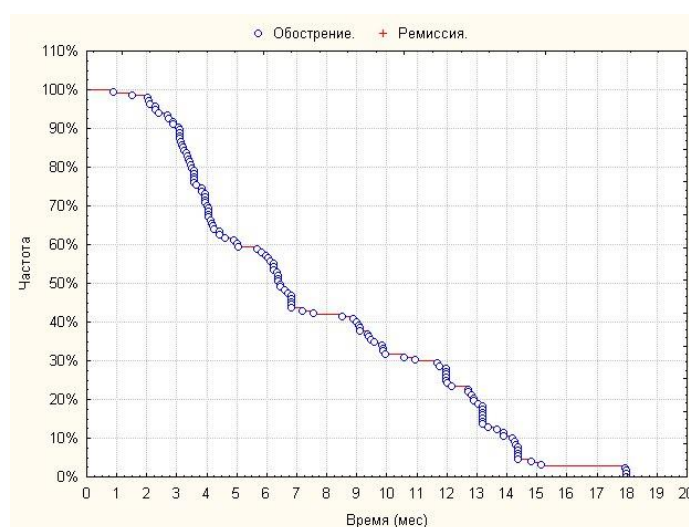


Рисунок 38. Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов общей когорты (длительность наблюдения 18 мес (n=213)).

Обострение заболевания было зарегистрировано у 133/213 (62,4%) пациентов с ЮИА без системных проявлений; первый случай – через 1 мес. Пик развития случаев обострения ЮИА пришелся на 3-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 7-й месяц) (рис.38).

Частота и сроки развития обострения заболевания в зависимости от варианта отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты представлена на рис.39.

В I-й группе (одномоментная отмена) обострение заболевания было зарегистрировано у 93/162 (57,4%) пациентов. Пик случаев развития обострений ЮИА пришелся на 5-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.39).

Во II-й группе (отмена после постепенного увеличения интервала между введениями препарата) обострение заболевания было зарегистрировано у 18/25 (72%) пациентов. Пик случаев развития обострения ЮИА пришелся на 3-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.39).

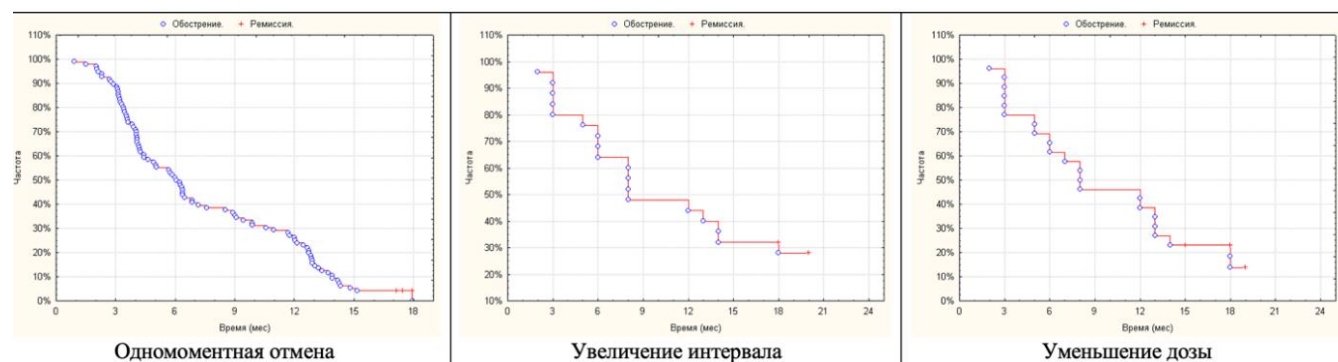


Рисунок 39. Частота и сроки развития обострения ЮИА без системных проявлений в зависимости от варианта отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов общей когорты.

В III-й группе (отмена после постепенного уменьшения дозы препарата) обострение заболевания было зарегистрировано у 22/26 (84,6%) пациентов. Пик случаев развития обострения ЮИА пришелся на 3-й месяц после отмены этанерцепта/адалимумаба (до половины всех случаев обострения отмечено в период с 3-го по 6-й месяц) (рис.39).

Обострение у 108/133 (81,2%) пациентов проявлялось рецидивом суставного синдрома, у 15/133 (11,2%) – увеита, у 10/133 (7,5%) – суставного синдрома и увеита.

Воспалительные изменения в суставах – припухлость, боль, утренняя скованность и нарастание функциональной недостаточности наблюдались у 110/118 (93,2%) пациентов наблюдались в коленных суставах, у 45/118 (38,1%) – в голеностопных, у 6/118 (5%) – лучезапястных, у 3/118 (2,5%) – в тазобедренных, у 6/118 (5%) – в мелких суставах кистей и стоп, у 3/118 (2,5%) – в крестцово-подвздошных сочленениях, у 1/118 (0,8%) – в височно-нижнечелюстном суставе. У 4/118 (3,3%) пациентов отмечены признаки энтезопатии. Медиана числа суставов с активным артритом на одного пациента составила 3 (IQR 1; 8).

Обострение увеита зарегистрировано у 1/25 (4%) пациента через 3 мес., у 13/25 (52%) – через 6 мес., у 1/25 (4%) – через 9 мес., у 4/25 (16%) через – 12 мес., у 6/25 (24%) – в течение 18 мес. после отмены иФНО α .

Рецидив увеита зарегистрирован у 25/43 (58%) пациентов с увеитом в анамнезе.

На момент обострения ЮИА медиана значений СОЭ составила 14 (IQR 2; 72) мм/ч, концентрации СРБ в сыворотке крови – 6,4 (IQR 1; 32) мг/мл, значение СОЭ >20 мм/ч зарегистрировано у 15/133 (11,2%), сывороточной концентрации СРБ >5 мг/мл – у 27/133 (20,3%) пациентов.

У 108/133 (81,2%) пациентов объем поражения при развитии обострения ЮИА после отмены иФНО α соответствовал таковому на момент начала биологической терапии. У 22/133 (16,5%) пациентов зарегистрировано распространение патологического процесса на ранее непораженные суставы; у 3/133 (1,5%) – новые случаи увеита.

3.3.6. Эффективность возобновления терапии ингибиторами ФНО α (этанерцептом/адалимумабом) у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты

Терапия ГИБП была возобновлена у 124/133 (93,2%) детей с обострением ЮИА, из них 117/124 (94,4%) назначены ранее отмененные препараты (81/124 (65%) – этанерцепт, 36/124 (29%) – адалимумаб). У 117/124 (94%) пациентов возобновление терапии было высоко эффективно и обеспечивало возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям АКРпеди через – 3 мес. и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 – через 6 мес.

В связи с неэффективностью повторного назначения этанерцепта 2/124 (1,6%) пациента были переключены на адалимумаб; 5/124 (4%) – на другие ГИБП: 2/124 (1,6%) – на абатацепт, 2/124 (1,6%) – на тоцилизумаб, 1/124 (0,8%) – на голимумаб. У всех пациентов обострение купировалось и была достигнута ремиссия заболевания.

Из 9/133 (6,8%) пациентов, которым терапия ГИБП не была возобновлена, обострение ЮИА купировалось путем назначения НПВП (n=2), метотрексата (n=5), тофацитиниба (n=2).

Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты в комбинации с ГИБП продолжили получать 40/133 (30,1%) больных.

3.3.7. Заключение

Результаты, полученные на этом этапе исследования, позволяют сделать следующее заключение:

- 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;

- 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% – после одномоментной; 64%/72%, 44%/44% 28%/28% – отмены путем увеличения интервала между введениями; 62%/62%, 42%/42%, 15%/15% – путем уменьшения дозы препарата;
- вариант отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) достоверно не влиял на длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace/JADAS71 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты, которая составила 13 (95% ДИ: 5; 28)/12 (95% ДИ: 5; 28) месяцев, соответственно; после одномоментной отмены – 12,6 (нижняя граница 95% ДИ – 7)/12 (95% ДИ: 6;42) месяцев, отмены путем увеличения интервала – 10 (95% ДИ: 6,9; 19,3)/15 (95% ДИ: 6;19) месяцев и уменьшения дозы – 12,6 (95% ДИ: 6,9; 15,1)/12 (95% ДИ: 6;16) ($p=0,6254$) месяцев, соответственно;
- обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развилось у 62% пациентов с ЮИА без системных проявлений, более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; проявлялось 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; характеризовалось первоначальным объемом поражения – у 81%, распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 17%, развитием новых случаев увеита – у 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 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 иФНОα (этанерцептом) требовалось переключение на другой ГИБП.

3.4. Предикторы сохранения безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНОα (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений

На данном этапе работы были поставлены задачи:

Определить:

- предикторы сохранения безбиологической ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace после отмены терапии ингибиторами ФНОα (этанерцепта/адалимумаба);
- предикторы обострения заболевания в зависимости от варианта отмены ингибиторов ФНОα (этанерцепта/адалимумаба).

Определение предикторов сохранения безбиологической ремиссии и зависимости их значимости от варианта отмены иФНОα проводилось на основании анализа потенциальных предикторов по данным общей когорты пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Для определения потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии были использованы критерии ремиссии С. Wallace, как наиболее чувствительного показателя. В качестве возможных предикторов, предположительно ассоциированных с сохранением безбиологической ремиссии после отмены иФНОα, с помощью бинарных логистических регрессионных моделей проанализированы 99 показателей: демографические (пол, возрастные характеристики), анамнестические (длительность болезни и ремиссии, лекарственный анамнез), клинические (вариант ЮИА, системные проявления, увеит, суставной синдром – наличие патологических изменений в отдельных суставах); лабораторные (СОЭ, СРБ, АНФ, HLA B27, сывороточная концентрация

S-100 белка, высокочувствительного С-реактивного белка), инструментальные (УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс) характеристики; индексы активности болезни и функциональной недостаточности (ВАШ врача/пациента, СНАQ, процент улучшения по критериям АКРпеди) и др. (табл.6-8).

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. Анализ ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 6, 12 и 18 мес. представлены в табл.6-8.

В результате проведенного анализа статистически достоверными предикторами сохранения ремиссии заболевания были женский пол ребенка, достижение 90% улучшения по критерию АКРпеди через 6 и 12 мес. от начала лечения иФНО α , отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения ингибиторов ФНО α , продолжение терапии метотрексатом после отмены генно-инженерных биологических препаратов; предикторы обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α – значение индекса СНАQ ≥ 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте заболевания; повышение сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100), высокочувствительного СРБ иФНО α , субклинический синовит по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба); наличие увеита в анамнезе. Остальные показатели достоверно не влияли на сохранение ремиссии заболевания.

Таблица 6. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 6 месяцев после отмены иФНОα (n=213).

Предиктор	ОШ [95% ДИ] (n=213)	p	Одномоментная (n=162)		Увеличение интервала (n=25)		Уменьшение дозы (n=26)		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
Женский пол	1,57 [0,61; 4,10]	0,3484	0,94 [0,15; 5,52]	0,9428	0,50 [0,08; 2,63]	0,4235	11,37 [1,9; 101,73]	0,0135	0,0321
Диагноз (ILAR)									
<i>полиартрит РФ-негативный</i>	0,53 [0,17; 1,69]	0,2821	–	–	–	–	–	–	–
<i>распространившийся артрит (>5)</i>	0,54 [0,16; 1,80]	0,3151	–	–	–	–	–	–	–
<i>персистирующий артрит (<5)</i>	0,78 [0,18; 2,93]	0,7209	–	–	–	–	–	–	–
<i>энтезитассоциированный артрит</i>	0,65 [0,09; 5,53]	0,6654	–	–	–	–	–	–	–
HLA B27	0,21 [0,06; 0,62]	0,0064	0,13 [0,01; 1,13]	0,0981	0,81 [0,11; 7,25]	0,8351	0,07 [0,01; 0,44]	0,0087	0,1996
Дебют заболевания									
Возраст на момент дебюта	1,01 [0,87; 1,18]	0,9014	1,34 [0,95; 2,06]	0,1293	1,04 [0,80; 1,40]	0,7805	0,86 [0,66; 1,09]	0,2081	0,1096
Дебют до 2 лет	1,11 [0,40; 3,21]	0,8372	0,44 [0,05; 3,27]	0,4269	0,91 [0,16; 5,70]	0,9147	2,45 [0,43; 19,90]	0,3410	0,4451
Лихорадка	1,91 [0,58; 7,51]	0,3115	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ	0,91 [0,60; 1,35]	0,6269	0,88 [0,42; 1,83]	0,7338	1,63 [0,82; 3,78]	0,1967	0,39 [0,13; 0,93]	0,0584	0,0422
СРБ	0,99 [0,76; 1,30]	0,9483	0,96 [0,62; 1,48]	0,8473	1,52 [0,90; 3,19]	0,1828	0,66 [0,34; 1,14]	0,1577	0,1033
Локтевые суставы	0,29 [0,01; 3,20]	0,3261	–	–	–	–	–	–	–
Лучезапястные суставы	1,27 [0,31; 6,42]	0,7514	–	–	–	–	–	–	–
Суставы пальцев кистей	1,08 [0,37; 3,28]	0,8916	–	–	–	–	–	–	–
Тазобедренные суставы	1,63 [0,56; 5,17]	0,3839	4,50 [0,79; 37,16]	0,1122	3,64 [0,46; 76,97]	0,2780	0,27 [0,03; 1,99]	0,2006	0,0873
Коленные суставы	2,18 [0,69; 7,03]	0,1825	2,25 [0,31; 20,20]	0,4269	2,17 [0,32; 15,12]	0,4177	2,14 [0,22; 21,13]	0,4883	0,9994
Голеностопные суставы	1,06 [0,42; 2,69]	0,9010	2,16 [0,44; 11,53]	0,3496	0,83 [0,14; 4,55]	0,8351	0,68 [0,13; 3,68]	0,6489	0,5755
Суставы пальцев стоп	0,43 [0,08; 2,08]	0,2886	0,77 [0,03; 21,08]	0,8589	0,53 [0,02; 14,70]	0,6711	0,22 [0,01; 2,65]	0,2445	0,7973
Крестцово-подвздошное сочленение	0,61 [0,02; 15,80]	0,7293	–	–	–	–	–	–	–
Ригидность позвоночного столба	0,61 [0,02; 15,80]	0,7293	–	–	–	–	–	–	–
Утренняя скованность	1,03 [0,41; 2,61]	0,9554	0,97 [0,18; 5,27]	0,9732	2,40 [0,42; 14,47]	0,3226	0,44 [0,08; 2,25]	0,3242	0,3739
Болезненность суставов	1,05 [0,81; 1,42]	0,6970	1,55 [0,95; 3,29]	0,1660	1,03 [0,64; 1,71]	0,9159	0,31 [0,07; 0,88]	0,0554	0,0230
Отек суставов	1,09 [0,84; 1,47]	0,5350	1,62 [1,02; 3,35]	0,0930	1,16 [0,75; 2,12]	0,5461	0,11 [0,01; 0,47]	0,0246	<0,0001
Ограничение движений	0,96 [0,71; 1,32]	0,8117	1,37 [0,74; 2,80]	0,3400	1,08 [0,65; 1,91]	0,7676	0,64 [0,30; 1,15]	0,1669	0,1963
Число активных суставов	1,05 [0,87; 1,28]	0,6408	1,51 [1,02; 2,87]	0,1044	1,11 [0,81; 1,63]	0,5369	0,46 [0,21; 0,81]	0,0195	0,0021

Таблица 6. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 6 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ] (n=213)	p	Одномоментная (n=162)		Увеличение интервала (n=25)		Уменьшение дозы (n=26)		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
ВАШ врача	0,98 [0,93; 1,03]	0,4880	1,01 [0,93; 1,10]	0,8578	1,05 [0,95; 1,18]	0,3214	0,90 [0,79; 1,00]	0,0761	0,0810
ВАШ пациента/родителя	0,99 [0,94; 1,05]	0,8287	1,02 [0,93; 1,13]	0,6136	1,05 [0,94; 1,19]	0,3833	0,91 [0,78; 1,02]	0,1513	0,1564
CHAQ	0,88 [0,45; 1,73]	0,7099	2,41 [0,64; 10,86]	0,2151	0,49 [0,10; 1,44]	0,2558	0,86 [0,26; 2,89]	0,8003	0,1986
JADAS71	1,00 [0,98; 1,01]	0,6805	1,01 [0,97; 1,05]	0,5608	0,99 [0,96; 1,02]	0,5689	1,00 [0,96; 1,03]	0,7652	0,6977
<i>Лечение до назначения иФНОα</i>									
БМПРП	1,72 [0,38; 7,86]	0,4699	1,30 [0,05; 35,67]	0,8589	0,88 [0,04; 10,62]	0,9183	4,57 [0,38; 108,47]	0,2445	0,6343
Метотрексат	3,42 [0,93; 14,26]	0,0703	2,89 [0,24; 67,90]	0,4142	2,00 [0,20; 19,79]	0,5293	8,00 [0,84; 180,68]	0,0962	0,6857
Сульфасалазин	0,91 [0,29; 3,02]	0,8698	0,77 [0,03; 21,08]	0,8589	0,29 [0,03; 2,14]	0,2262	1,91 [0,32; 15,63]	0,4956	0,3847
Циклоспорин	0,81 [0,17; 4,36]	0,7885	–	–	–	–	–	–	–
Пункция сустава	2,72 [0,92; 9,24]	0,0833	–	–	–	–	–	–	–
ГКС глазные капли	0,92 [0,14; 7,33]	0,9301	–	–	–	–	–	–	–
ГКС перорально	1,24 [0,11; 27,51]	0,8609	–	–	–	–	–	–	–
Пульс-терапия ГКС	1,91 [0,23; 39,64]	0,5836	–	–	–	–	–	–	–
<i>Характеристика пациентов на момент назначения иФНОα</i>									
Возраст на момент назначения иФНОα	0,97 [0,83; 1,12]	0,6692	1,11 [0,85; 1,49]	0,4534	0,98 [0,73; 1,31]	0,8767	0,85 [0,65; 1,08]	0,2052	0,3580
Утренняя скованность	1,40 [0,55; 3,59]	0,4793	0,57 [0,11; 2,83]	0,4969	5,83 [1,02; 48,86]	0,0644	1,11 [0,22; 5,92]	0,8988	0,1503
Болезненность суставов	1,11 [0,94; 1,38]	0,2510	1,22 [0,98; 1,76]	0,1549	1,24 [0,74; 2,29]	0,4466	0,91 [0,62; 1,33]	0,6164	0,4048
Отек суставов	1,04 [0,85; 1,29]	0,7254	1,14 [0,86; 1,57]	0,3776	1,09 [0,74; 1,76]	0,6872	0,75 [0,41; 1,31]	0,3106	0,4137
Ограничение движений	1,12 [0,95; 1,40]	0,2531	1,18 [0,95; 1,69]	0,2573	1,68 [0,98; 4,27]	0,1405	0,83 [0,51; 1,27]	0,3871	0,1360
Число активных суставов	1,07 [0,95; 1,22]	0,3030	1,13 [0,96; 1,41]	0,1977	1,11 [0,86; 1,54]	0,4756	0,98 [0,77; 1,27]	0,8323	0,6101
Увеит в анамнезе	0,81 [0,17; 4,36]	0,7885	–	–	–	–	–	–	–
ВАШ врача	1,01 [0,95; 1,07]	0,7004	0,98 [0,89; 1,07]	0,6368	1,18 [1,02; 1,43]	0,0470	0,96 [0,85; 1,07]	0,5290	0,0543
ВАШ пациента/родителя	1,04 [0,97; 1,11]	0,2890	1,07 [0,95; 1,22]	0,2843	1,15 [1,00; 1,39]	0,0849	0,95 [0,83; 1,07]	0,4355	0,1297
CHAQ	1,03 [0,49; 2,20]	0,9366	1,16 [0,37; 3,76]	0,8017	3,89 [0,76; 37,05]	0,1489	0,33 [0,05; 1,55]	0,1917	0,1047
JADAS71	0,99 [0,97; 1,02]	0,5730	1,03 [0,96; 1,11]	0,3920	0,99 [0,94; 1,02]	0,4836	0,99 [0,95; 1,03]	0,7105	0,5232
СОЭ	1,47 [1,07; 2,07]	0,0210	2,21 [1,19; 4,85]	0,0226	1,64 [0,91; 3,26]	0,1187	1,03 [0,60; 1,72]	0,9249	0,1665
СРБ	1,35 [1,01; 1,85]	0,0505	2,53 [1,30; 6,60]	0,0203	1,50 [0,88; 2,77]	0,1528	0,89 [0,54; 1,43]	0,6251	0,0393

Таблица 6. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 6 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ] (n=213)	p	Одномоментная (n=162)		Увеличение интервала (n=25)		Уменьшение дозы (n=26)		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
АНФ	0,09 [0,02; 0,28]	<0,0001	0,08 [0,00; 0,55]	0,0281	0,04 [0,00; 0,32]	0,0085	0,20 [0,02; 1,12]	0,0872	0,5652
<i>Лечение на момент назначения иФНОα</i>									
БМПРП	3,06 [0,69; 15,95]	0,1485	–	–	–	–	–	–	–
Метотрексат	3,83 [0,92; 19,47]	0,0745	–	–	–	–	–	–	–
Циклоспорин	0,29 [0,01; 3,20]	0,3261	–	–	–	–	–	–	–
ГКС глазные капли	0,39 [0,05; 2,47]	0,3130	–	–	–	–	–	–	–
«Биологические наивные»	0,38 [0,02; 2,76]	0,4027	–	–	–	–	–	–	–
<i>Через 6 мес. после назначения иФНОα</i>									
Болезненность суставов	1,51 [0,57; 4,13]	0,4109	1,48 [0,27; 9,18]	0,6541	2,00 [0,38; 12,26]	0,4235	1,09 [0,20; 6,66]	0,9204	0,8853
Отек суставов	1,24 [0,11; 27,51]	0,8609	–	–	–	–	–	–	–
Ограничение движений	0,81 [0,30; 2,20]	0,6690	0,97 [0,18; 5,27]	0,9732	0,81 [0,11; 7,25]	0,8351	0,68 [0,13; 3,68]	0,6489	0,9563
СОЭ (увеличение в 2 раза)	1,00 [0,61; 1,64]	0,9861	0,97 [0,36; 2,69]	0,9557	1,06 [0,48; 2,53]	0,8783	0,92 [0,38; 2,21]	0,8411	0,9683
СРБ (увеличение в 2 раза)	0,55 [0,24; 1,18]	0,1329	0,99 [0,28; 3,57]	0,9850	0,25 [0,03; 1,32]	0,1295	0,44 [0,10; 1,58]	0,2258	0,4113
ВАШ врача	1,16 [0,45; 2,94]	0,7601	3,00 [0,59; 17,17]	0,1944	0,75 [0,14; 4,09]	0,7340	0,71 [0,12; 3,76]	0,6962	0,3902
ВАШ пациента/родителя	2,12 [0,81; 5,69]	0,1284	3,06 [0,55; 19,63]	0,2091	2,75 [0,52; 16,04]	0,2399	1,20 [0,19; 6,79]	0,8368	0,7120
СНАQ	2,23 [0,51; 13,71]	0,3217	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,68 [0,17; 2,32]	0,5486	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди70	0,80 [0,04; 8,77]	0,8609	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди90	1,94 [0,73; 5,49]	0,1919	2,67 [0,52; 16,38]	0,2555	2,00 [0,38; 12,26]	0,4235	1,46 [0,24; 12,13]	0,6950	0,8973
<i>Через 12 мес. после назначения иФНОα</i>									
Ограничение движений	1,27 [0,31; 6,42]	0,7514	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ (увеличение в 2 раза)	0,74 [0,43; 1,26]	0,2687	0,89 [0,34; 2,27]	0,8026	0,32 [0,07; 1,00]	0,0843	1,02 [0,43; 2,51]	0,9661	0,2679
СРБ (увеличение в 2 раза)	0,47 [0,21; 0,99]	0,0547	0,66 [0,19; 2,09]	0,4900	0,23 [0,03; 1,05]	0,0855	0,57 [0,12; 2,36]	0,4459	0,5585
ВАШ врача	3,33 [0,50; 65,68]	0,2834	–	–	–	–	–	–	–
СНАQ	8,33 [0,13; 541,81]	0,4805	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,38 [0,02; 2,76]	0,4027	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди90	2,35 [0,48; 12,72]	0,2886	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 6. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 6 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ] (n=213)	p	Одномоментная (n=162)		Увеличение интервала (n=25)		Уменьшение дозы (n=26)		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
Увеит в анамнезе	0,58 [0,13; 2,65]	0,4699	–	–	–	–	–	–	–
На момент отмены иФНОα									
Длительность заболевания	1,04 [0,88; 1,24]	0,6590	0,72 [0,44; 1,07]	0,1277	1,18 [0,90; 1,67]	0,2765	1,08 [0,81; 1,50]	0,6196	0,1287
Длительность терапии иФНОα	1,21 [0,95; 1,59]	0,1400	0,83 [0,52; 1,29]	0,4128	2,29 [1,19; 6,46]	0,0525	1,21 [0,79; 2,00]	0,4073	0,0392
Длительность ремиссии	1,21 [0,95; 1,59]	0,1400	0,83 [0,52; 1,29]	0,4128	2,29 [1,19; 6,46]	0,0525	1,21 [0,79; 2,00]	0,4073	0,0392
Наличие активных суставов	0,61 [0,02; 15,80]	0,7293	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ	0,80 [0,46; 1,40]	0,4371	0,84 [0,31; 2,23]	0,7281	0,53 [0,16; 1,52]	0,2522	1,13 [0,45; 3,12]	0,7931	0,5694
СРБ	1,35 [0,52; 3,65]	0,5457	2,39 [0,46; 19,93]	0,3338	0,47 [0,07; 2,87]	0,4209	1,80 [0,35; 11,83]	0,5013	0,3968
вЧСРБ(увеличение в 2 раза)*	0,97 [0,72; 1,33]	0,8328	1,08 [0,69; 1,79]	0,7447	1,08 [0,67; 1,96]	0,7548	0,40 [0,10; 1,13]	0,1187	0,2048
белок S-100 (увеличение в 2 раза)*	1,81 [1,07; 3,70]	0,0563	61,98 [3,0; 7797,84]	0,0258	1,65 [0,64; 6,01]	0,3615	1,19 [0,68; 2,56]	0,5753	0,0111
СНАQ	1,10 [0,03; 107,83]	0,9562	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,24 [0,01; 1,54]	0,2029	–	–	–	–	–	–	–
Лечение на момент отмены иФНОα									
БМПРП	3,34 [1,29; 9,02]	0,0146	3,00 [0,59; 17,17]	0,1944	2,08 [0,40; 11,69]	0,3859	6,50 [1,18; 44,73]	0,0396	0,6441
Метотрексат	3,17 [1,23; 8,53]	0,0188	3,15 [0,63; 17,84]	0,1715	1,61 [0,31; 8,82]	0,5717	6,50 [1,18; 44,73]	0,0396	0,5235
Результаты инструментального исследования									
МРТ (субклинический синовит)*	0,17 [0,05; 0,49]	0,0019	0,06 [0,00; 0,41]	0,0150	0,39 [0,06; 2,04]	0,2767	0,14 [0,01; 1,02]	0,0927	0,3794
МРТ (тенсиновит)*	0,14 [0,01; 0,98]	0,0814	–	–	–	–	–	–	–
МРТ (отек костного мозга)*	0,29 [0,07; 1,07]	0,0703	–	–	–	–	–	–	–
МРТ (паннус)*	0,59 [0,10; 3,40]	0,5375	–	–	–	–	–	–	–
УЗИ суставов (синовит)*	0,17 [0,05; 0,49]	0,0019	0,06 [0,00; 0,41]	0,0150	0,39 [0,06; 2,04]	0,2767	0,14 [0,01; 1,02]	0,0927	0,3794
УЗИ суставов (паннус)*	0,92 [0,14; 7,33]	0,9301	–	–	–	–	–	–	–
Новые случаи увеита	0,29 [0,01; 3,20]	0,3261	–	–	–	–	–	–	–
Развитие артрита ранее непораженных суставов	0,28 [0,04; 1,53]	0,1552	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 7. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 12 месяцев после отмены иФНО α (n=213).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		р
			ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	
Женский пол	1,26 [0,48; 3,47]	0,6469	0,67 [0,11; 4,30]	0,6569	0,33 [0,05; 1,80]	0,2091	11,43 [1,58; 238]	0,0372	0,0206
Диагноз (ILAR)									
<i>полиартрит РФ-негативный</i>	0,38 [0,09; 1,33]	0,1495	–	–	–	–	–	–	–
<i>распространившийся артрит (>5)</i>	0,98 [0,29; 3,16]	0,9718	–	–	–	–	–	–	–
<i>персистирующий артрит (<5)</i>	0,78 [0,18; 2,93]	0,7209	–	–	–	–	–	–	–
<i>энтезитассоциированный артрит</i>	1,03 [0,12; 7,02]	0,9794	–	–	–	–	–	–	–
HLA B27	0,30 [0,07; 1,05]	0,0834	–	–	–	–	–	–	–
Дебют заболевания									
Возраст на момент дебюта	1,05 [0,89; 1,22]	0,5641	0,87 [0,59; 1,21]	0,4178	1,26 [0,95; 1,73]	0,1205	1,01 [0,78; 1,28]	0,9527	0,2249
Дебют до 2 лет	0,86 [0,29; 2,42]	0,7791	1,24 [0,14; 9,32]	0,8351	0,61 [0,07; 3,72]	0,6085	0,92 [0,15; 4,96]	0,9204	0,8788
Лихорадка	1,93 [0,60; 6,17]	0,2609	2,17 [0,32; 15,12]	0,4177	1,56 [0,17; 11,97]	0,6695	2,14 [0,22; 21,13]	0,4883	0,9669
СОЭ	0,84 [0,55; 1,27]	0,4096	0,77 [0,34; 1,62]	0,4907	1,24 [0,62; 2,63]	0,5396	0,52 [0,19; 1,14]	0,1352	0,2621
СРБ	0,82 [0,60; 1,10]	0,2008	0,73 [0,43; 1,16]	0,2059	1,15 [0,72; 1,87]	0,5396	0,54 [0,22; 1,03]	0,1060	0,1564
Лучезапястные суставы	1,64 [0,37; 6,79]	0,4937	–	–	–	–	–	–	–
Суставы пальцев кистей	1,17 [0,38; 3,40]	0,7802	5,60 [0,83; 50,82]	0,0883	0,61 [0,07; 3,72]	0,6085	0,41 [0,02; 3,39]	0,4547	0,1397
Тазобедренные суставы	1,88 [0,65; 5,39]	0,2394	3,75 [0,68; 23,39]	0,1353	2,80 [0,40; 20,23]	0,2878	0,41 [0,02; 3,39]	0,4547	0,2568
Коленные суставы	1,55 [0,47; 6,13]	0,4939	0,81 [0,11; 7,25]	0,8351	2,92 [0,36; 61,99]	0,3701	1,71 [0,18; 37,94]	0,6630	0,7033
Голеностопные суставы	1,08 [0,42; 2,81]	0,8785	2,00 [0,38; 12,26]	0,4235	0,91 [0,16; 5,70]	0,9147	0,71 [0,12; 3,76]	0,6962	0,6740
Суставы пальцев стоп	0,29 [0,02; 1,85]	0,2687	–	–	–	–	–	–	–
Утренняя скованность	1,37 [0,53; 3,59]	0,5167	1,76 [0,32; 9,88]	0,5113	4,90 [0,65; 102,50]	0,1770	0,56 [0,09; 2,92]	0,5025	0,2737
Болезненность суставов	1,09 [0,83; 1,42]	0,5243	1,39 [0,93; 2,49]	0,1746	0,92 [0,53; 1,49]	0,7524	0,52 [0,12; 1,45]	0,2767	0,1652
Отек суставов	1,02 [0,77; 1,32]	0,8865	1,20 [0,81; 1,80]	0,3571	1,02 [0,61; 1,59]	0,9280	0,29 [0,04; 0,95]	0,0946	0,0780
Ограничение движений	1,04 [0,75; 1,41]	0,8269	1,24 [0,66; 2,36]	0,4935	1,15 [0,68; 1,97]	0,5878	0,75 [0,30; 1,38]	0,4306	0,4864
Число активных суставов	1,03 [0,86; 1,24]	0,7138	1,21 [0,92; 1,71]	0,2090	1,00 [0,70; 1,37]	1,0000	0,67 [0,31; 1,14]	0,1987	0,1571
ВАШ врача	0,97 [0,93; 1,02]	0,2740	0,98 [0,90; 1,07]	0,6457	1,00 [0,91; 1,12]	0,9257	0,95 [0,86; 1,02]	0,1774	0,6282
ВАШ пациента/родителя	0,98 [0,93; 1,04]	0,5170	0,99 [0,90; 1,10]	0,8760	1,03 [0,92; 1,18]	0,6294	0,94 [0,85; 1,03]	0,2345	0,5040
СНАQ	0,93 [0,45; 1,83]	0,8443	3,57 [0,86; 19,31]	0,0998	0,31 [0,03; 1,34]	0,2241	0,75 [0,20; 2,46]	0,6460	0,0675
JADAS71	0,99 [0,98; 1,01]	0,5413	0,99 [0,96; 1,04]	0,7655	1,00 [0,96; 1,03]	0,8071	0,99 [0,96; 1,02]	0,5163	0,9616

Таблица 7. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 12 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
<i>Лечение до назначения иФНОα</i>									
БМПРП	0,85 [0,19; 4,45]	0,8359	0,53 [0,02; 14,70]	0,6711	0,93 [0,08; 22,08]	0,9579	1,07 [0,09; 25,05]	0,9604	0,9350
Метотрексат	1,46 [0,38; 7,16]	0,6015	1,14 [0,09; 26,90]	0,9183	1,50 [0,16; 33,45]	0,7445	1,71 [0,18; 37,94]	0,6630	0,9743
Сульфасалазин	0,64 [0,16; 2,14]	0,4939	1,87 [0,07; 51,85]	0,6711	0,46 [0,02; 3,96]	0,5268	0,52 [0,06; 3,08]	0,4956	0,7306
Циклоспорин	0,29 [0,02; 1,85]	0,2687	–	–	–	–	–	–	–
Пункция сустава	0,64 [0,20; 1,83]	0,4177	0,86 [0,10; 5,68]	0,8760	0,13 [0,01; 0,94]	0,0788	2,33 [0,35; 16,20]	0,3730	0,1160
ГКС глазные капли	0,46 [0,02; 3,32]	0,4978	–	–	–	–	–	–	–
ГКС перорально	0,96 [0,04; 10,50]	0,9739	–	–	–	–	–	–	–
Пульс-терапия ГКС	2,00 [0,23; 17,51]	0,5013	–	–	–	–	–	–	–
<i>Характеристика пациентов на момент назначения иФНОα</i>									
Возраст на момент назначения иФНОα	0,98 [0,84; 1,13]	0,7473	0,83 [0,60; 1,11]	0,2271	1,31 [0,97; 1,88]	0,0946	0,90 [0,70; 1,14]	0,3979	0,0692
Утренняя скованность	0,79 [0,30; 2,05]	0,6289	0,97 [0,18; 5,27]	0,9732	0,53 [0,09; 2,90]	0,4736	0,90 [0,17; 4,61]	0,8988	0,8654
Болезненность суставов	1,05 [0,90; 1,23]	0,5268	1,05 [0,86; 1,27]	0,6306	0,83 [0,44; 1,41]	0,5041	1,17 [0,81; 1,77]	0,4003	0,5785
Отек суставов	1,01 [0,81; 1,24]	0,9283	1,01 [0,75; 1,34]	0,9539	0,89 [0,53; 1,34]	0,6159	1,23 [0,70; 2,22]	0,4614	0,6655
Ограничение движений	1,01 [0,86; 1,17]	0,8843	1,01 [0,82; 1,21]	0,9402	0,96 [0,59; 1,44]	0,8532	1,05 [0,66; 1,63]	0,8093	0,9554
Число активных суставов	1,05 [0,94; 1,17]	0,3885	1,03 [0,87; 1,21]	0,7151	0,98 [0,73; 1,26]	0,8847	1,16 [0,92; 1,59]	0,2477	0,5989
Увеит в анамнезе	0,75 [0,10; 3,77]	0,7420	–	–	–	–	–	–	–
ВАШ врача	1,02 [0,96; 1,08]	0,5808	1,01 [0,91; 1,11]	0,9120	1,01 [0,89; 1,14]	0,8791	1,04 [0,93; 1,18]	0,4951	0,8907
ВАШ пациента/родителя	1,02 [0,95; 1,10]	0,5868	1,04 [0,93; 1,19]	0,5244	1,01 [0,88; 1,17]	0,8542	1,00 [0,89; 1,14]	0,9383	0,9146
СНАQ	1,84 [0,85; 4,19]	0,1273	2,25 [0,69; 8,66]	0,1969	2,05 [0,43; 12,07]	0,3864	1,34 [0,30; 6,61]	0,7027	0,8649
JADAS71	1,01 [0,99; 1,04]	0,4649	1,05 [0,97; 1,16]	0,2702	0,98 [0,94; 1,02]	0,3465	1,03 [0,99; 1,10]	0,2202	0,1492
СОЭ	1,11 [0,80; 1,55]	0,5429	2,34 [1,17; 6,31]	0,0383	0,92 [0,50; 1,72]	0,7938	0,78 [0,45; 1,31]	0,3484	0,0354
СРБ	0,99 [0,73; 1,33]	0,9302	1,42 [0,83; 2,60]	0,2184	1,01 [0,58; 1,78]	0,9796	0,71 [0,41; 1,16]	0,1911	0,1799
АНФ	0,27 [0,10; 0,72]	0,0107	0,57 [0,10; 3,15]	0,5113	0,08 [0,00; 0,58]	0,0310	0,27 [0,04; 1,42]	0,1355	0,3559
<i>Лечение на момент назначения иФНОα</i>									
БМПРП	1,64 [0,35; 11,76]	0,5646	–	–	–	–	–	–	–
Метотрексат	1,95 [0,43; 13,82]	0,4261	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 7. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 12 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
ГКС глазные капли	0,46 [0,02; 3,32]	0,4978	–	–	–	–	–	–	–
«Биологические наивные»	0,77 [0,12; 6,11]	0,7782	–	–	–	–	–	–	–
Через 6 месяцев после назначения иФНОα									
Болезненность суставов	1,11 [0,41; 2,95]	0,8329	1,10 [0,18; 6,27]	0,9147	1,43 [0,26; 8,08]	0,6790	0,92 [0,15; 4,96]	0,9204	0,9356
Отек суставов	4,08 [0,37; 90,47]	0,2603	–	–	–	–	–	–	–
Ограничение движений	1,24 [0,44; 3,37]	0,6815	1,76 [0,32; 9,88]	0,5113	1,56 [0,17; 11,97]	0,6695	0,71 [0,12; 3,76]	0,6962	0,7301
СОЭ	0,99 [0,59; 1,63]	0,9689	1,45 [0,52; 4,24]	0,4705	1,20 [0,52; 2,76]	0,6524	0,57 [0,20; 1,38]	0,2406	0,3285
СРБ	1,14 [0,52; 2,49]	0,7449	1,80 [0,50; 7,73]	0,3754	1,01 [0,20; 5,39]	0,9916	0,77 [0,20; 2,72]	0,6862	0,6413
ВАШ врача	1,60 [0,62; 4,30]	0,3399	1,56 [0,29; 9,53]	0,6109	4,00 [0,71; 26,60]	0,1250	0,68 [0,13; 3,68]	0,6489	0,3527
ВАШ пациента/родителя	2,22 [0,79; 6,95]	0,1449	2,10 [0,35; 17,33]	0,4366	2,67 [0,46; 21,95]	0,3019	1,91 [0,32; 15,63]	0,4956	0,9675
СНАQ	1,33 [0,30; 5,38]	0,6944	1,13 [0,01; 44,18]	0,9427	3,30 [0,31; 44,19]	0,3125	0,65 [0,04; 5,65]	0,7100	0,6033
JADAS71	0,80 [0,24; 2,92]	0,7230	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди70	1,04 [0,10; 23,06]	0,9739	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди90	2,33 [0,88; 6,30]	0,0896	–	–	–	–	–	–	–
Через 12 месяцев после назначения иФНОα									
Ограничение движений	1,64 [0,37; 6,79]	0,4937	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ (увеличение в 2 раза)	1,18 [0,69; 2,05]	0,5388	1,02 [0,38; 2,73]	0,9597	1,47 [0,50; 4,56]	0,4763	1,14 [0,47; 2,74]	0,7655	0,8804
СРБ (увеличение в 2 раза)	0,58 [0,26; 1,24]	0,1682	0,46 [0,12; 1,53]	0,2262	1,10 [0,26; 4,81]	0,8934	0,35 [0,07; 1,50]	0,1795	0,5105
ВАШ врача									
ВАШ пациента/родителя	1,96 [0,08; 50,97]	0,6392	–	–	–	–	–	–	–
СНАQ	4,36 [0,79; 33,21]	0,1030	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,95 [0,01; 40,09]	0,9763	–	–	–	–	–	–	–
Характеристика пациентов на момент отмены иФНОα									
Длительность заболевания	0,87 [0,71; 1,04]	0,1509	0,88 [0,56; 1,31]	0,5248	0,86 [0,61; 1,14]	0,3404	0,88 [0,61; 1,17]	0,4015	0,9974
Длительность терапии иФНОα	0,91 [0,70; 1,16]	0,4792	1,02 [0,63; 1,60]	0,9431	0,67 [0,33; 1,07]	0,1605	1,08 [0,70; 1,65]	0,7230	0,3133
Длительность ремиссии	0,91 [0,70; 1,16]	0,4792	1,02 [0,63; 1,60]	0,9431	0,67 [0,33; 1,07]	0,1605	1,08 [0,70; 1,65]	0,7230	0,3133
Наличие активных суставов	1,96 [0,08; 50,97]	0,6392	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 7. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 12 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		р
			ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	
СОЭ	0,75 [0,40; 1,32]	0,3296	0,95 [0,33; 2,56]	0,9166	0,51 [0,13; 1,56]	0,2703	0,75 [0,26; 1,91]	0,5567	0,7291
СРБ	1,85 [0,69; 5,22]	0,2287	3,04 [0,53; 33,42]	0,2647	0,76 [0,10; 4,83]	0,7684	2,56 [0,50; 15,77]	0,2671	0,5158
вчСРБ (увеличение в 2 раза)	0,84 [0,56; 1,16]	0,3295	1,02 [0,62; 1,62]	0,9180	0,82 [0,39; 1,36]	0,5027	0,02 [0,00; 0,51]	0,1046	0,0301
Белок S-100(увеличение в 2 раза)	1,34 [0,90; 2,09]	0,1571	3,77 [1,09; 24,55]	0,1028	2,47 [0,95; 9,04]	0,0974	0,89 [0,44; 1,54]	0,6932	0,0484
СНАQ	0,00 [0,00; 2,20]	0,4096	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,67 [0,14; 3,62]	0,6146	–	–	–	–	–	–	–
Увеит в анамнезе	0,25 [0,01; 1,50]	0,2012	–	–	–	–	–	–	–
<i>Лечение на момент отмены иФНОα</i>									
БМПРП	1,16 [0,44; 3,12]	0,7659	3,50 [0,61; 28,71]	0,1849	0,33 [0,05; 1,80]	0,2091	1,40 [0,27; 8,47]	0,6962	0,1617
Метотрексат	1,48 [0,57; 3,97]	0,4285	5,83 [1,02; 48,86]	0,0644	0,42 [0,07; 2,29]	0,3248	1,40 [0,27; 8,47]	0,6962	0,1090
<i>Результаты инструментального исследования</i>									
Факторы неблагоприятного прогноза	0,52 [0,16; 1,67]	0,2609	–	–	–	–	–	–	–
Поражение тазобедренных суставов	2,74 [0,66; 12,07]	0,1622	7,50 [0,79; 169,70]	0,1074	2,29 [0,08; 63,65]	0,5778	0,94 [0,04; 11,34]	0,9604	0,4830
Поражение голеностопного сустава	0,56 [0,19; 1,69]	0,2979	1,14 [0,09; 26,90]	0,9183	0,92 [0,14; 8,01]	0,9360	0,25 [0,04; 1,34]	0,1118	0,4818
Поражение лучезапястного сустава	1,78 [0,59; 5,28]	0,2979	1,50 [0,23; 9,18]	0,6569	1,08 [0,12; 7,36]	0,9360	3,75 [0,50; 34,54]	0,2006	0,6628
МРТ (субклинический синовит)	0,08 [0,03; 0,25]	<0,0001	–	–	–	–	–	–	–
МРТ (отек костного мозга)	0,16 [0,01; 0,91]	0,0895	–	–	–	–	–	–	–
МРТ (паннус)	0,96 [0,13; 5,28]	0,9624	–	–	–	–	–	–	–
УЗИ суставов (субклинический синовит)	0,08 [0,03; 0,25]	<0,0001	–	–	–	–	–	–	–
УЗИ суставов (паннус)	1,31 [0,16; 8,39]	0,7782	–	–	–	–	–	–	–
Развитие артрита ранее непораженных суставов	0,36 [0,02; 2,40]	0,3632	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 8. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 18 месяцев после отмены иФНОα (n=213).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
Женский пол	1,35 [0,50; 3,87]	0,5570	0,67 [0,11; 4,30]	0,6569	0,48 [0,07; 2,80]	0,4132	8,75 [1,20; 181,97]	0,0636	0,0713
Диагноз (ILAR)									
<i>полиартрит РФ-негативный</i>	0,38 [0,09; 1,33]	0,1495	–	–	–	–	–	–	–
<i>распространившийся артрит (>5)</i>	0,77 [0,22; 2,52]	0,6691	–	–	–	–	–	–	–
<i>персистирующий артрит (<5)</i>	0,78 [0,18; 2,93]	0,7209	–	–	–	–	–	–	–
<i>энтезассоциированный артрит</i>	0,38 [0,02; 2,97]	0,4155	–	–	–	–	–	–	–
HLA B27	0,20 [0,03; 0,81]	0,0465	–	–	–	–	–	–	–
Дебют заболевания									
Возраст на момент дебюта	0,96 [0,80; 1,12]	0,5898	0,87 [0,59; 1,21]	0,4178	1,11 [0,83; 1,48]	0,4630	0,89 [0,64; 1,15]	0,4089	0,4292
Дебют до 2 лет	1,02 [0,34; 2,89]	0,9772	1,24 [0,14; 9,32]	0,8351	0,80 [0,09; 5,07]	0,8189	1,20 [0,19; 6,79]	0,8368	0,9384
Лихорадка	1,59 [0,47; 5,10]	0,4358	2,17 [0,32; 15,12]	0,4177	2,00 [0,22; 15,94]	0,5087	0,71 [0,03; 6,81]	0,7865	0,7396
СОЭ	0,84 [0,54; 1,28]	0,4145	0,77 [0,34; 1,62]	0,4907	1,30 [0,64; 2,87]	0,4791	0,48 [0,16; 1,10]	0,1138	0,2033
СРБ	0,84 [0,61; 1,12]	0,2583	0,73 [0,43; 1,16]	0,2059	1,26 [0,78; 2,10]	0,3373	0,48 [0,17; 0,98]	0,0843	0,0696
Лучезапястные суставы	1,88 [0,43; 7,84]	0,3819	–	–	–	–	–	–	–
Суставы пальцев кистей	1,37 [0,44; 4,05]	0,5695	5,60 [0,83; 50,82]	0,0883	0,80 [0,09; 5,07]	0,8189	0,50 [0,02; 4,24]	0,5668	0,2043
Тазобедренные суставы	1,67 [0,56; 4,83]	0,3476	–	–	–	–	–	–	–
Коленные суставы	1,34 [0,40; 5,32]	0,6485	0,81 [0,11; 7,25]	0,8351	2,31 [0,28; 49,40]	0,4864	1,40 [0,15; 31,15]	0,7865	0,7947
Голеностопные суставы	1,09 [0,41; 2,92]	0,8555	2,00 [0,38; 12,26]	0,4235	1,59 [0,26; 13,32]	0,6309	0,42 [0,05; 2,41]	0,3539	0,4120
Суставы пальцев стоп	0,33 [0,02; 2,11]	0,3223	–	–	–	–	–	–	–
Энтезопатии	1,09 [0,05; 11,91]	0,9468	–	–	–	–	–	–	–
Утренняя скованность	1,08 [0,41; 2,86]	0,8761	1,76 [0,32; 9,88]	0,5113	3,82 [0,50; 80,31]	0,2576	0,33 [0,04; 1,91]	0,2439	0,1873
Болезненность суставов	1,11 [0,84; 1,45]	0,4503	1,39 [0,93; 2,49]	0,1746	1,06 [0,62; 1,74]	0,8216	0,12 [0,01; 0,71]	0,0739	0,0156
Отек суставов	1,07 [0,81; 1,40]	0,5914	1,20 [0,81; 1,80]	0,3571	1,14 [0,71; 1,84]	0,5491	0,28 [0,04; 0,96]	0,1017	0,0791
Ограничение движений	1,01 [0,72; 1,38]	0,9657	1,24 [0,66; 2,36]	0,4935	1,36 [0,80; 2,48]	0,2574	0,13 [0,01; 0,72]	0,0866	0,0125
Число активных суставов	1,04 [0,86; 1,25]	0,6859	1,21 [0,92; 1,71]	0,2090	1,08 [0,77; 1,50]	0,6192	0,31 [0,05; 0,80]	0,0846	0,0121
Увеит	0,52 [0,03; 3,78]	0,5704	–	–	–	–	–	–	–
ВАШ врача	0,97 [0,92; 1,02]	0,1738	0,98 [0,90; 1,07]	0,6457	1,01 [0,91; 1,13]	0,9012	0,92 [0,83; 1,00]	0,0738	0,3821
ВАШ пациента/родителя	0,97 [0,92; 1,03]	0,3847	0,99 [0,90; 1,10]	0,8760	1,03 [0,91; 1,18]	0,6887	0,93 [0,83; 1,02]	0,1488	0,4149

Таблица 8. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 18 месяцев после отмены иФНО α (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
СНАQ	0,96 [0,46; 1,90]	0,9111	3,57 [0,86; 19,31]	0,0998	0,59 [0,09; 1,96]	0,4883	0,51 [0,11; 1,79]	0,3251	,0956
JADAS71	1,00 [0,98; 1,02]	0,6840	0,99 [0,96; 1,04]	0,7655	0,99 [0,96; 1,03]	0,6816	0,99 [0,96; 1,03]	0,7497	0,9967
Лечение до назначения иФНО α									
БМПРП	1,43 [0,30; 10,33]	0,6734	–	–	–	–	–	–	–
Метотрексат	2,30 [0,53; 15,97]	0,3118	–	–	–	–	–	–	–
Сульфасалазин	0,75 [0,19; 2,49]	0,6485	1,87 [0,07; 51,85]	0,6711	0,58 [0,03; 5,09]	0,6586	0,67 [0,08; 4,02]	0,6719	0,8069
Циклоспорин	0,33 [0,02; 2,11]	0,3223	–	–	–	–	–	–	–
Пункция сустава	0,54 [0,16; 1,62]	0,2933	0,86 [0,10; 5,68]	0,8760	0,17 [0,01; 1,26]	0,1284	1,17 [0,14; 7,89]	0,8768	0,3746
ГКС глазные капли	0,52 [0,03; 3,78]	0,5704	–	–	–	–	–	–	–
ГКС перорально	1,09 [0,05; 11,91]	0,9468	–	–	–	–	–	–	–
Пuls-терапия ГКС	0,71 [0,03; 5,89]	0,7721	–	–	–	–	–	–	–
<i>Характеристика пациентов на момент назначения иФНОα</i>									
Возраст на момент назначения иФНО α	0,91 [0,77; 1,06]	0,2239	0,83 [0,60; 1,11]	0,2271	1,15 [0,85; 1,58]	0,3688	0,83 [0,62; 1,06]	0,1510	0,1997
Утренняя скованность	0,78 [0,29; 2,07]	0,6219	0,97 [0,18; 5,27]	0,9732	0,32 [0,04; 1,93]	0,2361	1,25 [0,23; 6,91]	0,7933	0,5257
Болезненность суставов	1,04 [0,88; 1,22]	0,6227	1,05 [0,86; 1,27]	0,6306	0,92 [0,49; 1,58]	0,7644	1,02 [0,66; 1,47]	0,9305	0,9046
Отек суставов	1,00 [0,80; 1,24]	0,9725	1,01 [0,75; 1,34]	0,9539	0,96 [0,57; 1,44]	0,8454	0,99 [0,52; 1,76]	0,9635	0,9808
Ограничение движений	0,99 [0,82; 1,15]	0,8851	1,01 [0,82; 1,21]	0,9402	1,02 [0,63; 1,55]	0,9164	0,69 [0,32; 1,17]	0,2659	0,4539
Число активных суставов	1,02 [0,90; 1,14]	0,7392	1,03 [0,87; 1,21]	0,7151	1,03 [0,77; 1,32]	0,8381	0,96 [0,68; 1,22]	0,7532	0,8889
Увеит в анамнезе	0,85 [0,12; 4,31]	0,8575	–	–	–	–	–	–	–
ВАШ врача	1,00 [0,94; 1,06]	0,9274	1,01 [0,91; 1,11]	0,9120	0,98 [0,85; 1,11]	0,6991	1,00 [0,89; 1,12]	0,9794	0,9295
ВАШ пациента/родителя	1,00 [0,93; 1,07]	0,9528	1,04 [0,93; 1,19]	0,5244	0,97 [0,84; 1,12]	0,6948	0,97 [0,85; 1,09]	0,6008	0,6570
СНАQ	1,87 [0,85; 4,31]	0,1246	2,25 [0,69; 8,66]	0,1969	2,10 [0,41; 13,09]	0,3879	1,19 [0,25; 6,01]	0,8199	0,8064
JADAS71	1,01 [0,98; 1,03]	0,5978	1,05 [0,97; 1,16]	0,2702	0,98 [0,93; 1,02]	0,2416	1,02 [0,98; 1,08]	0,3450	0,1460
СОЭ	1,11 [0,80; 1,56]	0,5524	2,34 [1,17; 6,31]	0,0383	1,09 [0,58; 2,19]	0,7975	0,67 [0,37; 1,14]	0,1531	0,0186
СРБ	0,99 [0,73; 1,34]	0,9333	1,42 [0,83; 2,60]	0,2184	1,24 [0,70; 2,41]	0,4718	0,57 [0,29; 0,97]	0,0589	0,0406

Таблица 8. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 18 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		p
			ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	
<i>Лечение на момент назначения иФНОα</i>									
Метотрексат	4,18 [0,70; 80,02]	0,1899	–	–	–	–	–	–	–
ГКС глазные капли	0,52 [0,03; 3,78]	0,5704	–	–	–	–	–	–	–
«Биологические наивные»	1,92 [0,26; 38,63]	0,5704	–	–	–	–	–	–	–
<i>Через 6 месяцев после назначения иФНОα</i>									
Болезненность суставов	1,04 [0,37; 2,81]	0,9356	1,10 [0,18; 6,27]	0,9147	2,10 [0,36; 13,58]	0,4132	0,52 [0,06; 3,08]	0,4956	0,5604
Отек суставов	1,09 [0,05; 11,91]	0,9468	–	–	–	–	–	–	–
Ограничение движений	1,48 [0,52; 4,10]	0,4518	1,76 [0,32; 9,88]	0,5113	2,00 [0,22; 15,94]	0,5087	0,94 [0,15; 5,19]	0,9464	0,8237
СОЭ (увеличение в 2 раза)	0,95 [0,55; 1,57]	0,8301	1,45 [0,52; 4,24]	0,4705	1,48 [0,64; 3,59]	0,3568	0,32 [0,07; 0,92]	0,0654	0,0526
СРБ (увеличение в 2 раза)	1,03 [0,46; 2,29]	0,9395	1,80 [0,50; 7,73]	0,3754	0,77 [0,14; 4,26]	0,7563	0,67 [0,16; 2,47]	0,5573	0,5313
АНФ	0,35 [0,12; 0,92]	0,037	0,57 [0,10; 3,15]	0,5113	0,11 [0,01; 0,80]	0,058	0,38 [0,06; 2,06]	0,2716	0,4698
ВАШ врача	1,67 [0,63; 4,61]	0,3115	1,56 [0,29; 9,53]	0,6109	6,50 [1,04; 57,40]	0,0583	0,50 [0,09; 2,78]	0,4235	0,1353
ВАШ пациента/родителя	2,57 [0,88; 8,73]	0,1011	2,10 [0,35; 17,33]	0,4366	6,00 [0,80; 125,76]	0,1284	1,50 [0,25; 12,40]	0,6719	0,6264
СНАQ	1,20 [0,25; 4,92]	0,8046	1,13 [0,01; 44,18]	0,9427	4,29 [0,39; 59,92]	0,2240	0,38 [0,01; 3,93]	0,4773	0,3719
JADAS71	1,05 [0,30; 4,23]	0,9450	–	–	–	–	–	–	–
АКРпеди90	2,25 [0,83; 6,17]	0,1096	6,00 [1,08; 41,51]	0,0497	0,94 [0,15; 5,52]	0,9428	2,10 [0,32; 13,31]	0,4223	0,3366
<i>Через 12 месяцев после назначения иФНОα</i>									
Болезненность суставов	4,64 [0,42; 102,87]	0,2201	–	–	–	–	–	–	–
Ограничение движений	1,88 [0,43; 7,84]	0,3819	0,88 [0,04; 10,62]	0,9183	3,20 [0,32; 33,13]	0,3006	2,43 [0,09; 67,52]	0,5498	0,7356
СОЭ	1,15 [0,66; 2,00]	0,6226	1,02 [0,38; 2,73]	0,9597	1,39 [0,45; 4,36]	0,5463	1,09 [0,43; 2,67]	0,8509	0,9085
СРБ	0,46 [0,20; 1,00]	0,0579*	0,46 [0,12; 1,53]	0,2262	0,53 [0,11; 2,37]	0,4192	0,28 [0,05; 1,28]	0,1232	0,8293
ВАШ врача	2,22 [0,09; 57,74]	0,5793	–	–	–	–	–	–	–
ВАШ пациента/родителя	2,33 [0,40; 13,53]	0,3229	–	–	–	–	–	–	–
СНАQ	0,95 [0,00; 39,84]	0,9800	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,67 [0,10; 5,38]	0,6768	–	–	–	–	–	–	–
<i>Характеристика пациентов на момент отмены иФНОα</i>									
Длительность заболевания	0,92 [0,75; 1,09]	0,3591	0,88 [0,56; 1,31]	0,5248	0,91 [0,65; 1,20]	0,5460	0,96 [0,69; 1,27]	0,7746	0,9378

Таблица 8. Результаты анализа ассоциации потенциальных предикторов сохранения безбиологической ремиссии через 18 месяцев после отмены иФНОα (n=213) (продолжение).

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	одномоментная		увеличение интервала		уменьшение дозы		р
			ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	
Длительность терапии иФНОα	0,97 [0,75; 1,24]	0,8342	1,02 [0,63; 1,60]	0,9431	0,76 [0,41; 1,19]	0,3011	1,18 [0,77; 1,86]	0,4381	0,3926
Длительность ремиссии	0,97 [0,75; 1,24]	0,8342	1,02 [0,63; 1,60]	0,9431	0,76 [0,41; 1,19]	0,3011	1,18 [0,77; 1,86]	0,4381	0,3926
Наличие активных суставов	2,22 [0,09; 57,74]	0,5793	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ (увеличение в 2 раза)	0,69 [0,36; 1,24]	0,2307	0,95 [0,33; 2,56]	0,9166	0,57 [0,15; 1,80]	0,3656	0,50 [0,13; 1,38]	0,2232	0,6638
СРБ (увеличение в 2 раза)	1,76 [0,65; 5,04]	0,2708	3,04 [0,53; 33,42]	0,2647	0,33 [0,03; 2,37]	0,2991	4,14 [0,76; 31,82]	0,1214	0,1351
вчСРБ (увеличение в 2 раза)	0,88 [0,60; 1,22]	0,4852	1,02 [0,62; 1,62]	0,9180	0,89 [0,44; 1,47]	0,6882	0,03 [0,00; 0,65]	0,1376	0,0578
Белок S-100 (увеличение в 2 раза)	1,34 [0,89; 2,07]	0,1631	3,77 [1,09; 24,55]	0,1028	2,27 [0,88; 7,71]	0,1161	0,90 [0,43; 1,58]	0,7443	0,0657
СНАQ	0,00 [0,00; 3,45]	0,4495	–	–	–	–	–	–	–
JADAS71	0,58 [0,12; 3,18]	0,5044	–	–	–	–	–	–	–
Увеит в анамнезе	0,28 [0,01; 1,71]	0,2462	–	–	–	–	–	–	–
Лечение на момент отмены иФНОα									
БМППП	1,22 [0,46; 3,39]	0,6920	3,50 [0,61; 28,71]	0,1849	0,48 [0,07; 2,80]	0,4132	1,06 [0,19; 6,52]	0,9464	0,2905
Метотрексат	1,54 [0,58; 4,27]	0,3901	5,83 [1,02; 48,86]	0,0644*	0,60 [0,09; 3,50]	0,5699	1,06 [0,19; 6,52]	0,9464	0,1768
Результаты инструментального исследования									
Факторы неблагоприятного прогноза	0,63 [0,20; 2,11]	0,4358	–	–	–	–	–	–	–
Поражение тазобедренных суставов	1,88 [0,43; 7,84]	0,3819	–	–	–	–	–	–	–
Поражение голеностопного сустава	0,48 [0,16; 1,45]	0,1836	1,14 [0,09; 26,90]	0,9183	0,71 [0,10; 6,30]	0,7392	0,17 [0,02; 0,99]	0,0565	0,3890
Поражение лучезапястного сустава	2,10 [0,69; 6,31]	0,1836	1,50 [0,23; 9,18]	0,6569	1,40 [0,16; 9,88]	0,7392	4,80 [0,63; 45,47]	0,1340	0,6248
МРТ (субклинический синовит)	0,08 [0,02; 0,24]	<0,0001	–	–	–	–	–	–	–
МРТ (паннус)	1,09 [0,14; 6,03]	0,9233	–	–	–	–	–	–	–
УЗИ суставов (субклинический синовит)	0,08 [0,02; 0,24]	<0,0001	–	–	–	–	–	–	–
УЗИ суставов (паннус)	0,52 [0,03; 3,78]	0,5704	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. *Показатели, определенные только в проспективной когорте. АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, БМППП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; АКР – американская коллегия ревматологов, иФНОα – ингибитор фактора некроза опухоли альфа; вчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; HLA B27 – human leukocyte antigen B27; JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71; СНАQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

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

Пол пациента

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.40.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у мальчиков составила 14 (IQR 6;27) мес., у девочек – 12 (IQR 3;28) мес. ($p=0,274$) (рис.40).

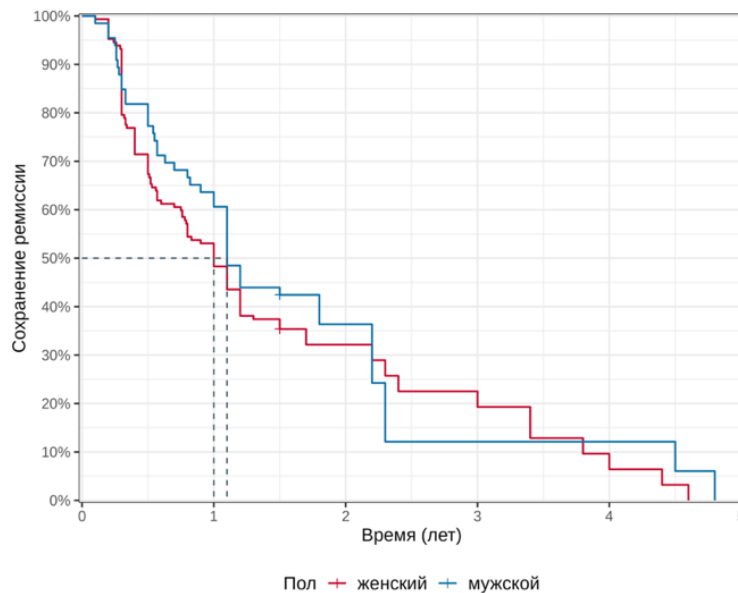


Рисунок 40. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.41.

Через 6, 12, 18 мес. безбиологическая ремиссия после отмены иФНО α сохранялась у 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%) и 80/213 (37,6%) пациентов с ЮИА без системных проявлений; у 90/136 (66,2%) и 46/136 (33,8%) девочек и мальчиков, соответственно, через 6 мес. ($p=0,1937$); у 70/111 (63,1%) и 41/111

(36,9%) – через 12 мес. ($p=0,1048$); у 49/80 (61,3%) и 31/80 (38,8%)– через 18 мес. ($p=0,3602$) (рис.41).

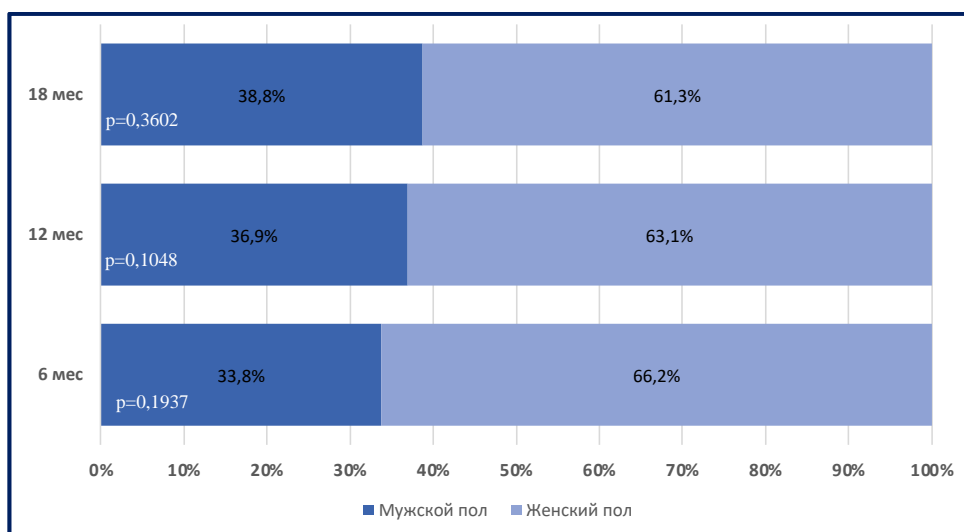


Рисунок 41. Частота безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.42.

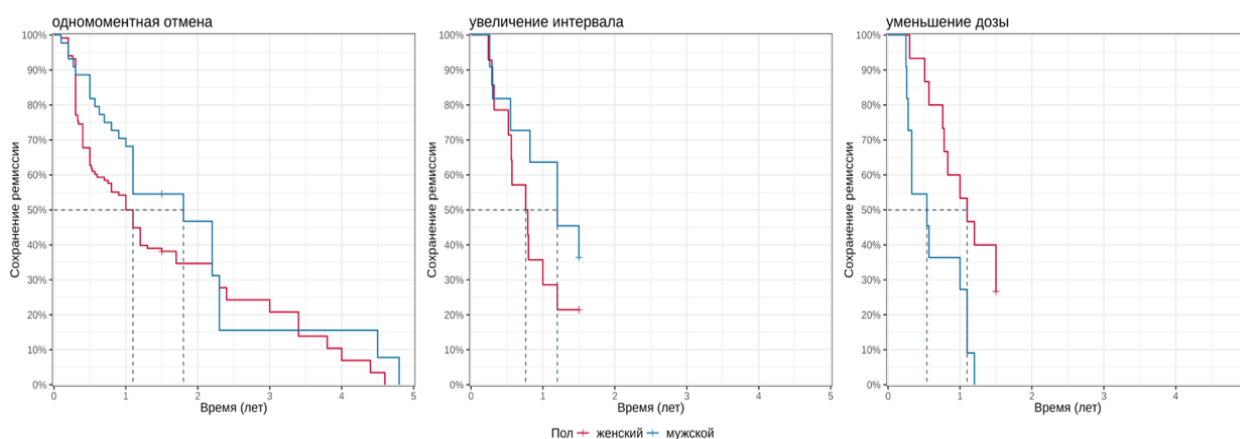


Рисунок 42. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии ЮИА у девочек и мальчиков составила, соответственно, 12 (IQR 4;37) и 21 (IQR 10;54) мес., ($p=0,0637$); во II-ой

(увеличение интервала между введениями) – 9 (IQR 6;12) и 14 (IQR 8;20) мес., ($p=0,2539$); в III-ей (уменьшение дозы препарата) – 13 (IQR 9;18) и 6 (IQR 4;13) мес. ($p=0,0112$) (рис.42).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.43.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно); у девочек и мальчиков – I-ой группы – 70/104 (67,53%) и 34/104 (32,7%), ($p=0,0233$); II-ой – 8/16 (50%) и 8/16 (50%), ($p>0,9999$); III-ей – 12/16 (75%) и 4/16 (25%), ($p=0,0538$) (рис. 43).

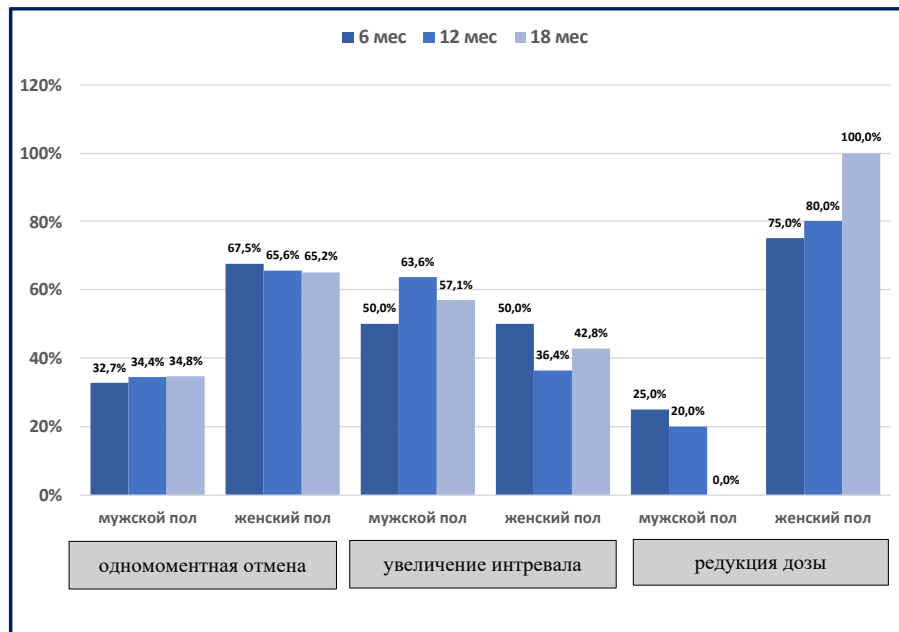


Рисунок 43. Частота безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от пола пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 89/162 (54,9%); 11/25 (44%); 11/26 (42,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; у девочек и мальчиков I-ой группы – 59/89 (66,3%) и 30/89 (33,7%), ($p=0,0506$); II-ой – 4/11 (36,4%) и 7/26 (63,6%), ($p=0,116$); III-ей – 8/10 (80%) и 3/10 (20%), ($p=0,2463$), соответственно, (рис.43).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%); 7/25 (28%); 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; у девочек и мальчиков I-ой группы - 45/69 (65,2%) и 24/69 (34,8%), ($p=0,0745$); II-ой – 4/7 (57,1%) и 3/7 (42,8%), ($p=0,6564$); III-ей – все 100% пациентов – девочки ($p=0,1134$), (рис.43).

Результат анализа показал, что статистически значимой ассоциации сохранения безбиологической ремиссии и полом пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты выявлено не было (HR = 0,82 (95% ДИ: 0,58; 1,17), $p=0,274$).

При внутригрупповом анализе, через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α , женский пол пациента был 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 значимой ассоциации сохранения безбиологической ремиссии ЮИА с полом при увеличении интервала между введениями иФНО α выявлено не было (HR = 0,58 (95% ДИ: 0,22; 1,5), $p=0,2539$).

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

Человеческий лейкоцитарный антиген B27 (HLA B27)

Длительность безбиологической ремиссии после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.44.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с отрицательным и положительным

HLA B27 составила 13 (IQR 5;28) и 9 (IQR 3;18) месяцев, соответственно, ($p=0,3576$), (рис.44).

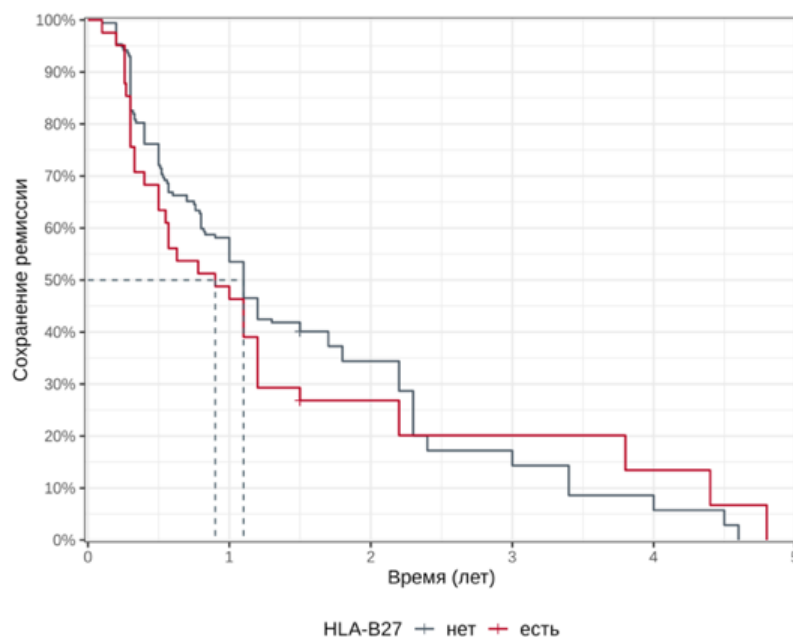


Рисунок 44. Длительность безбиологической ремиссии после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

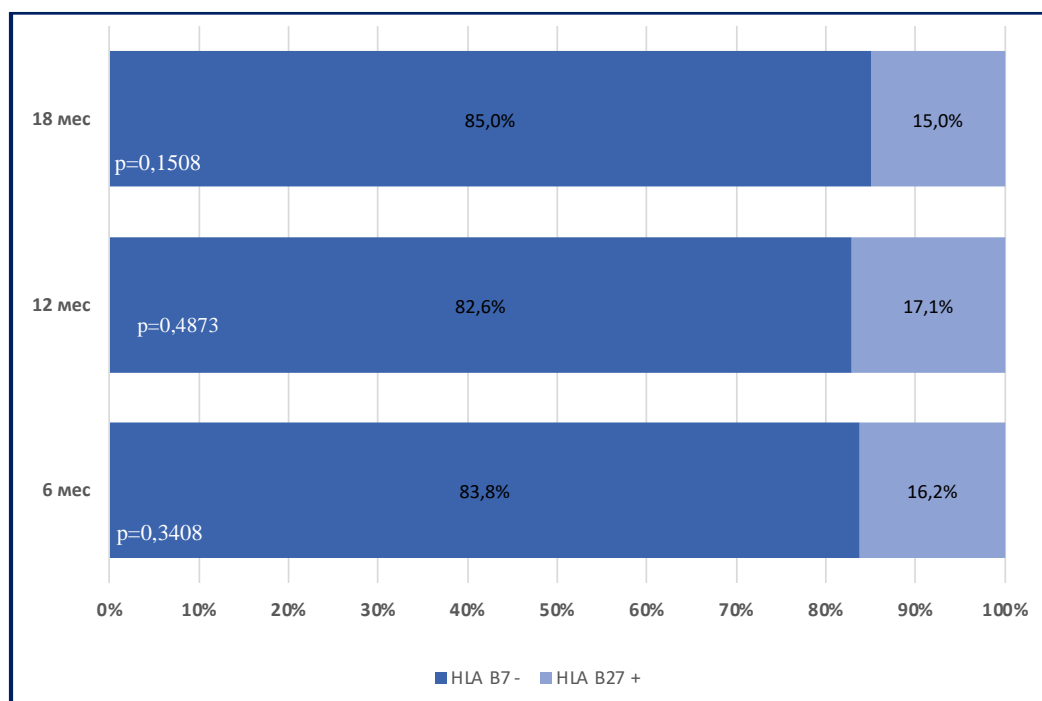


Рисунок 45. Частота безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Частота безбиологической ремиссии после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.45.

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии после отмены иФНО α в общей когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений составила 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%), 80/213 (37,6%); у пациентов с отрицательным HLA B27 ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов с положительным HLA B27 и составила, соответственно, 114/136 (83,8%) и 22/136 (16,2%), ($p=0,3408$) через 6 мес.; 92/111 (82,6%) и 19/111 (17,1%), ($p=0,4873$) – через 12 мес.; 68/80 (85%) и 12/80 (15%), ($p=0,1508$) – через 18 мес. (рис.45).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.46.

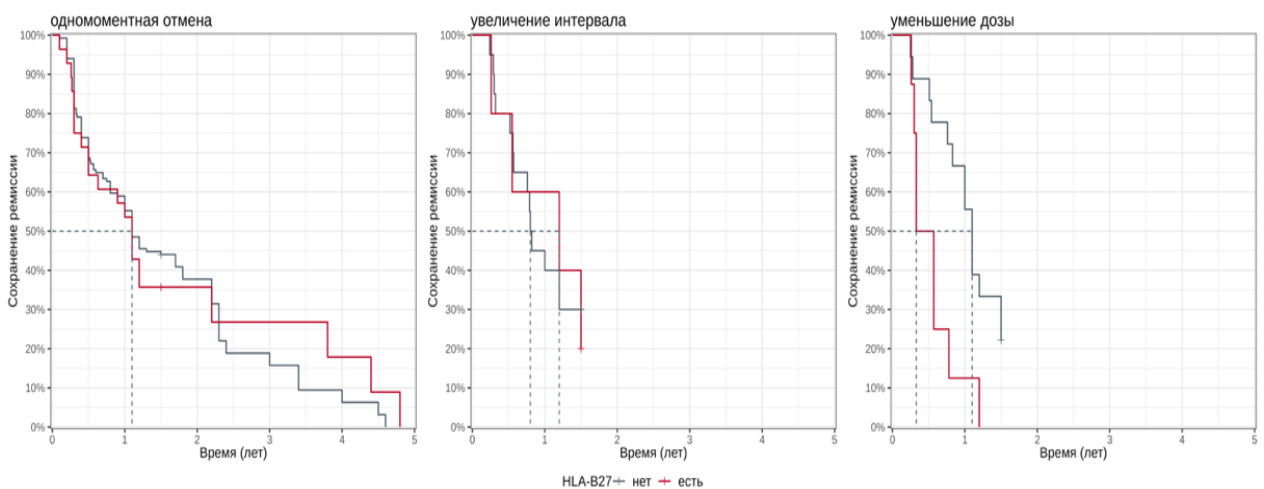


Рисунок 46. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений при отрицательном и положительном HLA B27 составила 13 (IQR 4;40) и 13 (IQR 4;44) мес., соответственно, ($p=0,9728$); во II-ой (увеличение интервала между введениями) –

10 (IQR 6;19) и 14 (IQR 6;18) мес. ($p=0,9265$); в III-ей (уменьшение дозы) – 13 (IQR 9;17) и 5 (IQR 3;7) мес. ($p=0,0155$), (рис.46).

Частота безбиологической ремиссии в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.47.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном HLA B27 – в I-ой группе – 87/104 (77,8%) и 17/104 (16,3%), ($p=0,6611$); во II-ой – 13/16 (81,3%) и 3/16 (18,8%), ($p>0,9999$); в III-ей группе – 14/16 (87,5%) и 2/16 (12,5%), ($p=0,051$), (рис.47).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 89/162 (54,9%); 11/25 (44%); 11/26 (42,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном HLA B27 – в I-ой группе – 75/90 (83,3%) и 15/90 (16,7%) ($p>0,9999$); во II-ой – 8/11 (72,7%) и 3/11 (27,3%) ($p=0,6232$); в III-ей – 10/11 (90,9%) и 1/11 (9%) ($p=0,0838$), (рис.47).

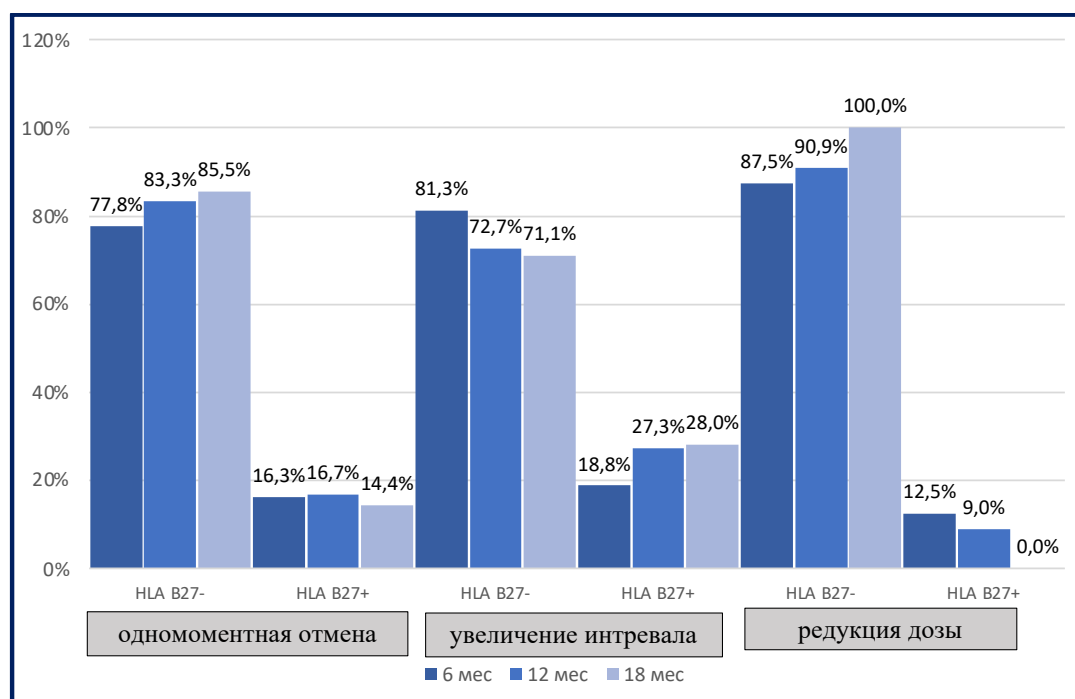


Рисунок 47. Частота безбиологической ремиссии в зависимости от носительства HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%); 7/25 (28%); 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном HLA B27 – в I-ой группе – 59/69 (85,5%) и 10/69 (14,4%), ($p=0,5295$); во II-ой – 5/7 (71,1%) и 2/7 (28%), ($p>0,9999$); в III-ей группе – все 100% пациентов с отрицательным HLA B27 ($p=0,2768$), (рис.47).

Результат анализа показал, что статистически значимой ассоциации сохранения безбиологической ремиссии с носительством HLA B27 у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты выявлено не было (HR = 1,21 (95% ДИ: 0,82; 1,78), $p=0,3576$).

При внутригрупповом анализе, через 6 и 12 мес. после отмены иФНО α отсутствие HLA B27 было статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace у пациентов, которым отмена иФНО α проводилась путем постепенного уменьшения дозы препарата (HR = 3,39 (95% ДИ: 1,33; 8,63), $p=0,0155$).

Статистически значимой ассоциации сохранения безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений через 18 мес. с носительством HLA B27 независимо от варианта отмена и через 6, 12 и 18 мес. при увеличении интервала выявлено не было (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 B27 является предиктором сохранения безбиологической ремиссии заболевания по критериям C.Wallace через 6 и 12 мес. после отмены иФНО α путем постепенного снижения дозы. У пациентов с ЮИА без системных проявлений, ассоциированным с HLA B27, отмена терапии возможна путем увеличения интервала между введениями иФНО α .

Антинуклеарный фактор на момент назначения иФНО α

Длительность безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.48.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace при отрицательном и положительном АНФ на момент назначения иФНОα составила 14 (IQR 6;39) и 7 (IQR 3;13) месяцев, соответственно, ($p=0,0043$), (рис.48).

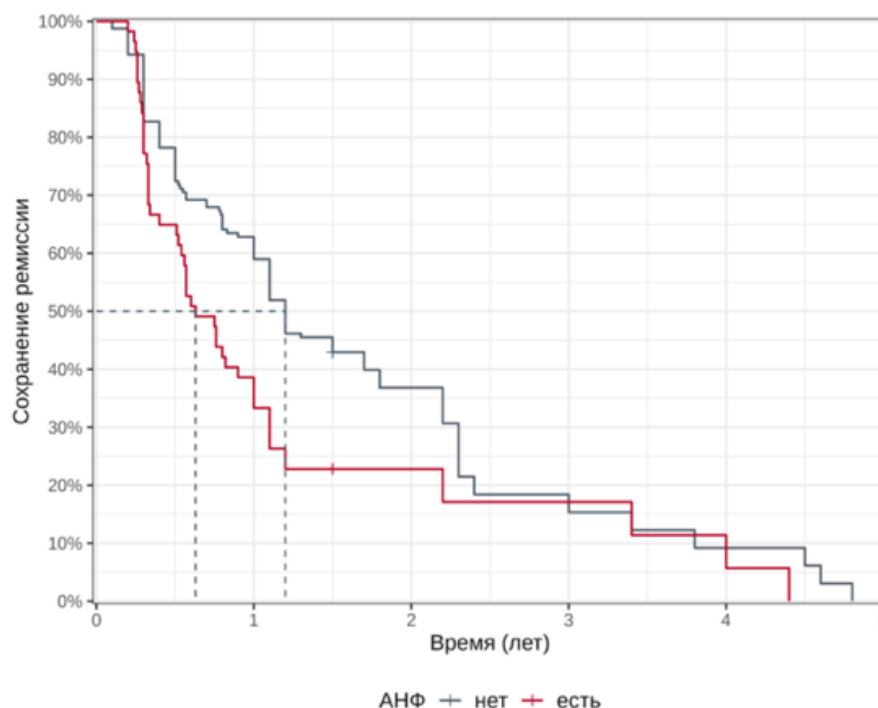


Рисунок 48. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений ($n=213$).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от отсутствия/ наличия АНФ на момент назначения иФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений на рис.49

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в общей когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений составила 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%), 80/213 (37,6%), соответственно; у пациентов с отрицательным АНФ на момент назначения иФНОα ремиссия заболевания сохранялась чаще, чем у пациентов с положительным АНФ и составила, соответственно, 108/136 (79,4%) и

28/136 (20,6%) – через 6 мес., ($p=0,3112$); 92/111 (82,9%) и 19/111 (17,1%) – через 12 мес., ($p=0,0011$); 68/80 (85%) и 12/80 (15%) – через 18 мес., ($p=0,0101$) (рис.49).

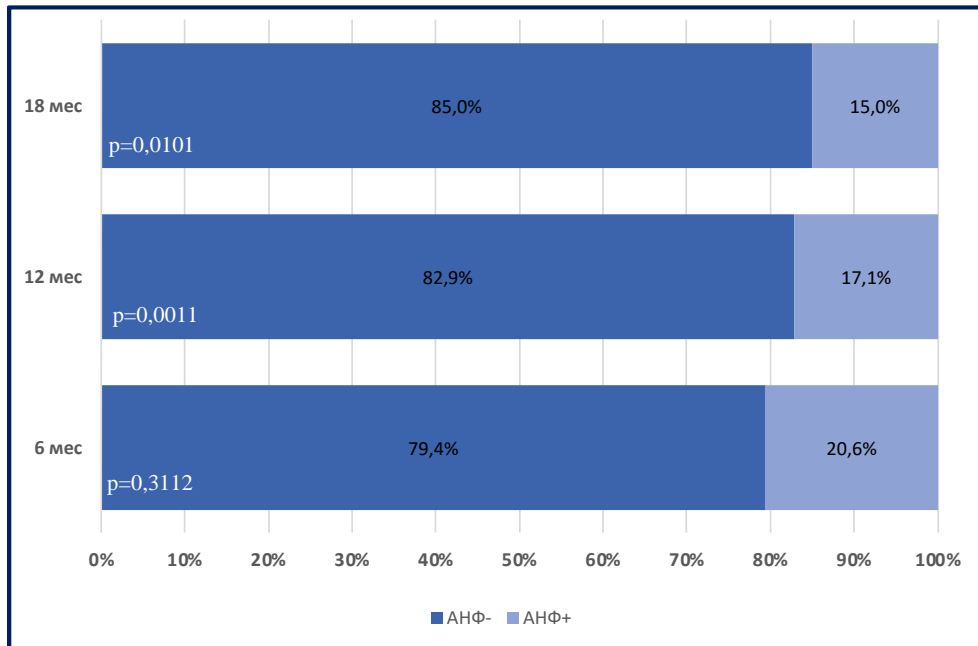


Рисунок 49. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений ($n=213$).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от отсутствия/наличия АНФ у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.50.

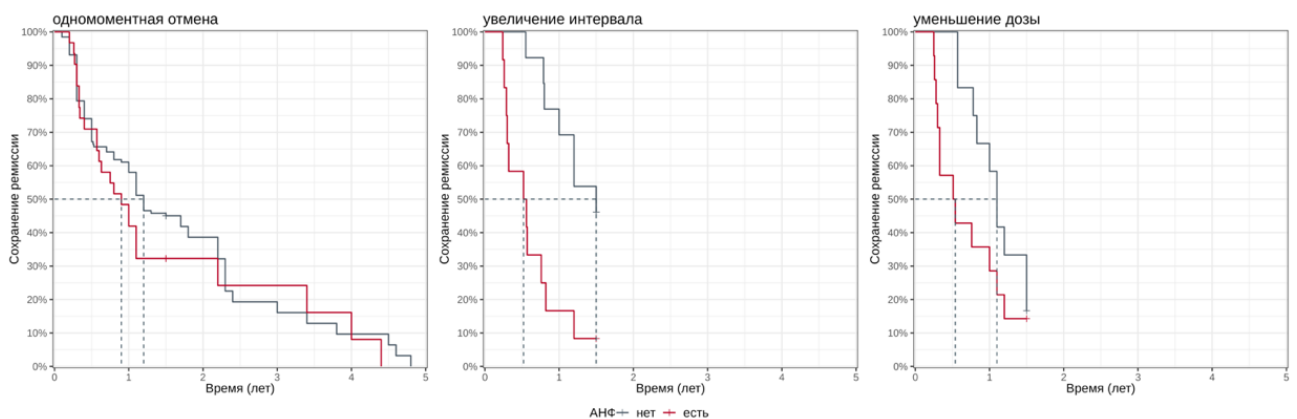


Рисунок 50. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) ($n=213$).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии ЮИА без системных проявлений при отрицательном и положительном АНФ на момент назначения иФНОα составила, соответственно 14 (IQR 4;48) и 9 (IQR 5;19) мес. ($p=0,291$); во II-ой (увеличение интервала между введениями) – 18 (IQR 12;20) и 6 (IQR 4;8) мес. ($p=0,003$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 13 (IQR 10;16) и 6 (IQR 4;12) мес. ($p=0,1613$), (рис.50).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С. Wallace в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений с разными вариантами отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.51

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном АНФ на момент назначения иФНОα – в I-ой группе – 86/104 (82,7%) и 18/104 (17,3%) ($p=0,8312$); во II-ой – 12/16 (75%) и 4/16 (25%) ($p=0,0149$); в III-ей - 10/16 (62,5%) и 6/16 (37,5%) ($p=0,0171$), (рис.51).

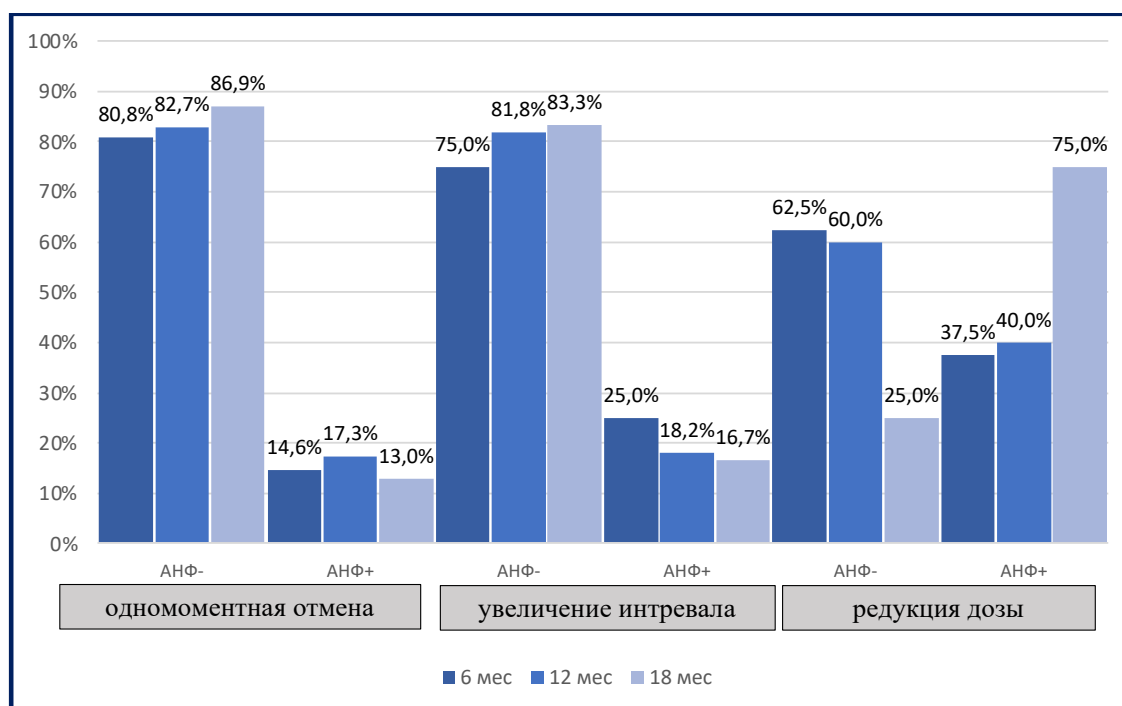


Рисунок 51. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от отсутствия/наличия АНФ на момент назначения иФНОα у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНОα (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 89/162 (54,9%); 11/25 (44%); 11/26 (42,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном АНФ на момент назначения иФНО α – в I-ой группе – 72/89 (80,8%) и 13/89 (14,6%), ($p=0,1135$); во II-ой – 9/11 (81,8%) и 2/11 (18,2%), ($p=0,0154$); в III-ей группе – 7/11 (63,6%) и 4/11 (36,3%), ($p=0,2329$), (рис.51).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%); 7/25 (28%); 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отрицательном и положительном АНФ на момент назначения иФНО α – в I-ой группе – 60/66 (86,9%) и 9/66 (13,0%), ($p=0,2291$); во II-ой – 2/7 (28%) и 1/7 (14,3%), ($p=0,073$); в III-ей группе – 1/4 (25%) и 3/4 (75%), ($p>0,9999$), (рис.51).

Результат анализа показал, что отсутствие АНФ на момент назначения иФНО α было статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений ($HR = 1,69$ (95% ДИ: 1,19; 2,39), $p=0,0043$).

При внутригрупповом анализе, через 6 мес. после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) отсутствие АНФ на момент назначения иФНО α было статистически значимым предиктором сохранения безбиологической ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace у пациентов, которым проводилось постепенное снижение дозы и увеличение интервала между введениями иФНО α ; через 12 и 18 мес. достоверная зависимость между сохранением безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace и отсутствием АНФ на момент назначения иФНО α определялась в группе пациентов, которым иФНО α 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 иФНО α является предиктором сохранения ремиссии ЮИА без системных проявлений по

критериям С.Wallace через 6 после отмены иФНО α путем снижения дозы и увеличения интервала между введениями, а через 12 и 18 мес. только при увеличении интервала между введениями препарата.

Пациентам с ЮИА без системных проявлений при наличии АНФ на момент назначения иФНО α возможна отмена этанерцепта/адалимумаба путем одномоментной отмены.

Субклинический синовит на момент отмены иФНО α

Длительность сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений оценивалась в проспективной когорте (рис.52).

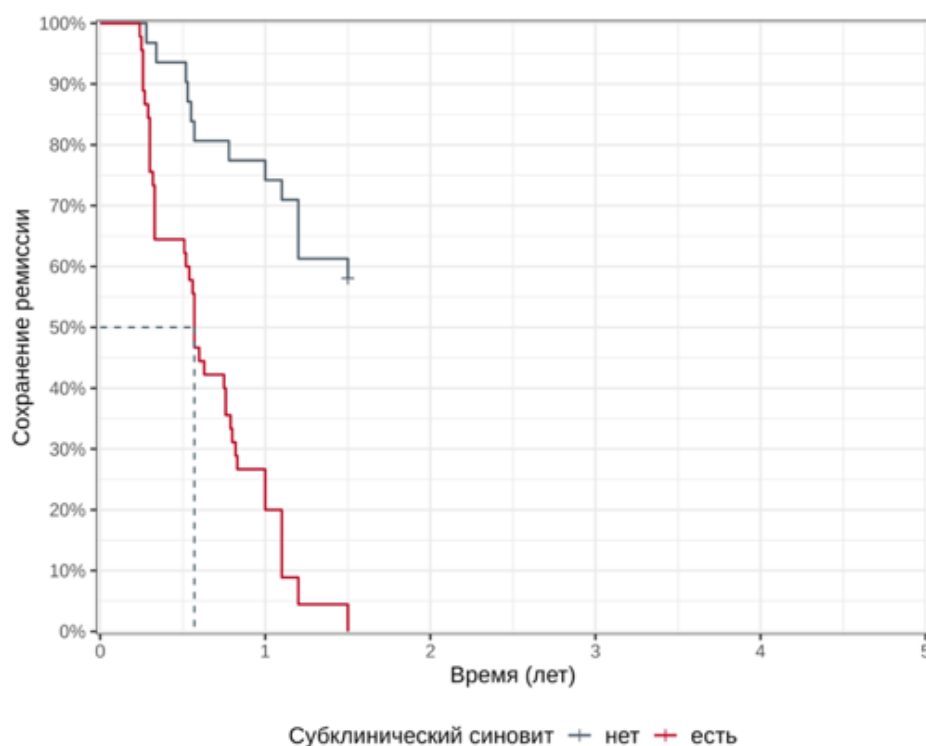


Рисунок 52. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от отсутствия/наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76).

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace при отсутствии и наличии субклинического синовита составила 18 (IQR 10;20) и 7 (IQR 3;9) мес., соответственно, ($p < 0,0001$), (рис.52).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалimumаба) в зависимости от наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.53.

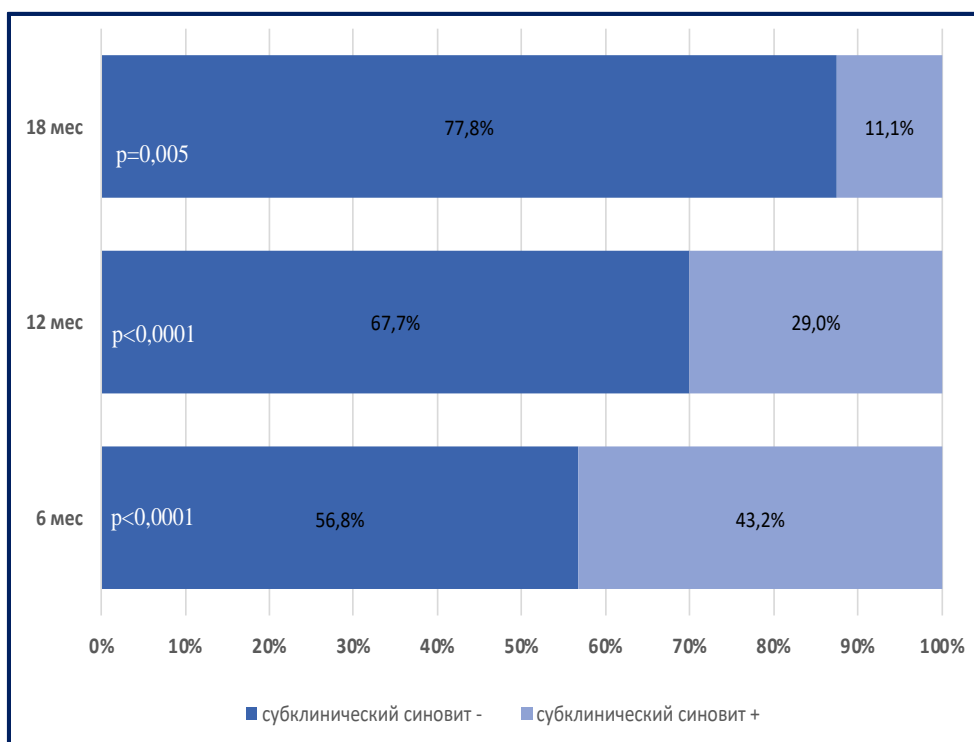


Рисунок 53. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалimumаба) в зависимости от отсутствия/наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76).

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии у пациентов с ЮИА без системных проявлений составила у 44/76 (57,9%), 32/76 (42,1%), 18/76 (23,7%); у пациентов без субклинического синовита на момент отмены иФНО α ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов с субклиническим синовитом и составила, соответственно, 25/44 (56,8%) и 19/44

(43,2%) через 6 мес., ($p=0,005$); 22/31 (67,7%) и 9/31 (29%) – через 12 мес., ($p<0,0001$); 14/18 (77,8%) и 2/18 (11,1%) – через 18 мес., ($p<0,0001$), (рис.53).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α представлена рис.54.

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии ЮИА при отсутствии/наличии субклинического синовита на момент отмены иФНО α составила, соответственно, 17 (IQR 13;19)/6 (IQR 4;7) мес. ($p=0,0001$); во II-ой (увеличение интервала) – 16 (IQR 8;20) и 3 (IQR 3;8) мес., ($p=0,0004$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 18 (IQR 13;17) и 6 (IQR 3;11) мес. ($p=0,0044$), (рис.54).

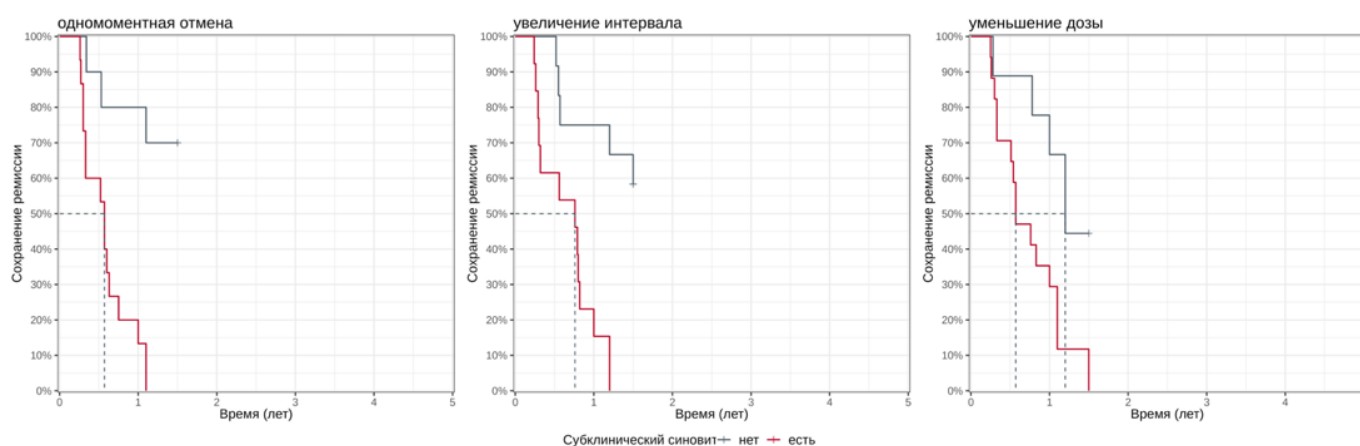


Рисунок 54. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от отсутствия/наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=76).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов

с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α представлена на рис.55

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 12/25 (48%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отсутствии и наличии субклинического синовита на момент отмены иФНО α – в I-ой группе – 8/12 (66,7%) и 4/12 (13,33%), ($p=0,1794$); во II-ой – 9/16 (56,3%) и 7/16 (43,8%), ($p=0,0391$); в III-ей группе – 8/16 (50%) и 8/16 (50%), ($p=0,3798$) (рис.55).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 10/25 (40%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при отсутствии и наличии субклинического синовита на момент отмены иФНО α в I-ой группе – 8/10 (80%) и 2/10 (20%), ($p=0,0024$); во II-ой – 6/10 (54,5%) и 5/11 (45,5%), ($p=0,0048$); в III-ей группе – 6/11 (54,5%) и 5/11 (45,4%), ($p=0,1034$) (рис.55).

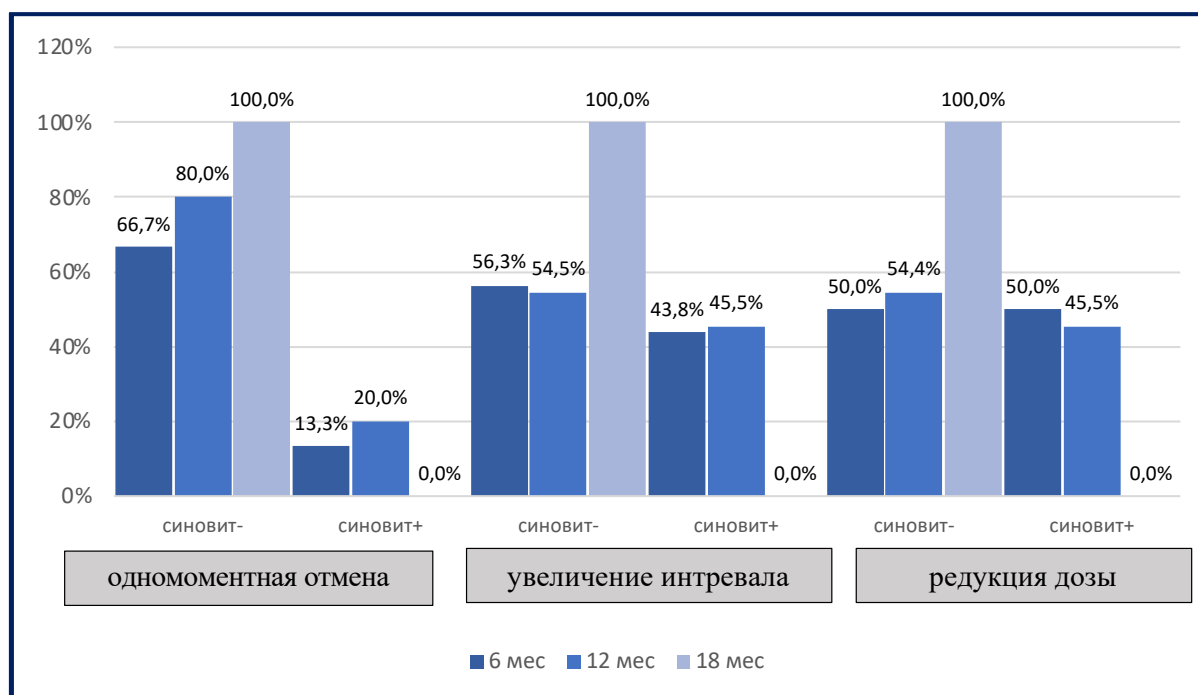


Рисунок 55. Частота безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace в зависимости от отсутствия/наличия субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены препарата у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=76).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 7/25 (28%); 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группе, соответственно. Во всех группах безбиологическая ремиссия сохранялась у 100% пациентов без субклинического синовита ($p=0,0002$, $p=0,0016$, $p=0,0084$) (рис.55).

Результат анализа показал, что наличие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α было статистически значимым предиктором развития обострения заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений проспективной когорты (HR = 6,67 (95% ДИ: 3,42; 13,01), $p < 0,0001$).

При внутригрупповом анализе, через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) выявление субклинического синовита было статистически значимым предиктором обострения ЮИА у пациентов с одномоментной отменой (HR = 8,88 (95% ДИ: 2,38; 33,14), $p=0,0001$), увеличением интервала (HR = 6,84 (95% ДИ: 2,08; 22,45), $p=0,0004$) и уменьшением дозы препарата (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 препарата является достоверным предиктором обострения ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба).

Продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНО α

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.56 ($n=213$).

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в случае продолжения/прекращении терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) составила 15 (IQR 7;31)/8 (IQR 4;20) мес. ($p=0,0032$), (рис.56).

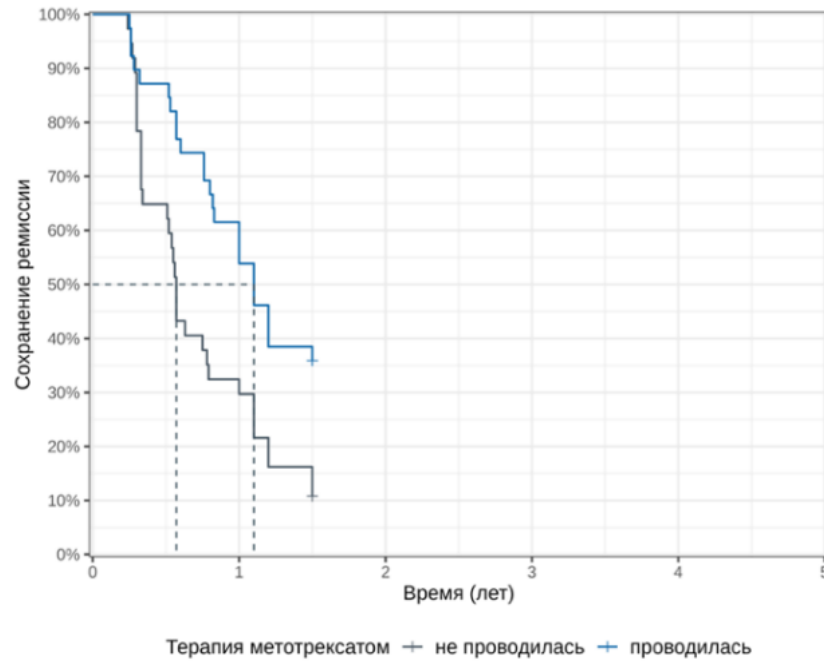


Рисунок 56. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.57.

Через 6, 12, 18 мес. частота сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α в общей когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений составила 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%), 80/213 (37,6%); у пациентов, продолжающих терапию метотрексатом, ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов, не получавших метотрексат, и составила, соответственно, 78/136 (57,4%) и 58/136 (42,6%), ($p=0,0309$) – через 6 мес.; 64/111 (57,7%) и 47/111 (42,3%), ($p=0,0393$) – через 12 мес.; 46/80 (57,5%) и 34/80 (42,5%), ($p=0,0145$) – через 18 мес. (рис.57).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом у пациентов с

ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α представлена на рис.58.

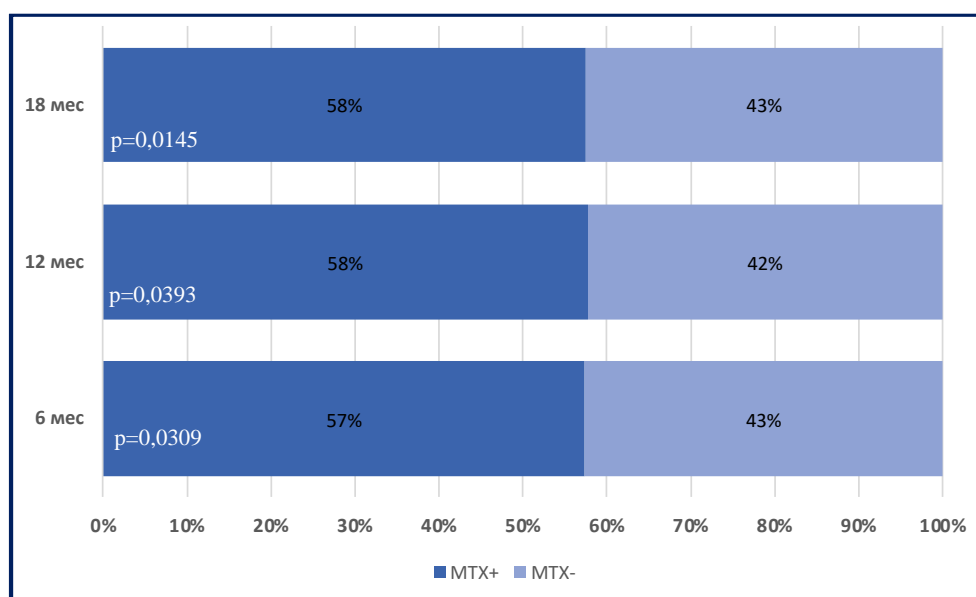


Рисунок 57. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

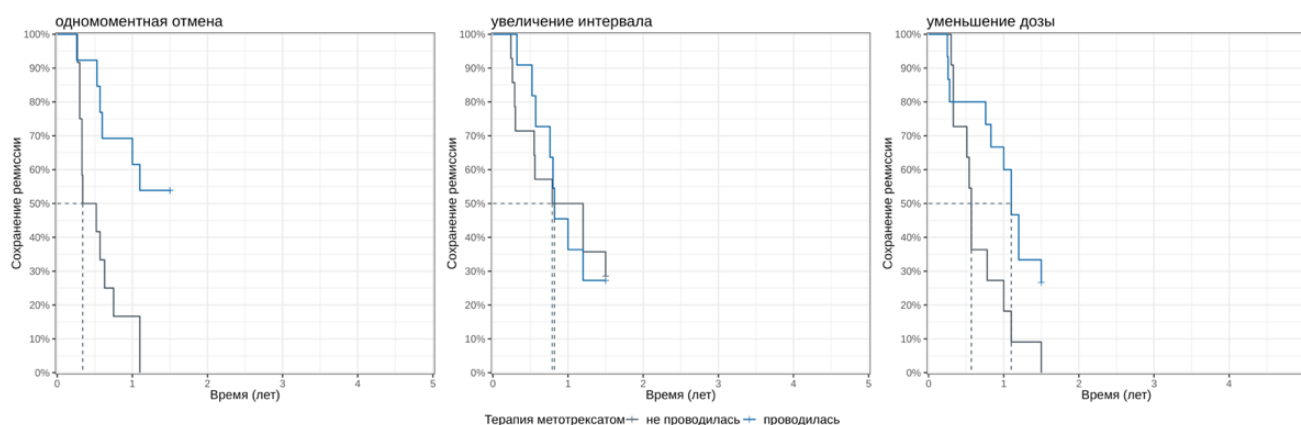


Рисунок 58. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии в случае продолжения/прекращения терапии метотрексатом составила 18 (IQR 7;55)/10 (IQR 4;37) мес., ($p=0,0019$); во II-ой (увеличение интервала между введениями) – 11 (IQR 7;15)/11 (IQR 7;18) мес.,

($p=0,915$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 13 (IQR 9;18)/7 (IQR 5;12) мес., ($p=0,0271$), (рис.58).

Частота безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.59.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; в случае продолжения/прекращения терапии метотрексатом в I-ой группе – 55/104 (52,9%)/49/104 (47,1%), ($p=0,0302$); во II-ой – 10/16 (62,5%)/6/16 (37,5%), ($p=0,3406$); в III-ей группе – 13/16 (81,3%)/3/16 (18,8%), ($p>0,9999$) (рис.59).

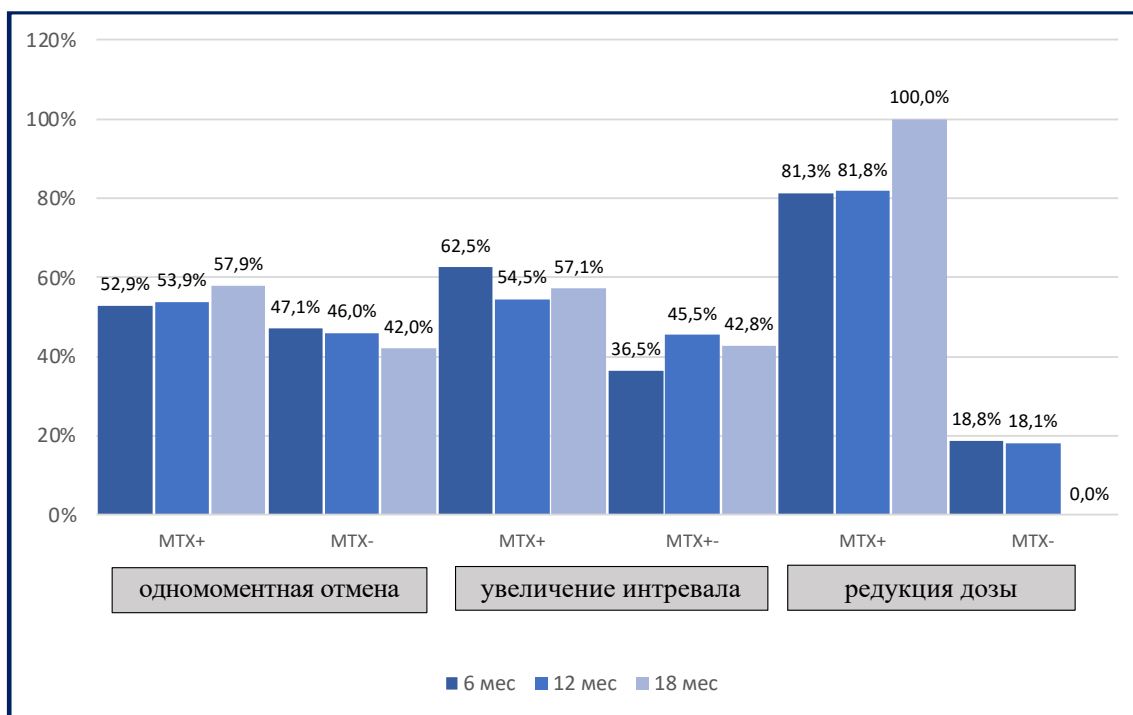


Рисунок 59. Частота безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace в зависимости от продолжения/прекращения терапии метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 89/162 (54,9%); 11/25 (44%); 11/26 (42,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; в случае продолжения/прекращения терапии метотрексатом в I-ой группе – 48/89

(53,9%)/41/89 (46,0%), ($p=0,0414$); во II-ой – 6/11 (54,5%)/ 5/11 (45,5%) ($p=0,6887$); в III-ей группе – 9/11 (81,8%)/2/11 (18,1%) ($p=0,0506$) (рис.59).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%); 7/25 (28%); 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; в случае продолжения/прекращения терапии метотрексатом в I-ой группе – 40/69 (57,9%)/29/69 (42,0%), ($p=0,0052$); во II-ой – 4/7 (57,1%)/3/7 (42,8%), ($p>0,9999$); в III-ей группе – 100% пациентов, которым терапия метотрексатом была продолжена, ($p=0,1134$) (рис.59).

Результат анализа показал, что продолжение терапии метотрексатом у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) было статистически значимым предиктором сохранения ремиссии заболевания по критериям С.Wallace (HR = 0,46 (95% ДИ: 0,27; 0,77), $p=0,0032$).

При внутригрупповом анализе, через 6 мес. после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) 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 иФНО α (HR=0,37 (95% ДИ: 0,15; 0,88), $p=0,0271$); через 18 мес. статистически достоверная зависимость сохранялась в группе с одномоментной отменой иФНО α .

При увеличении интервала между введениями статистически значимой ассоциации выявлено не было (HR = 0,95 (95% ДИ: 0,37; 2,42), $p=0,915$).

Таким образом, продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) является предиктором сохранения ремиссии заболевания по критериям С.Wallace через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α путем одномоментной отмены и уменьшения дозы.

Пациентам с ЮИА без системных проявлений в случае продолжения терапии метотрексатом возможна отмена генно-инженерного биологического препарата как одномоментно, так и постепенно путем редукции дозы.

Увеит в анамнезе

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.60.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе составила 10 (IQR 5;27)/13 (IQR 4;28) мес., ($p=0,5064$), соответственно, (рис.60).

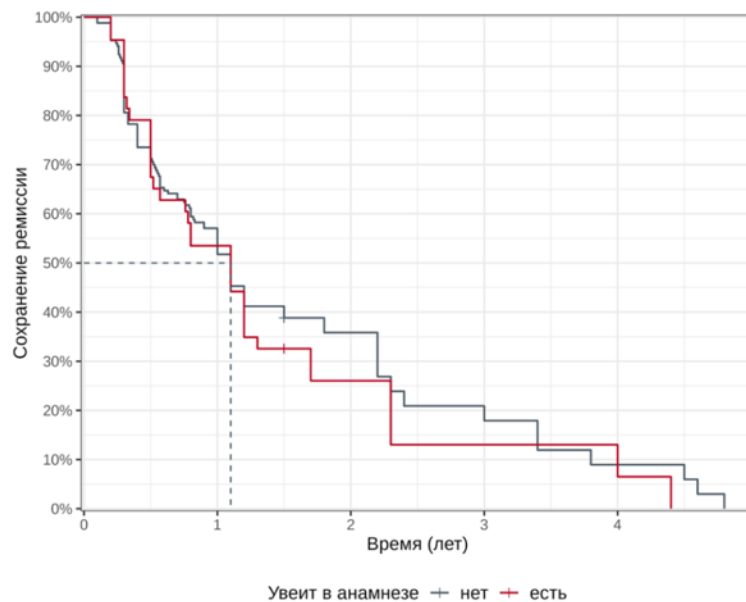


Рисунок 60. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от наличия/отсутствия увеита у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.61.

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений составила 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%), 80/213 (37,6%); у пациентов без увеита в анамнезе, безбиологическая ремиссия сохранялась значительно чаще; ее частота составила, соответственно, 109/136

(80,1%) и 27/136 (19,9%) – через 6 мес., ($p=0,7088$); 88/111 (79,3%) и 23/111 (20,7%) – через 12 мес., ($p=0,8659$); 66/80 (82,5%) и 14/80 (17,5%) – через 18 мес., ($p=0,4856$), (рис.61).

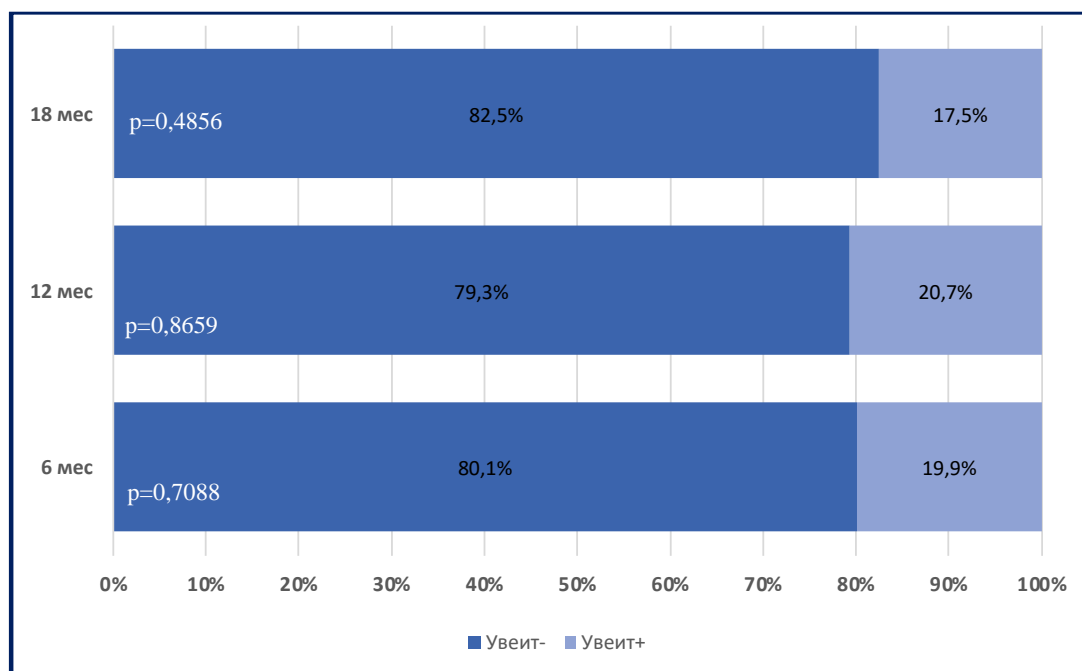


Рисунок 61. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис. 62.

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace при наличии/отсутствии увеита в анамнезе составила, соответственно, 13 (IQR 5;28)/13 (IQR 4;41)/ мес. ($p=0,6327$).; во II-ой (увеличение интервала между введениями) – 7 (IQR 5;8)/14 (IQR 6;20) мес. ($p=0,0984$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 9 (IQR 8;8)/11 (IQR 5;15) мес., ($p=0,9614$), (рис. 62).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных

проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.63.

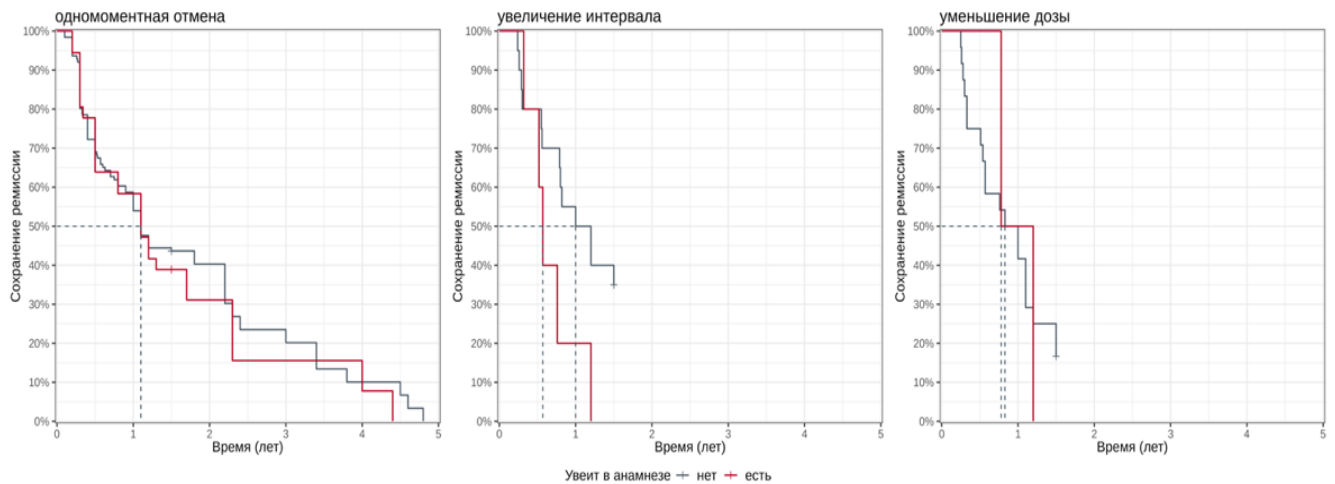


Рисунок 62. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при наличии/отсутствии увеита в анамнезе – в I-ой группе – 24/104 (23,1%)/80/104 (76,9%), ($p=0,5511$); во II-ой – 1/16 (6,3%)/15/16 (93,8%), ($p>0,9999$); в III-ей группе – 2/16 (12,5%)/14/16 (87,5%), ($p>0,9999$) (рис.63).

Через 12 мес. частота безбиологической составила 89/162 (54,9%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) - в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при наличии/отсутствии увеита в анамнезе в I-ой группе – 22/89 (24,4%)/67/89 (75,2%), ($p=0,7063$); во II-ой – 100% у пациентов без увеита, ($p=0,3406$); в III-ей группе – 1/10 (9%)/10/11 (90,9%), ($p>0,9999$) (рис.63).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%), 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при наличии/отсутствии увеита в анамнезе в I-ой группе – 14/69 (20,2%)/55/69 (79,7%), ($p=0,7036$); во II-ой и в III-ей группах – 100% пациенты без увеита, ($p=0,2743$), (рис.63).

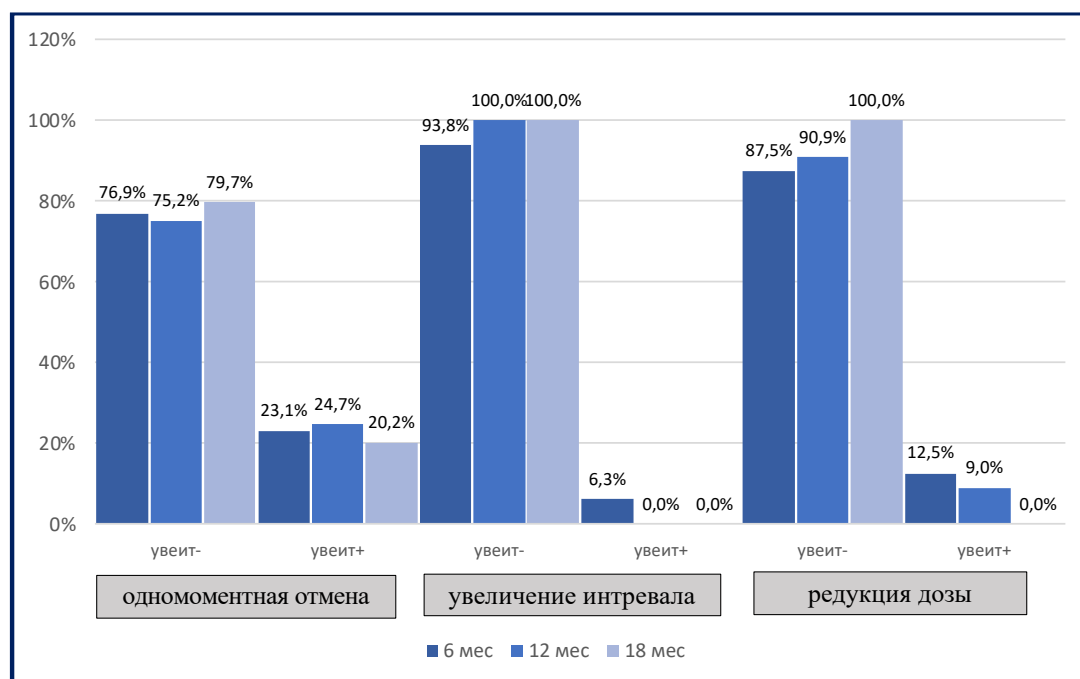


Рисунок 63. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от наличия/отсутствия увеита в анамнезе у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Результат анализа показал, что сохранение безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты не было статистически значимо ассоциировано с наличием/отсутствием увеита в анамнезе (HR = 1,14)95% ДИ: 0,78; 1,67), p=0,5064).

При внутригрупповом анализе также не было установлено статистически значимой ассоциации сохранения безбиологической ремиссии с наличием/отсутствием увеита в анамнезе как при одномоментной отмене иФНО α (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 без системных проявлений после отмены иФНО α , по

данным нашего исследования, позволяют считать, что отмена генно-инженерного биологического препарата 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

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНОα представлена на рис.64.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в случае достижения/не достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНОα (этанерцептом/адалимумабом) составила, соответственно, 20 (IQR 6;35)/ 9 (IQR 4;14) и 14 (IQR 6;39)/7 (IQR 3;13) мес. ($p < 0,0001$), (рис.64).

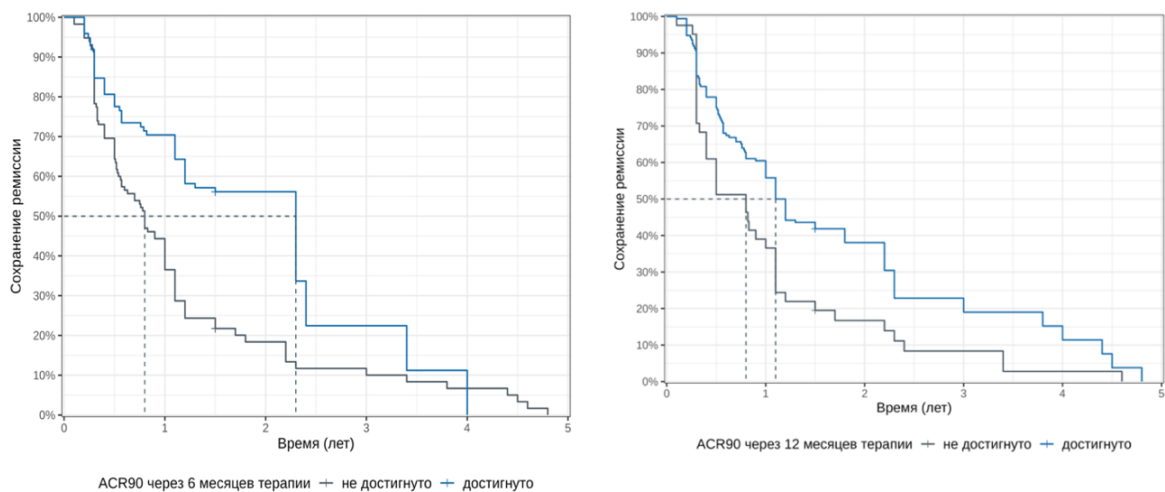


Рисунок 64. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНОα (n=213).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений после отмены иФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНОα представлена на рис.65.

Через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α (этанерцептом/ адалимумабом) 90% улучшение по АКРпеди достигли 98/213 (46%) и 172/213 (80,75%) пациентов, не достигли – 115/213 (53,9%) и 41/213 (19,2%), соответственно.

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, достигших критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α составила 76/98 (77,6%), 69/98 (70,4%), 55/98 (56,1%), ($p < 0,0001$), не достигших – 74/115 (64,3%), 42/115 (36,5%), 25/115 (21,7%), ($p < 0,0001$), (рис.65).

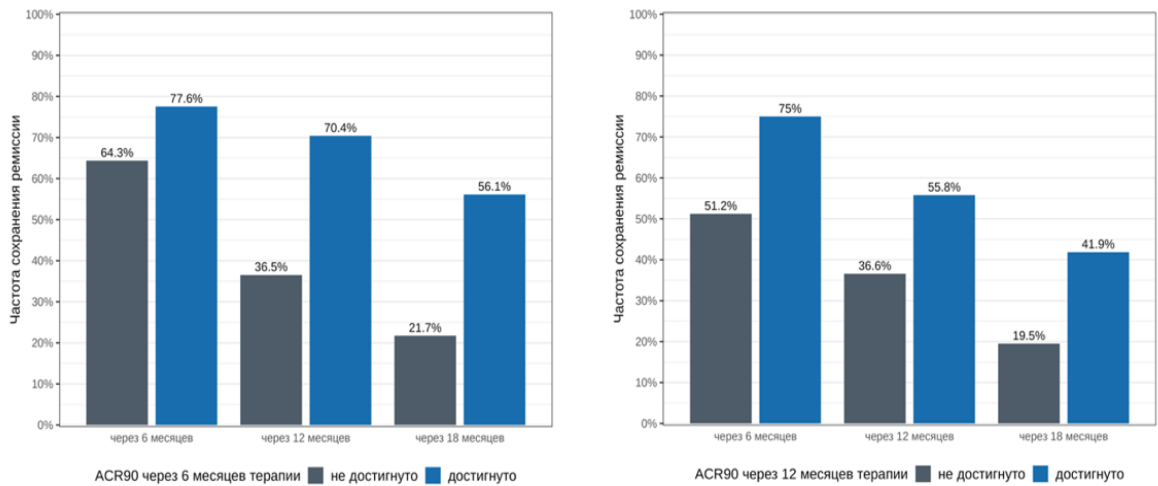


Рисунок 65. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α (n=213).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α представлена на рис.66,67.

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии при достижении /недостижении критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α составила, соответственно, 29 (IQR 7;63) / 9 (IQR 4;14) мес., ($p < 0,0001$) и 14 (IQR 4;49) / 13 (IQR 4;44) мес., ($p = 0,9728$);

во II-ой (увеличение интервала между введениями) – 11(IQR 4;18)/10 (IQR8;17) мес. и 19 (IQR 13;22)/14 (IQR 6;18) мес., ($p=0,005$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 13 (IQR 10;14)/ 9 (IQR5;14) и 13 (IQR 10;17)/5 (IQR 3;7) мес., ($p=0,0271$), (рис.66,67).

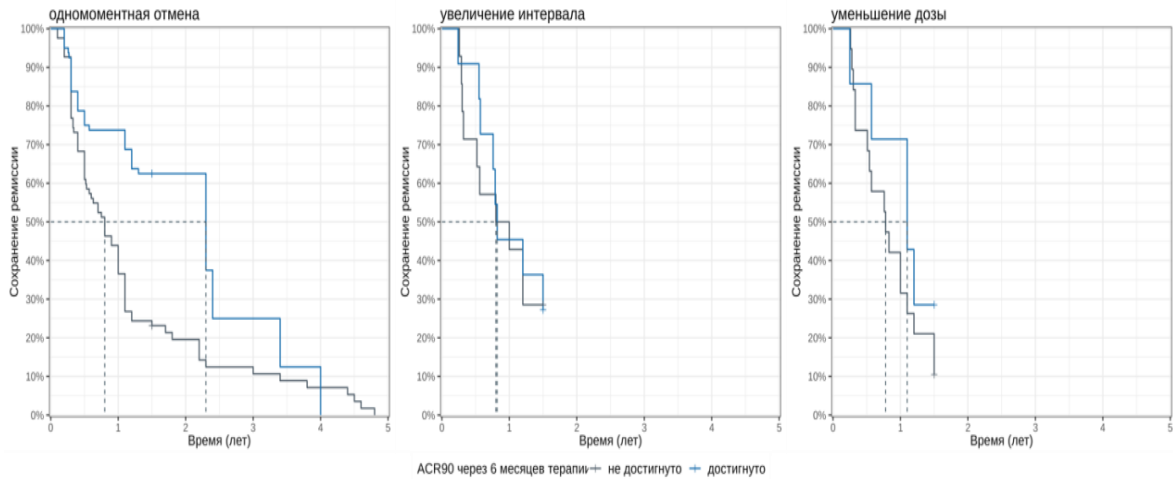


Рисунок 66. Длительность безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 мес. от начала терапии иФНО α (n=213).

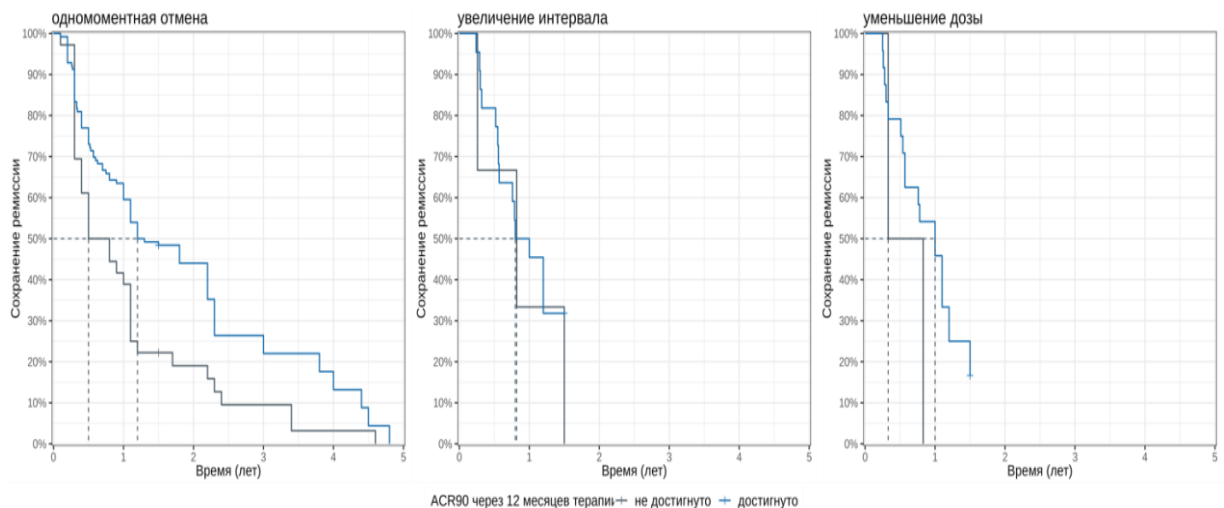


Рисунок 67. Длительность безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 12 мес. от начала терапии иФНО α (n=213).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α представлена на рис.68, 69.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии у пациентов, достигших АКРпеди90, составила 60/80 (75%), 10/11 (90,9%) и 6/7 (85,7%), не достигших – 50/82 (61%) 10/14 (71,4%), 14/19 (73,7%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно, ($p=0,0652/0,0144$; $p=0,3406/0,5043$; $p>0,9999/0,4154$), (рис.68,69).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии у пациентов, достигших АКРпеди90, составила 59/80 (73,8%), 5/11 (45,5%), 5/7 (71,4%), не достигших – 30/82 (36,6%), 6/14 (42,9%), 6/19 (31,6%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно, ($p<0,0001/0,0365$; $p>0,9999/>0,9999$; $p=0,0946/0,4923$), (рис.68,69).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии у пациентов, достигших АКРпеди90, составила 50/80 (62,5%), 3/11 (27,3%), 2/7 (28,6%), не достигших – 19/82 (23,2%), 4/14 (28,6%), 2/19 (10,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно, ($p<0,0001/0,007$; $p>0,9999/0,5343$; $p=0,287/>0,9999$), (рис.68,69).

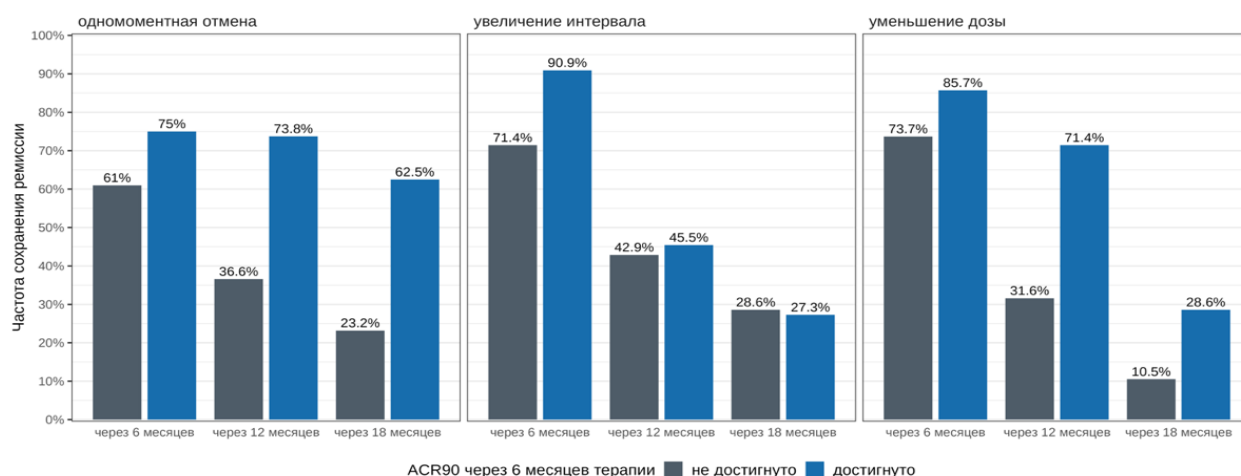


Рисунок 68. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 6 мес. от начала терапии иФНО α (n=213).

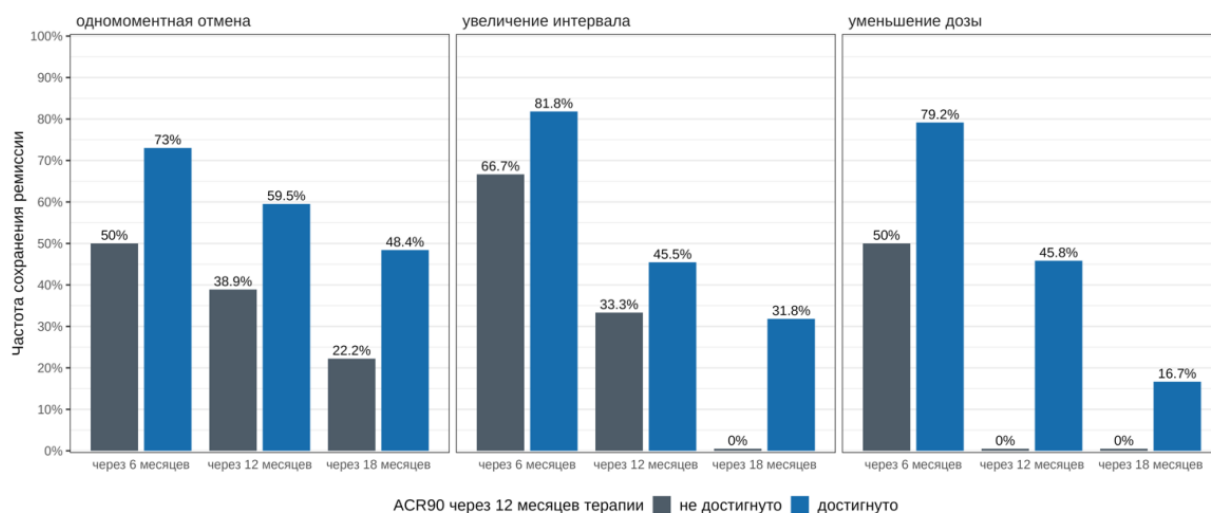


Рисунок 69. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от достижения критерия АКРпеди90 через 12 мес. от начала терапии иФНО α (n=213).

Результат анализа показал, что сохранение безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений общей когорты через 6, 12 и 18 мес. после отмены иФНО α было статистически значимо ассоциировано с достижением 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 месяцев после начала терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) (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 без системных проявлений с достижением 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 месяцев выявлена у пациентов, которым была проведена одномоментная отмена иФНО α (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 то же время в группах, в которых иФНО α 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), $p=0,2982$), статистической значимой зависимости выявлено не было.

Таким образом, достижение критерия АКРпеди90 через 6 и 12 месяцев после начала терапии иФНО α (этанерцептом/адалимумабом) является предиктором 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.

У пациентов, достигших через 6 и 12 месяцев после начала терапии иФНО α критерия АКРпеди90 возможна отмена иФНО α с сохранением безбиологической ремиссии в течение длительного времени.

Индекс функциональной недостаточности по родительской версии опросника СНАQ в дебюте заболевания

При анализе индекса СНАQ прогноз обострения ЮИА без системных проявлений был достоверным при значении этого показателя не ниже 2 баллов в дебюте заболевания ($p < 0,001$).

Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис. 70.

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии после отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений составила 136/213 (63,8%), 111/213 (52,1%), 80/213 (37,6%); у пациентов со значением индекса СНАQ < 2 баллов ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов с индексом СНАQ \geq 2 баллов и составила через 6 мес. – 117/136 (86%) и 19/136 (13,9%), ($p < 0,001$); через 12 мес. – 99/111 (72,7%) и 12/111 (8,8%), ($p < 0,001$); через 18 мес. – 69/80 (86,2%) и 11/80 (13,7%), ($p < 0,001$), соответственно, (рис. 70).

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов ЮИА без системных проявлений общей когорты со значением

индекса СНАQ ниже/выше 2 баллов составила 12 (IQR 5;35)/10 (IQR 6;16) мес. ($p>0,005$), соответственно, (рис.70).

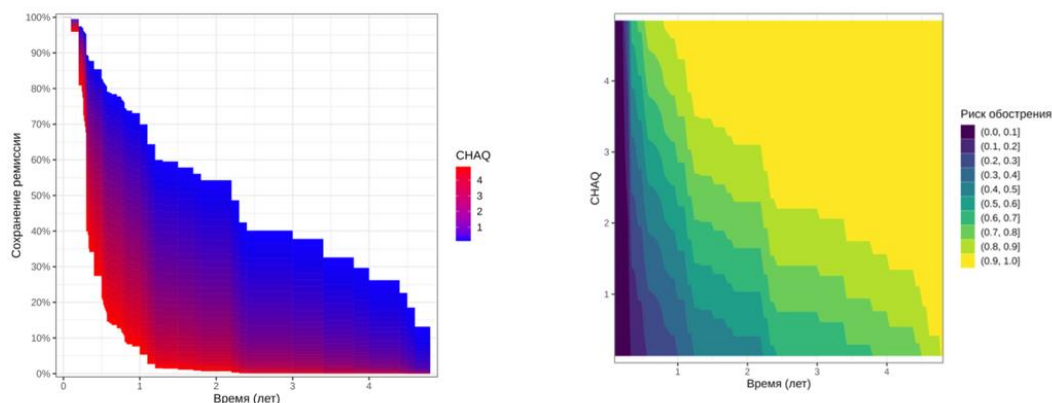


Рисунок 70. Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=213).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис. 71.

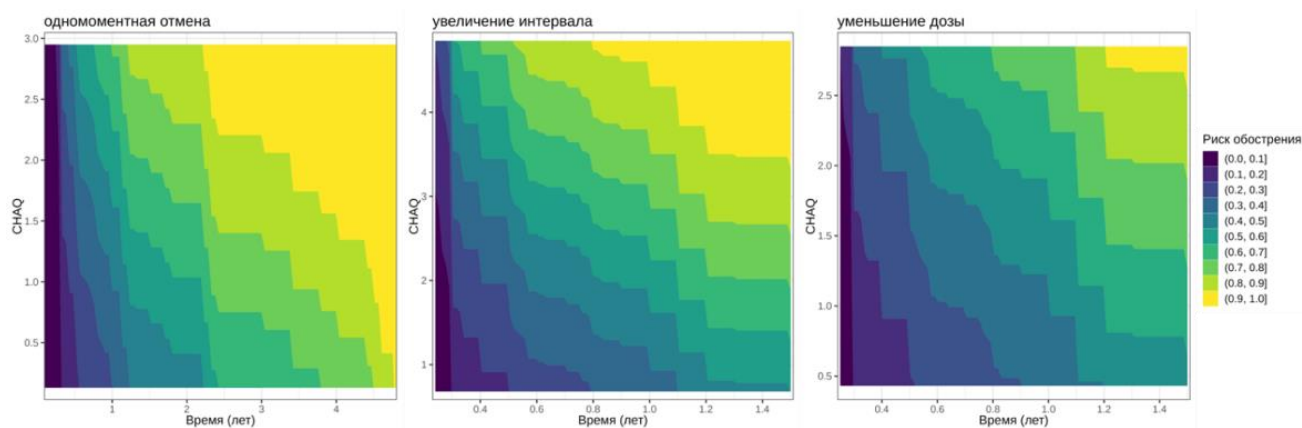


Рисунок 71. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии при значении СНАQ<2 и СНАQ \geq 2 баллов составила 13 (IQR 4;44) и 12 (IQR 5;18) мес., ($p>0,005$); во II-ой (увеличение интервала

между введениями) – 13 (IQR 6;19) и 5 (IQR 6;9) мес., ($p=0,2659$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 10 (IQR 4;16) и 11 (IQR 6;12) мес., ($p=0,8555$), соответственно, (рис.71).

Частота безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) представлена на рис.72.

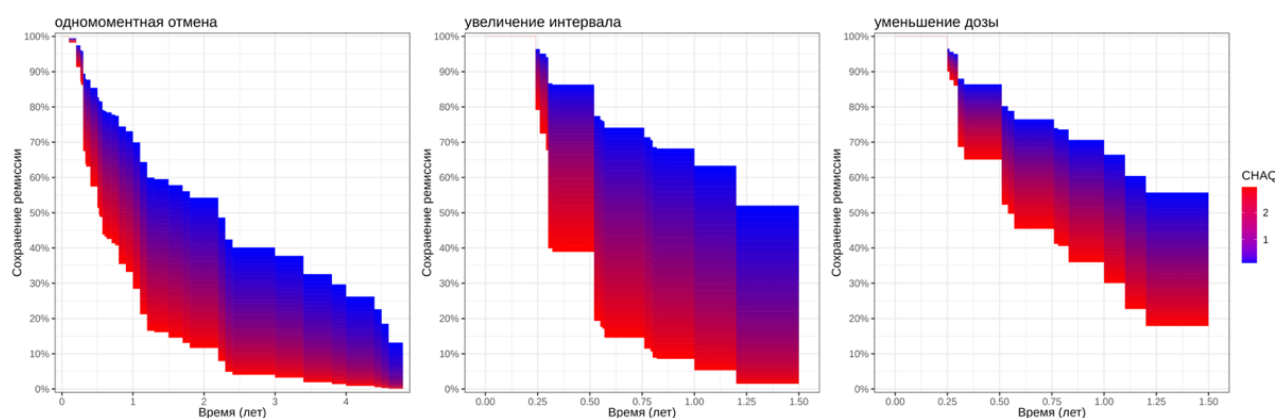


Рисунок 72. Частота безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace в зависимости от значения индекса СНАQ в дебюте заболевания у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) (n=213).

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 104/162 (64%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при значении индекса СНАQ < 2 и СНАQ \geq 2 баллов – в I-ой группе – 93/104 (89,4%) и 11/104 (10,5%) ($p=0,0005$); во II-ой – 13/16 (81,3%) и 3/16 (18,8%) ($p=0,2659$); в III-ей группе – 11/16 (68,7%) и 5/16 (31,2%) ($p=0,8555$), (рис.72).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 89/162 (54,9%); 11/25 (44%); 11/26 (42,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; при значении СНАQ < 2 и СНАQ \geq 2 баллов – в I-ой группе – 81/90 (90%) и 9/90 (10%) ($p=0,0005$); во II-ой – 10/11 (90%) и 1/11 (9%) ($p=0,2659$); в III-ей – 6/11 (54,5%) и 5/11 (45,4%) ($p=0,8555$), (рис.72).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 69/162 (42,6%); 7/25 (28%); 4/26 (15,3%) – в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно;

при значении индекса СНАQ < 2 и СНАQ ≥ 2 баллов – в I-ой группе – 61/69 (88,4%) и 8/69 (11,5%) (p=0,0005); во II-ой – 5/7 (71,1%) и 2/7 (28%) (p=0,2659); в III-ей группе – 3/4 (75%) и 1/4 (25%) (p=0,8555), (рис.72).

Результат анализа показал, что 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.

При внутригрупповом анализе статистически значимая ассоциация развития обострения ЮИА без системных проявлений с значением индекса СНАQ выявлена при одномоментной отмене иФНОα (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 уменьшением дозы препарата (HR = 1,05 (95% ДИ: 0,6; 1,86), p=0,8555) статистически значимой ассоциации выявлено не было (рис.71,72).

Результат анализа показал, что значение индекса СНАQ≥2 баллов является статистически достоверным предиктором обострения ЮИА без системных проявлений через 6 мес. независимо от варианта отмены иФНОα.

Через 12 и 18 мес. этот показатель является достоверным предиктором обострения заболевания только при отмене препарата путем увеличения интервала между введениями.

Сывороточная концентрация S-100 белка (кальпротектина) на момент отмены иФНОα

Анализ значения сывороточной концентрации S-100 белка (кальпротектина) на момент отмены иФНОα как предиктора сохранения безбиологической ремиссии проводился в проспективной когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76).

Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены ингибитора ФНОα (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлена на рис.73.

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace составила 44/76 (57,9%), 32/76 (42,1%), 18/76 (23,7%), соответственно; у пациентов с нормальным уровнем S-100 белка ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов с повышенным уровнем S-100 белка и составила, соответственно, 38/44 (86,3%) и 6/44 (13,6%) через 6 мес., ($p=0,005$); 22/31 (70,9%) и 9/31 (29%) – через 12 мес., ($p=0,005$); 100% пациентов с нормальным уровнем S-100 белка – через 18 мес., ($p=0,005$), (рис.73).

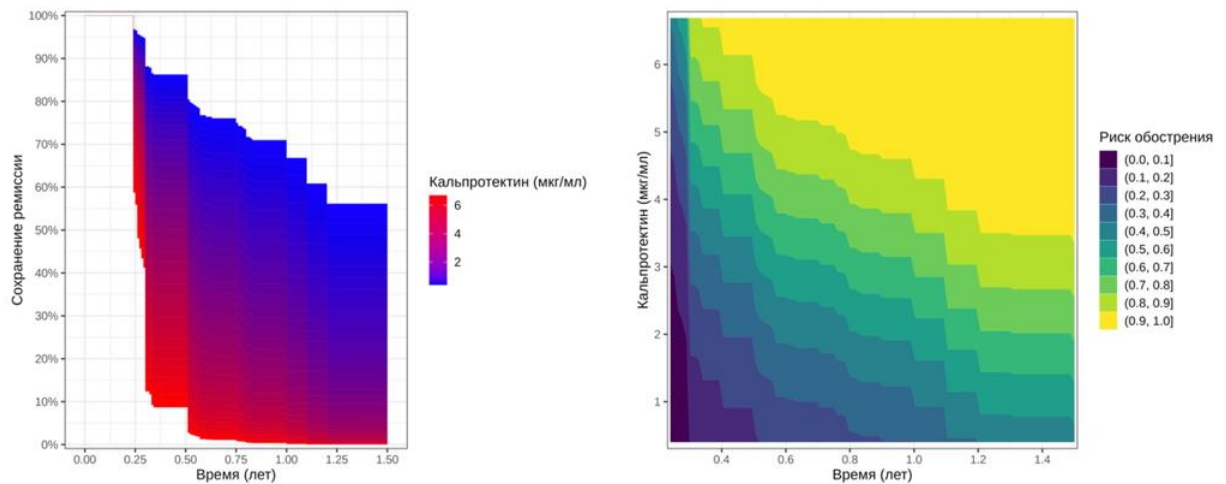


Рисунок 73. Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76)

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений при нормальном и повышенном уровне S-100 белка составила 12 (IQR 9;19) и 9 (IQR 5;14) мес., соответственно, ($p < 0,0001$), (рис.74).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка на момент отмены ингибитора ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата представлена на рис.74.

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии при нормальном и повышенном уровне S-100 белка составила, соответственно, 13 (IQR 11;19) и 3 (IQR 4;9) мес., ($p=0,0021$); во II-ой

(увеличение интервала между введениями) – 15 (IQR 8;19) и 6 (IQR 3;9) мес., ($p=0,169$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 17 (IQR 13;18) и 6 (IQR 3;13) мес., ($p=0,2913$) (рис.74).

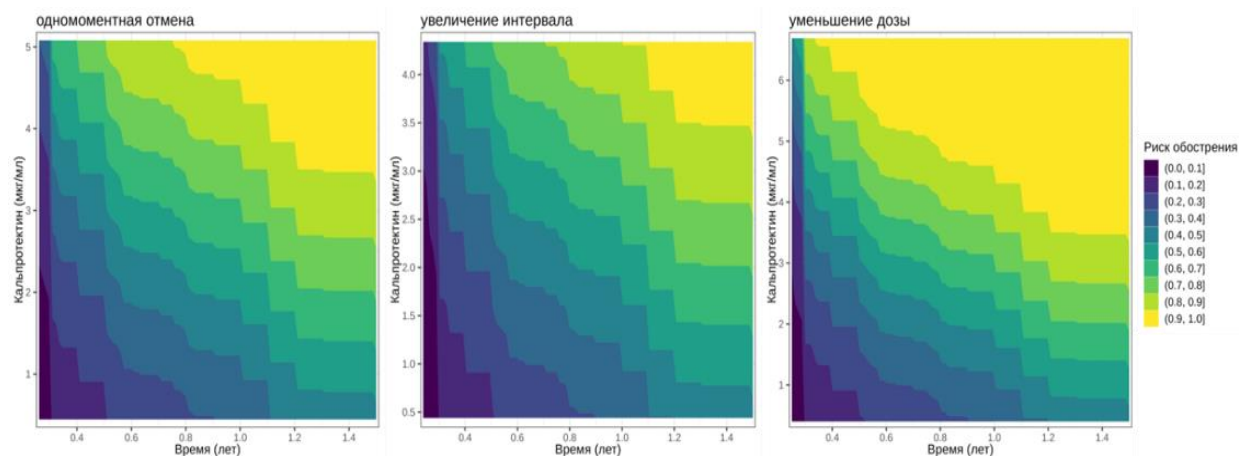


Рисунок 74. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace после отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены ГИБП (n=76).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка на момент отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата представлена на рис. 75.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 12/25 (48%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; с нормальным и повышенным уровнем S-100 белка – в I-ой группе – 9/12 (75%) и 3/12 (25%) ($p=0,0021$); во II-ой – 15/16 (93,7%) и 1/16 (6,25%) ($p=0,169$); в III-ей группе – 14/16 (87,5%) и 2/16 (12,5%) ($p=0,2913$), (рис.75).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 10/25 (40%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; с нормальным и повышенным уровнем S-100 белка в I-ой группе – 8/10 (80%) и 2/10 (20%), ($p=0,0024$); во II-ой – 6/11 (54,5%) и 5/11 (45,5%), ($p=0,0035$); в III-ей группе – 9/11 (81,8%) и 2/11 (18,1%), ($p=0,1074$), (рис.75).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 7/25 (28%); 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно.

Во всех группах безбиологическая ремиссия сохранялась у 100% пациентов с нормальным уровнем S-100 белка ($p=0,0004$, $p=0,0017$, $p=0,0086$), (рис.75).

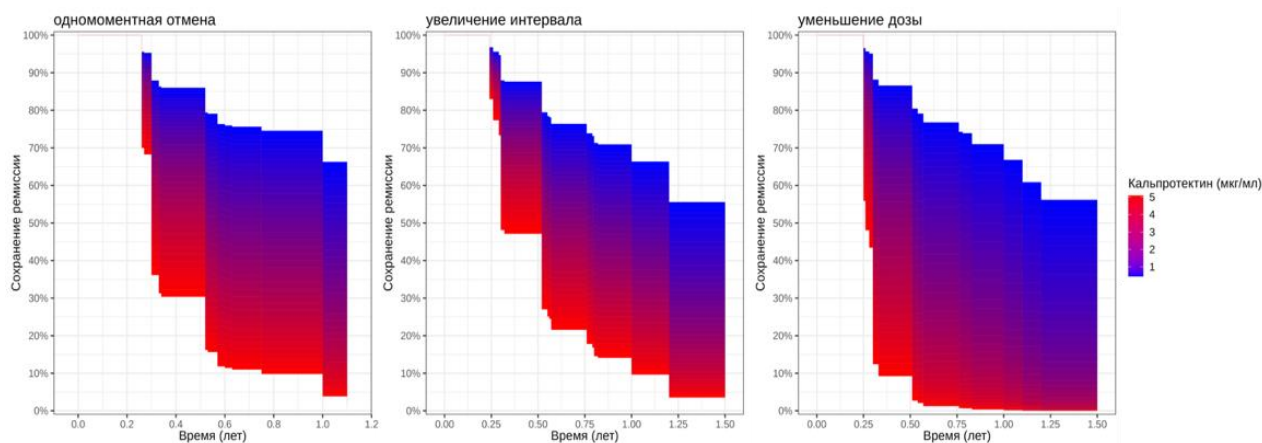


Рисунок 75. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации S-100 белка на момент отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата (n=76).

Результат анализа показал, что сывороточная концентрация белка S-100, превышающая референсное значение в 2 раза на момент отмены иФНО α , является статистически значимым предиктором обострения ЮИА без системных проявлений и повышает его риск в среднем в 0,64 (95% ДИ: 0,47; 0,87) раза ($p=0,0036$).

При проведении внутригруппового анализа было установлено, что риск развития обострения ЮИА без системных проявлений при одномоментной отмене иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) 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), $p=0,2913$), такой статистически значимой зависимости выявлено не было.

Таким образом, повышенная сывороточная концентрация S-100 белка на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) является достоверным предиктором обострения ЮИА без системных проявлений через 6,12 и 18 мес. после отмены препарата.

Сывороточная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ)

Анализ значения сывороточной концентрации вчСРБ на момент отмены иФНО α как предиктора сохранения безбиологической ремиссии проводился в проспективной когорте пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76).

Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации вчСРБ на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений представлены на рис.76.

Медиана длительности безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace при нормальном и повышенном уровне вчСРБ составила 11 (IQR 7;18) и 8 (IQR 5;13) мес., (p <0,0764), соответственно, (рис.76).

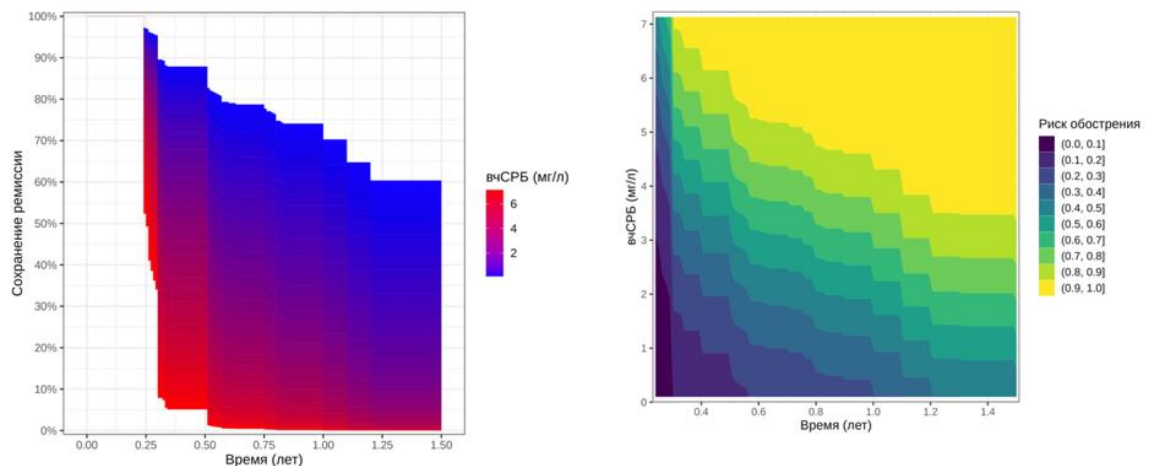


Рисунок 76. Частота и длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации вчСРБ на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=76).

Через 6, 12, 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 44/76 (57,9%), 32/76 (42,1%), 18/76 (23,7%); у пациентов с нормальным уровнем вчСРБ ремиссия заболевания сохранялась значительно чаще, чем у пациентов с

повышенным уровнем вЧСРБ и составила, соответственно, 40/44 (90%) и 4/44 (10%) через 6 мес., ($p=0,005$); 29/31 (93,5%) и 2/31 (6,4%) через 12 мес., ($p=0,005$); 100% пациентов с нормальным уровнем вЧСРБ через 18 мес., ($p=0,005$), (рис.76).

Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения вЧСРБ на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата представлены на рис. 77.

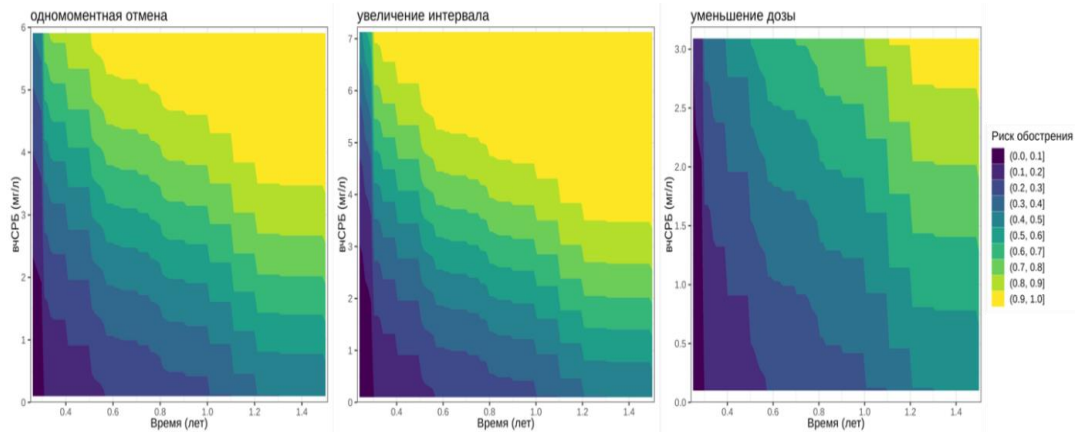


Рисунок 77. Длительность безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации вЧСРБ на момент отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата (n=76).

В I-ой группе (одномоментная отмена) медиана длительности безбиологической ремиссии при нормальном и повышенном уровне вЧСРБ составила 12 (IQR 7;14) и 3 (IQR 4;7) мес., ($p=0,0045$), соответственно; во II-ой (увеличение интервала между введениями) – 13 (IQR 7;18) и 5 (IQR 3;8) мес., ($p=0,1669$); в III-ей группе (уменьшение дозы) – 14 (IQR 10;18) и 6 (IQR 3;12) мес., ($p=0,2943$), (рис.78).

Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения вЧСРБ на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата представлены на рис.78.

Через 6 мес. частота безбиологической ремиссии составила 12/25 (48%), 16/25 (64%); 16/26 (61,5%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; с

нормальным и повышенным уровнем вчСРБ – в I-ой группе – 9/12 (75%) и 3/12 (25%), ($p=0,0196$); во II-ой – 15/16 (93,7%) и 1/16 (6,25%), ($p=0,7726$); в III-ей группе – 100% с нормальным уровнем вчСРБ, ($p=0,6503$), (рис.78).

Через 12 мес. частота безбиологической ремиссии составила 10/25 (40%), 11/25 (44%), 11/26 (42,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно; с нормальным и повышенным уровнем вчСРБ - в I-ой группе – 8/10 (80%) и 2/10 (20%) ($p=0,0024$); во II-ой и III-ей группах – 100% с нормальным вчСРБ ($p=0,1074$), (рис.78).

Через 18 мес. частота безбиологической ремиссии составила 7/25 (28%); 7/25 (28%), 4/26 (15,3%) в I-ой, II-ой и III-ей группах, соответственно. Во всех группах безбиологическая ремиссия сохранялась у 100% пациентов с нормальным уровнем вчСРБ, ($p=0,0003$, $p=0,0037$, $p=0,0056$), (рис.78).

Результат анализа показал, что значение сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ на момент отмены иФНО α не было статистически значимым предиктором риска развития обострения ЮИА без системных проявлений в проспективной когорте с ($HR = 1,06$ (95% ДИ: 0,94; 1,2), $p=0,3289$), (рис. 78).

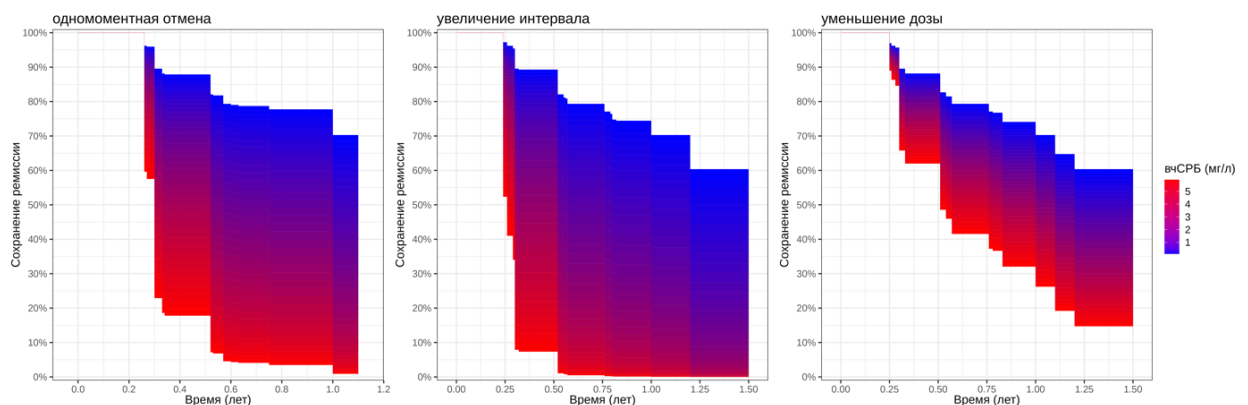


Рисунок 78. Частота безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace в зависимости от значения сывороточной концентрации вчСРБ на момент отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с различными вариантами отмены препарата (n=76).

При проведении внутригруппового анализа установлено, что риск развития обострения ЮИА без системных проявлений при отмене иФНО α

(этанерцепта/адалимумаба) путем уменьшения дозы достоверно увеличивается в среднем в 1,34 (95% ДИ: 1,06; 1,70) раза ($p=0,0196$) при наличии повышенной в 2 раза сывороточной концентрации вчСРБ на момент отмены препарата.

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), $p=0,7726$) такой статистически значимой зависимости выявлено не было (рис.77, 78).

Таким образом, повышенная концентрация вчСРБ на момент отмены иФНО α (этанерцепта/адалимумаба) является достоверным предиктором обострения ЮИА без системных проявлений через 6,12 и 18 мес. после отмены препарата.

3.4.2. Заключение

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют сделать следующие заключения:

- предикторы сохранения безбиологической ремиссии по критериям ремиссии С. Wallace у пациентов с ЮИА без системных проявлений через 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/ адалимумаба) включали женский пол пациента, достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 мес. от начала лечения иФНО α , отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения, продолжение применения метотрексата после отмены иФНО α ;
- предикторы обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) включали значение индекса СНАQ ≥ 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте заболевания, повышение сывороточной концентрации белка S-100 и высокочувствительного СРБ более чем в 2 раза, наличие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α , наличие увеита в анамнезе.

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ОТМЕНЫ ИНГИБИТОРОВ ФНО α У ПАЦИЕНТОВ С ЮИА БЕЗ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДИКТОРОВ БЕЗБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

На данном этапе работы была поставлена задача разработать персонализированный алгоритм отмены ингибиторов ФНО α : растворимого рецептора к ФНО α (этанерцепта) и моноклональных антител к ФНО α (адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace.

По результатам предыдущих этапов работы предикторами сохранения безбиологической ремиссии по критериям С.Wallace являются:

- женский пол пациента;
- достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКРпеди через 6 и 12 месяцев от начала терапии ингибиторов ФНО α ;
- отсутствие HLA B27;
- отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения иФНО α ;
- продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНО α .

По результатам предыдущих этапов работы предикторами обострения после отмены ингибиторов ФНО α являются:

- повышение СНАQ ≥ 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте заболевания;
- повышение сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100) на момент отмены иФНО α больше чем в 2 раза;
- повышение сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ на момент отмены иФНО α больше чем в 2 раза;
- наличие субклинического синовита на момент отмены иФНО α по данным МРТ и УЗИ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α ;
- наличие в анамнезе увеита, ассоциированного с ЮИА.

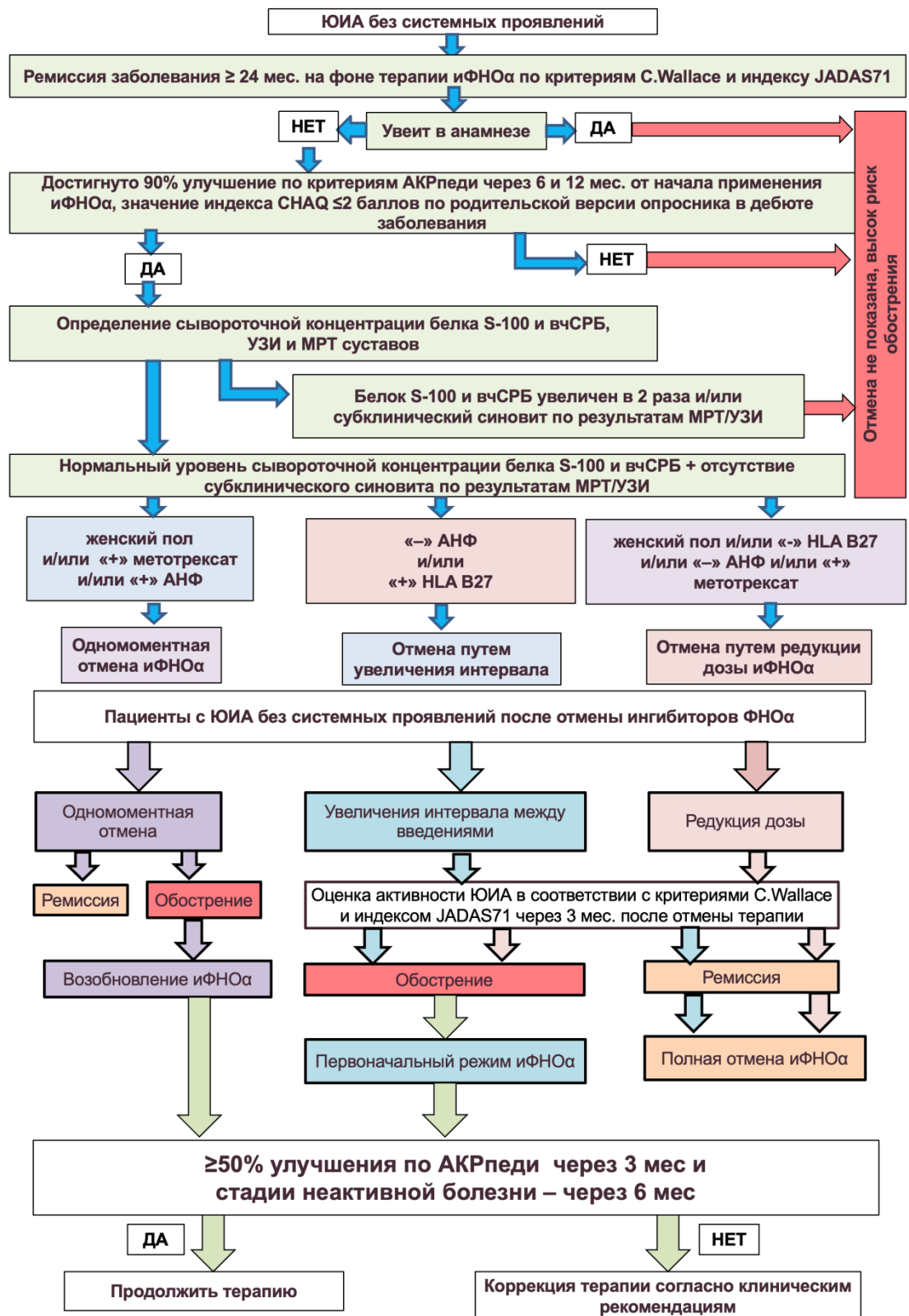


Рисунок 79. Персонализированный алгоритм отмены иФНОα в условиях ремиссии ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и предикторов обострения.

Учитывая полученные данные, был разработан персонализированный алгоритм отмены иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявления (рис. 79).

После достижения пациентом с ЮИА без системных проявлений ремиссии заболевания по критериям С.Wallace в условиях терапии ингибиторами ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) для прогнозирования дальнейшего сохранения стадии неактивной болезни/ремиссии рекомендовано провести комплексную оценку клинико-anamнестических и диагностических данных.

Перед принятием решения об отмене ингибиторов ФНО α пациентам необходимо оценить следующие показатели:

- наличие увеита, ассоциированного с ЮИА, в анамнезе;
- достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α ;
- значение индекса СНАQ в дебюте заболевания по родительской версии опросника;
- сывороточная концентрация белка S-100 (кальпротектин) на момент отмены иФНО α ;
- сывороточная концентрация вчСРБ на момент отмены иФНО α ;
- наличие воспалительных изменений в суставах, вовлеченных в патологический процесс, по результатам УЗИ и МРТ на момент отмены иФНО α .

Пациентам с ЮИА без системных проявлений в случае отсутствия увеита в анамнезе; достижения через 6 и 12 мес. от начала терапии иФНО α 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР; значения индекса СНАQ в дебюте заболевания менее 2 баллов; уровня белка S-100 (кальпротектин) и вчСРБ в сыворотке крови на момент отмены иФНО α в пределах нормальных значений (S-100 – $< 2,9$ мкг/л; вчСРБ – < 5 мг/л); при отсутствии по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, признаков субклинического синовита на момент отмены иФНО α , рекомендовано на основании выявленных

предикторов безбиологической ремиссии заболевания проводить отмену терапии иФНО α (этанерцептом/ адалимумабом):

- пациентам женского пола, при продолжении терапии метотрексатом и/или наличии АНФ – отмена одномоментно;
- пациентам при носительстве HLA B27 и/или отсутствии АНФ на момент назначения иФНО α – отмена путем увеличения интервала между введениями препарата.
- пациентам женского пола и/или при отсутствии HLA B27, и/или продолжении терапии метотрексатом, и/или отсутствии АНФ на момент назначения этанерцепта/адалимумаба – путем постепенного снижения дозы иФНО α ;

Пациентам, которым отмена препарата проводится постепенно, при сохранении ремиссии заболевания через 3 мес. рекомендовано полностью отменить иФНО α .

В случае обострения заболевания после отмены иФНО 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 проводимую терапию, в ином случае целесообразно провести коррекцию терапии согласно клиническим рекомендациям.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Пациент Н., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с апреля 2017 года, диагноз – пауциартикулярный юношеский артрит – по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код M08.4 (олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит (персистирующий) – по классификации ILAR).

Клинические и лабораторные показатели активности заболевания на момент дебюта ЮИА, начала терапии этанерцептом, на момент отмены этанерцепта и через 3, 6, 9, 12 и 18 мес. после отмены представлены в табл.9. Ребенок от 2 беременности, срочных физиологических родов. Масса тела при рождении составила 3450 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале APGAR – 8/9 баллов. Перенесенные заболевания: ОРВИ 1-2 раза в год. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем до сентября 2015 года. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок болен с декабря 2015 года (возраст 2 год 6 месяцев), когда появилась боль в правом коленном суставе. Установлен диагноз: «Реактивный артрит правого коленного сустава». Назначена терапия нимесулидом. Временно отмечалось уменьшение болевого синдрома, однако в мае 2016 года появились отек правого коленного сустава, утренняя скованность длительностью до 3 часов, нарушение походки. Госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении правый коленный сустав увеличен в объеме, отмечалась боль при движениях в суставах; сгибание и разгибание были ограничены. В анализах крови уровни выявлялось повышение маркеров воспаления: показатель СОЭ – 24 мм/ч (норма <20 мм/час), сывороточного уровня СРБ – 12 мг/л (норма <5 мг/л). По результатам УЗИ коленных суставов – синовит правого коленного сустава.

Ребенку установлен диагноз: «Пауциартикулярный юношеский артрит». В стационаре по месту жительства назначен метотрексат в дозе 12,5 мг/м²/нед подкожно. На фоне проводимой терапии боль, отек, утренняя скованность

купировались. Однако, в марте 2017 г. у ребенка зафиксировано обострение заболевания, вновь возникли боль, отек и утренняя скованность в правом коленном суставе. Для определения тактики дальнейшего лечения пациент был направлен в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении в апреле 2017 г. (возраст 3 года 11 месяцев) состояние ребенка расценивалось как средней тяжести за счет функциональной недостаточности в правом коленном суставе. При осмотре выявлены нарушение походки, припухлость в коленных суставах; сгибание в суставах было ограничено в связи с выраженным болевым синдромом (рис. 80). Островоспалительных изменений в других суставах не выявлено, объем движений в них был в полном объеме. Энтезопатий и ригидности позвоночного столба не отмечалось. Длительность утренней скованности составляла 3 часа.

Ребенку проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. По данным лабораторных исследований воспалительные маркеры были в пределах референсных значений: СОЭ – 5 мм/час (норма <20 мм/час), сывороточный уровень СРБ – менее 1 мг/л. Уровень антинуклеарного фактора составил 1:80 (при норме <1:160), ревматоидного фактора – менее 20 МЕд/мл (при норме < 20 МЕд/мл). Методом ПЦР в реальном времени исследовано наличие аллели В27 главного комплекса гистосовместимости (HLA) по результатам которого аллель HLA-B27 не выявлена. При компьютерной томографии данных за костно-деструктивные изменения коленных суставов не получено, выявлены признаки артрита правого коленного сустава с явлениями местного остеопороза и синовиальной реакцией. При магнитно-резонансной томографии коленных суставов – повышение количества визуализируемой свободной жидкости в правом коленном суставе с признаками наличия синовиального компонента. Офтальмологом исключен увеит. На основании проведенного обследования у ребенка подтвержден диагноз: «Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит, персистирующий» – по критериям ILAR (Пауциартикулярный юношеский артрит – по классификации

МКБ-10, код M08.4). Учитывая отсутствие улучшения в состоянии ребенка на фоне терапии метотрексатом, персистирующий суставной синдром, с целью предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставе и инвалидизации, ребенку назначен ингибитор ФНО α – этанерцепт – в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в неделю.

Перед назначением иФНО α с целью исключения туберкулезной инфекции проведены компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновая проба и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Патологических изменений в легких не обнаружено, реакция Манту и Диаскинтест были отрицательными.

Первая инъекция этанерцепта проведена 05 мая 2017 г. Побочных реакций на введение этанерцепта не отмечено. Терапия метотрексатом в дозе 12,5 мг/м²/подкожно продолжена.

После первого введения этанерцепта у пациента уменьшились длительность утренней скованности и выраженность болевого синдрома. Через 1 месяц от начала терапии – выросла общая физическая активность. Через 3 месяца наблюдения – утренняя скованность отсутствовала, значительно вырос объем движений в правом коленном суставе, что позволило констатировать 90% улучшение по критериям АКРпеди. К 6-му месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям ремиссии С.Wallace. К 12-му месяцу состояние ребенка оставалось стабильным, обострения заболевания за этот период не было, зарегистрирована ремиссия ЮИА (табл.9).

На фоне лечения этанерцептом в течение 3 лет 9 мес. пациент стал активным, полностью купировались экссудативные проявления, значительно увеличился объем движений в правом коленном суставе (рис. 81), купировалась утренняя скованность, уменьшилась активность заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по оценке врача, улучшилось самочувствие по оценке родителей/пациента, островоспалительные маркеры воспаления нормализовались.

Также повысилась функциональная активность ребенка, которая определялась по вопроснику Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ). До

начала терапии этанерцептом показатель индекса СНАQ составил 2,25, что отражает выраженную функциональную недостаточность. Через 1 год терапии этанерцептом индекс СНАQ снизился, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности ребенка (табл. 9).

В апреле 2021 г. ребенок планово госпитализирован в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре островоспалительных изменений, ограничений движений в суставах и утренней скованности не было. В отделении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. По данным лабораторного обследования уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ – 3 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – менее 1 мг/л. Учитывая, что у ребенка в течение более 24 мес. сохранялась ремиссия заболевания по критериям ремиссии С.Wallace, решено было отменить этанерцепт.

Перед отменой ГИБП были определены маркеры субклинической активности ЮИА: концентрация высокочувствительного С-реактивного белка составила 0,1 мг/л (норма <5 мг/л), сывороточная концентрация кальпротектина (белок S-100) – 1,54 мкг/мл (норма <2,9 мкг/л). По данным МРТ и УЗИ сустава, вовлеченного в патологический процесс, признаков субклинического синовита выявлено не было (табл. 9).

После рандомизации методом конвертов ребенок был включен в группу с постепенной отменой ГИБП путем постепенного снижения дозы препарата: этанерцепт вводили в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю. Через 12 недель у ребенка сохранялась стадия неактивной болезни по критериям ремиссии С. Wallace, в связи с чем этанерцепт был полностью отменен. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м²/подкожно была продолжена. В дальнейшем, при оценке эффективности отмены иФНОα через 6, 9, 12 и 18 мес. у ребенка сохранялась безбиологическая ремиссия заболевания (табл. 9).

Представленный клинический случай демонстрирует длительную безбиологическую ремиссию ЮИА без системных проявлений после отмены этанерцепта путем уменьшения дозы после длительной биологической ремиссии

у пациента с предикторами сохранения безбиологической ремиссии: женский пол, достижение 90% улучшения по критериям АКРпеди через 6 и 12 мес., от начала терапии иФНО α , отсутствие HLA B27 и антинуклеарного фактора, а также продолжение терапии метотрексатом после отмены ГИБП



Рисунок 80. Пациентка Н. Внешний вид коленных суставов до начала терапии этанерцептом.



Рисунок 81. Пациентка Н. Внешний вид коленных суставов на момент отмены этанерцепта.

Таблица 9. Клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациентки Н.

Показатели	Дебют ЮИА	Начало терапии этанерцептом	Отмена терапии этанерцептом	Длительность наблюдения после отмены этанерцепта, мес.				
				3	6	9	12	18
Утренняя скованность, часы	3	3	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом, абс	1	2	0	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч), норма до 20	24	5	3	15	7	12	6	2
СРБ (мг/л), норма до 5	12	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
вчСРБ (мг/л), норма до 5	—	—	0,1	—	—	—	—	—
Белок S-100 (мкг/л), норма <2,9	—	—	1,54	—	—	—	—	—
АНФ, норма (<1/80)	нет	—	—	—	—	—	—	—
HLA B27	нет	—	—	—	—	—	—	—
Увеит, ассоциированный с ЮИА	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
ВАШ врача, баллы	88	92	0	0	0	0	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	94	96	0	0	0	0	0	0
Индекс СНАQ, баллы	1,24	1,72	0	0	0	0	0	0
JADAS71, баллы	32	42	0	0	0	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %	—	—	90	—	—	—	—	—
УЗИ суставов (субклинический синовит)	—	—	нет	—	—	—	—	—
МРТ суставов (субклинический синовит)	—	—	нет	—	—	—	—	—
Метотрексат, мг/м ² /нед	12,5	12,5	12,5	15	15	15	15	15
Стадия неактивного заболевания/ремиссия по критериям C.Wallace	—	—	+	+	+	+	+	+

Клинический пример 2

Пациент С., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с июля 2016 г.; диагноз – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит, персистирующий – по критериям ILAR (пауциартикулярный юношеский артрит – по классификации МКБ-10, код M08.4).

Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на момент дебюта ЮИА, начала терапии этанерцептом, на момент отмены этанерцепта, через 3, 6 и 9 мес. после отмены представлена в табл. 10.

Ребенок от 1 беременности, срочных физиологических родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, длина тела – 52 см, оценка по шкале Апгар – 7/9 баллов. Перенесенные заболевания: ОРВИ 2-3 раза в год. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем до августа 2014 года. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок болен с августа 2014 г. (возраст 2 год 6 месяцев), когда появились боль в левом коленном суставе, нарушение походки. Консультирован педиатром, ортопедом и неврологом по месту жительства. По данным лабораторного исследования уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ – 3 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ – менее 1 мг/л. По данным рентгенографии левого коленного сустава патологические изменения не выявлены. Установлен диагноз: «Невралгия малоберцового нерва».

В октябре 2014 г. в связи с нарастанием интенсивности болевого синдрома ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При осмотре в коленных и голеностопных суставах были выявлены островоспалительные изменения, отмечалась боль при движениях. В анализах крови концентрация сывороточного СРБ соответствовала референсным значениям – <5 мг/л (норма <5 мг/л), отмечалось незначительное ускорение СОЭ – 23 мм/ч (норма <20 мм/час). По результатам МРТ голеностопных суставов выявлены тендинит ахиллова сухожилия, признаки синовита левого коленного сустава. Установлен диагноз «Пауциартикулярный юношеский артрит». В стационаре по месту жительства

была инициирована базисная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед подкожно. На фоне проводимой терапии отмечалась незначительная положительная динамика, сохранялся отек левого коленного и голеностопного суставов, по поводу чего проводили внутрисуставные инъекции бетаметазона.

Для определения тактики дальнейшей терапии пациент был направлен в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении в июле 2016 г. (возраст 4 года 6 месяцев) состояние ребенка расценивалось как средней степени тяжести за счет функциональной недостаточности в коленном и голеностопном суставах слева. У ребенка отмечалась хромота на левую ногу. При осмотре выявлены отёк, боль и ограничение движений в коленном и голеностопном суставах слева (рис. 82, 83). Островоспалительных изменений в других суставах и энтезопатий не выявлено, объем движений был полным. Длительность утренней скованности в пораженных суставах и позвоночнике составила 2 часа.

Ребенку было проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. По данным лабораторного исследования выявлено повышение маркеров воспаления: показателя СОЭ – до 21 мм/ч (норма <20 мм/час), сывороточного уровня СРБ – до 21 мг/л (норма <5 мг/л). Уровень антинуклеарного фактора составил 1/320 (при норме <1/80), ревматоидного фактора менее 20 МЕд/мл (при норме менее 20 МЕд/мл). Методом ПЦР HLA-B27 не обнаружен. По результатам компьютерной томографии коленных суставов данных за костно-деструктивные изменения не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии коленных суставов выявлены умеренно выраженный синовит левого коленного сустава с утолщением ворсин синовиальной оболочки и лимфаденопатия, повышение количества свободной жидкости в левом голеностопном суставе. Офтальмологом исключен увеит.

На основании проведенного обследования у ребенка подтвержден диагноз олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит, персистирующий – по критериям ILAR (пауциартикулярный юношеский артрит – по классификации МКБ-10, код M08.4). Учитывая отсутствие улучшения в состоянии ребенка на

фоне терапии метотрексатом, неоднократных внутрисуставных инъекций ГКС, с целью предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации, ребенку был назначен ингибитор ФНО α – этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в неделю.

Перед назначением ГИБП были проведены компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновая проба и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Патологических изменений в легких не обнаружено, реакция Манту и Диаскинтест были отрицательными. Туберкулезная инфекция исключена. Первая инъекция этанерцепта была проведена 29 июля 2016 г. Побочных реакций на введение этанерцепта не отмечено. Терапия метотрексатом была отменена в связи с развитием нежелательных явлений в виде выраженной головной боли и тошноты.

Уже после первой инъекции этанерцепта отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: уменьшились болевой синдром, экссудативные изменения в пораженных суставах, нормализовались островоспалительные маркеры воспаления, (СОЭ – 10 мм/час, СРБ – 2,38 мг/л), увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, длительность утренней скованности уменьшилась до 20 минут. Через 3 месяца наблюдения полностью восстановился объем движений в коленных суставах, купировалась утренняя скованность. К 6-му месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям ремиссии С.Wallace.

На фоне лечения этанерцептом в течение 5 лет отмечено значительное улучшение общего самочувствия, полностью купировались утренняя скованность, экссудативные изменения и восстановились движения во всех пораженных суставах (рис. 84, 85), уменьшилась активность заболевания по ВАШ врача и улучшилось самочувствие ребенка по ВАШ родителя/пациента, также повысилась функциональная активность пациента по индексу СНАQ (табл. 10).

В августе 2021 г. ребенок планово госпитализирован в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре островоспалительных изменений, ограничений движений в суставах

и утренней скованности не выявлено. В отделении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. В анализах крови уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ – 2 мм/ч, сывороточный уровень СРБ – менее 1 мг/л. Учитывая, что у ребенка в течение более 24 мес. (длительность ремиссии на момент отмены ГИБП составила 4 года и 4 мес.) сохранялась ремиссия заболевания по критериям ремиссии С. Wallace, решено было отменить терапию этанерцептом.

Перед отменой ГИБП были определены маркеры субклинической активности ЮИА: концентрация высокочувствительного С-реактивного белка составила в сыворотке крови – 0,1 мг/л (норма <5 мг/л), кальпротектина (белок S-100) – 3,52 мкг/мл (норма <2,9 мкг/л) (табл. 10). По данным МРТ коленных суставов выявлено минимальное повышение количества жидкости в полости сустава; в левом голеностопном суставе – признаки синовита, отёк костного мозга кубовидной кости, в правом голеностопном суставе – данных за патологические изменения не получено (рис. 86 и 87). По данным УЗИ суставов также выявлены признаки субклинического синовита в левом голеностопном суставе, в коленных суставах – минимальное повышение количества внутрисуставной жидкости.

После рандомизации методом конвертов ребенок был включен в группу с постепенной отменой путем редукции дозы препарата: этанерцепт вводили в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю. Через 12 недель у ребенка зарегистрирована стадия неактивной болезни по критериям ремиссии С. Wallace, в связи с чем этанерцепт был полностью отменен (табл. 10).

Во время планового визита в феврале 2022 г. (через 6 месяцев после отмены ГИБП) у пациента сохранялась стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace.

В мае 2022 г., через 9 мес. от момента отмены этанерцепта, у ребенка было зафиксировано обострение заболевания. При осмотре были выявлены экссудативные изменения в правом коленном и левом голеностопном суставах (табл. 10). В анализах крови уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ – 4 мм/ч, сывороточный уровень СРБ – менее 1

мг/л. По результатам МРТ коленных суставов выявлено повышение количества жидкости в полости суставов; в голеностопных суставах – данных за патологические изменения не получено.

Учитывая эффективность иФНО α , ребенку решено было возобновить терапию этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/введение подкожно 1 раз в 1 неделю. На фоне лечения этанерцептом отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: уменьшились болевой синдром, экссудативные изменения в пораженных суставах, увеличился объем движений в коленных. Возобновление терапии этанерцептом обеспечило 50% улучшение по АКРпеди через 3 мес. и стадии неактивной болезни через 6 мес. от момента повторного назначения ГИБП (табл. 10).

Представленный клинический случай демонстрирует развитие обострения заболевания после отмены этанерцепта у пациента с олигоартикулярным вариантом ЮИА, стойкой ремиссией ЮИА длительностью 4 г. 4 мес. и предикторами обострения заболевания после отмены биологической терапии, которые включали положительный антинуклеарный фактор, значение индекса СНАQ >2 баллов в дебюте заболевания, субклинический синовит по данным УЗИ и МРТ и повышение сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100) >2,9 мкг/л на момент отмены иФНО α .

Таблица 10. Клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациента С.

Показатели	Дебют ЮИА	Начало терапии этанерцептом	Отмена терапии этанерцептом	Длительность наблюдения после отмены этанерцепта, мес.				
				3	6	9	12	18
Утренняя скованность, часы	нет	2	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом, абс	1	4	0	0	0	2	0	0
СОЭ (мм/ч), норма до 20	23	21	2	2	6	4	3	12
СРБ (мг/л), норма до 5	5	21	<1	<1	<1	<1	<1	<1
вчСРБ (мг/л), норма до 5	—	—	0,1	—	—	—	—	—
Белок S-100 (мкг/л), норма <2,9	—	—	3,52	—	—	—	—	—
АНФ, норма (<1/80)	—	—	1/320	—	—	—	—	—
HLA B27	нет	—	—	—	—	—	—	—
Увеит, ассоциированный с ЮИА	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	—
ВАШ врача, баллы	84	88	0	0	0	68	18	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	90	90	0	0	0	70	26	0
Индекс CHAQ, баллы	1,24	1,5	0	0	0	1,125	1,11	0,123
JADAS71, баллы	32	52	0	0	0	32	3	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %	—	—	90	—	—	—	50	90
УЗИ суставов (субклинический синовит)	—	—	+	—	—	—	—	—
МРТ суставов (субклинический синовит)	—	—	+	—	—	—	—	—
Метотрексат, мг/м ² /нед	15	15	—	—	—	—	—	—
Стадия неактивного заболевания/ремиссия по критериям С. Wallace	—	—	+	+	+	-	—	+
Терапия этанерцептом, 0,8 мг/кг/нед	-	+	—	-	-	+	+	+



Рисунок 82. Пациент С. Внешний вид коленных суставов до начала терапии этанерцептом.



Рисунок 83. Пациент С. Внешний вид голеностопных суставов до начала терапии этанерцептом.



Рисунок 84. Пациент С. Внешний вид коленных суставов на момент отмены терапии этанерцептом.



Рисунок 85. Пациент С. Внешний вид голеностопных суставов на момент отмены терапии этанерцептом.

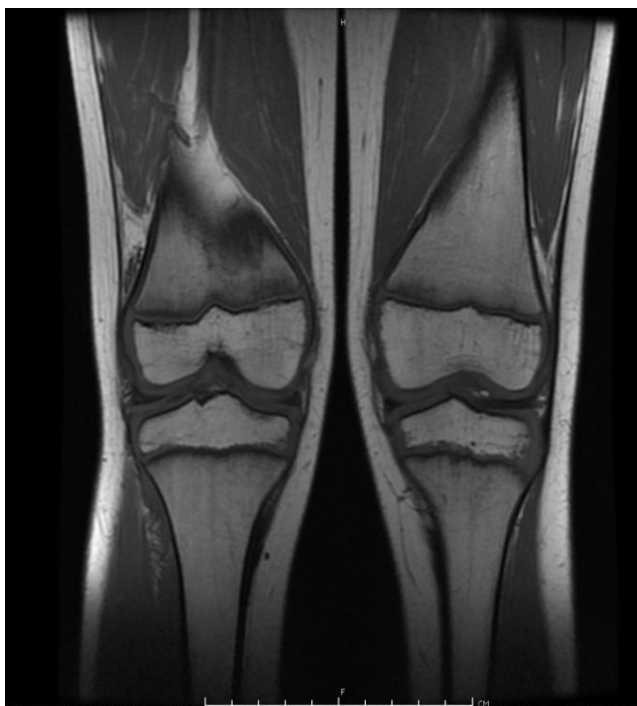


Рисунок 86. Пациент С. Результаты МРТ коленных суставов на момент отмены этанерцепта.

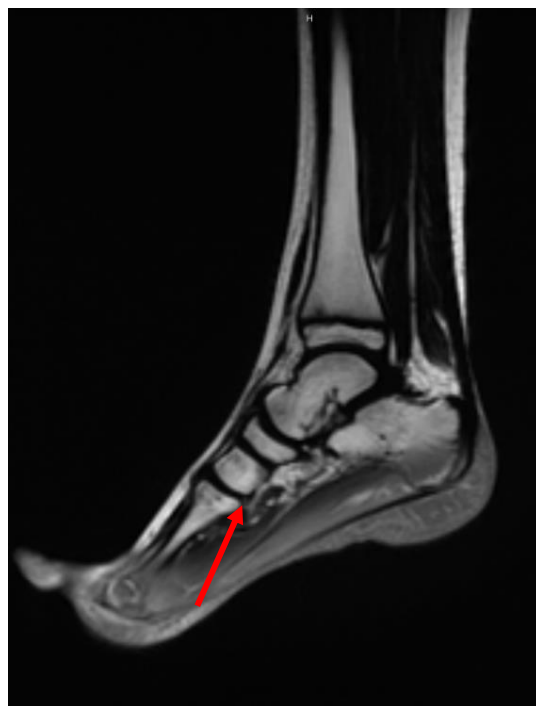


Рисунок 87. Пациент С. Результаты МРТ голеностопного суставов на момент отмены этанерцепта.

Примечание: указателями отмечены участки синовиита и отёка костного мозга кубовидной кости.

Клинический пример 3

Пациентка Ж., наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с мая 2018 г.; диагноз – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит (персистирующим) – по классификации ILAR (пауциартикулярный юношеский артрит – по классификации МКБ-10, код M08.4).

Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на момент дебюта ЮИА, начала терапии адалимумабом, на момент отмены адалимумаба и через 3, 6, 9, 12 и 18 мес. представлена в табл.11.

Ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении составила 3350 г, длина тела – 52 см. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Вакцинирована в соответствии с Национальным календарем.

Дебют заболевания в феврале 2016 г. (1 год 9 мес.), когда появились боль и припухлость в правом коленном суставе. По данным УЗИ выявлены воспалительные изменения в правом коленном суставе. В медицинской организации по месту жительства был назначен нимесулид с кратковременным положительным эффектом. В марте 2016 г. девочка госпитализирована в стационар по месту жительства. Установлен диагноз «Пауциартикулярный ювенильный артрит». Проведено внутрисуставное введение бетаметазона и инициация базисной терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения припухлости и интенсивности болевого синдрома в суставах. В мае 2017 г. на фоне пропуска введения метотрексата в связи с течением острой респираторной вирусной инфекции у ребенка было зафиксировано нарастание активности заболевания, что явилось основанием для проведения внутрисуставного введения бетаметазона в правый коленный сустав. В феврале 2018 г. суставной синдром распространился на левый коленный сустав, 1-й межфаланговый сустав левой стопы и 2-й межфаланговый сустав правой стопы.

При поступлении в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в мае 2018 г. состояние ребенка расценивалось как средней тяжести за счет функциональной недостаточности в пораженных суставах. При осмотре отмечались выраженная боль, ограничение движений в коленных суставах (рис. 88), отек в 1-м межфаланговом суставе левой стопы и 2-м межфаланговом суставе правой стопы. Ограничений движений в суставах, боли, энтезопатий и ригидности позвоночного столба на момент осмотра выявлено не было. Утренней скованности не было. По данным лабораторного обследования уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ составил 2 мм/ч, сывороточного уровня СРБ – менее 1 мг/л. У девочки выявлен высокий титр антинуклеарного фактора – 1/320 (при норме – <1/80). Уровень ревматоидного фактора составил – менее 20 МЕд/мл (при норме – менее 20 МЕд/мл). Методом ПЦР в реальном времени HLA B27 не выявлен (табл. 11).

По результатам МРТ коленных суставов – повышение количества жидкости в полости и сумках левого коленного сустава, без признаков гиперплазии синовии, утолщение синовии правого коленного сустава. По результатам компьютерной томографии коленных суставов данных за костно-деструктивные изменения не обнаружены.

Девочка осмотрена офтальмологом, диагностирован левосторонний увеит в стадии обострения, кератопатия, дистрофия роговицы, рубец радужки, катаракта. Назначена местная терапия: глазные капли с левофлоксацином по 1 капле 4 раза в день, с 0,1% дексаметазоном по 1 капле 4 раза в день, диклофенаком по 1 капле 4 раза в день, тропикамидом 1% по 1 капле 2 раза в день, на ночь декспантенол.

Перед назначением ГИБП с целью исключения туберкулезной инфекции были проведены компьютерная томография органов грудной клетки, квантифероновый тест. Патологических изменений в легких не обнаружено, квантифероновый тест – отрицательный.

Учитывая высокую активность воспалительного процесса, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие эффекта предшествующей терапии метотрексатом, выявление увеита, с целью снижения активности заболевания и воспалительного процесса в глазах, предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах, повышения функционального класса и качества жизни пациентки, принято решение об эскалации терапии путем назначения моноклональных антител к ФНО α адалимумаба в дозе 24 мг/м²/ подкожно 1 раз в 2 недели; терапия метотрексатом продолжена.

Уже после первой инъекции адалимумаба отмечена положительная динамика в состоянии ребенка: уменьшились болевой синдром, экссудативные изменения в пораженных суставах; девочка начала самостоятельно ходить. Через 1 месяц от начала терапии – увеличился объем движений в коленных суставах, зафиксирована медикаментозная ремиссия увеита. К 6-му месяцу зарегистрирована стадия неактивного заболевания по критериям C.Wallace (табл. 11). На фоне лечения адалимумабом в течение 12 месяцев девочка стала отмечать

значительное улучшение общего самочувствия, полностью купировались экссудативные изменения и восстановились движения во всех пораженных суставах (рис. 89), уменьшилась активность заболевания по ВАШ врача и улучшилось самочувствие ребенка по ВАШ родителя/пациента, также повысилась функциональная активность пациента по индексу СНАQ, зафиксирована ремиссия ЮИА и увеита (табл. 11).

В марте 2021 г. ребенок планово госпитализирован в специализированное ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре островоспалительных изменений, ограничений движений в суставах и утренней скованности не было. В отделении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование. В анализах крови уровни островоспалительных маркеров были в пределах нормы: показатель СОЭ составил 2 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ – менее 1 мг/л (табл. 11).

Учитывая, что у ребенка в течение более 24 мес. (длительность ремиссии на момент отмены ГИБП составила 2 года 3 мес.) сохранялась ремиссия заболевания по критериям ремиссии С.Wallace, решено было отменить адалимумаб. Перед отменой ГИБП были определены маркеры субклинической активности ЮИА: концентрация высокочувствительного С-реактивного белка составила 1,06 мг/л (норма – <5 мг/л), сывороточная концентрация кальпротектина (белок S-100) – 1,54 мкг/мл (норма – <2,9 мкг/л). По данным МРТ и УЗИ коленных суставов признаков субклинического синовита выявлено не было (табл. 11).

После рандомизации методом конвертов ребенок был включен в группу с постепенной отменой иФНО α путем увеличения интервалов между введениями препарата: адалимумаб в дозе 24 мг/м²/введение подкожно вводили 1 раз в 4 недели. Через 12 недель после отмены адалимумаба у ребенка сохранялась стадия неактивной болезни по критериям С. Wallace, в связи с чем адалимумаб был полностью отменен.

Во время планового визита через 6 месяцев (сентябрь 2021 г.), при осмотре островоспалительных изменений в суставах выявлено не было. В анализах крови уровни островоспалительных маркеров были в пределах референсных значений:

показатель СОЭ составил 11 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ – менее 3 мг/л. Ребенок консультирован офтальмологом, зафиксировано обострение увеита левого глаза. Была назначена местная терапия: капли с дексаметазоном, бромфенаком, фенилэфрином.

Учитывая эффективность раннее проводимой терапии иФНО α , ребенку решено было возобновить терапию адалимумабом в дозе 24 мг/м²/введение подкожно 1 раз в 2 недели. На фоне проводимой терапии адалимумабом при контрольном осмотре офтальмолога через 7 дней от момента возобновления терапии, отмечена положительная динамика в виде снижения активности воспалительного процесса.

Возобновление терапии адалимумабом обеспечило развитие ремиссии увеита (табл.11).

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность адалимумаба у пациента с олигоартикулярным вариантом ЮИА и увеитом; обеспечившим развитие ремиссии артрита и увеита, сохранение биологической ремиссии в течение 2 лет 3 мес; обострение увеита после отмены адалимумаба, возврат эффекта после возобновления терапии адалимумабом, развитие ремиссии заболевания.

Предикторами обострения у пациента были положительный антинуклеарный фактор на момент назначения иФНО α , увеит, ассоциированный с ЮИА в анамнезе.

Таблица 11. Клинические и лабораторные показатели активности заболевания у пациента Ж.

Показатели	Дебют ЮИА	Начало терапии адалимумабом	Отмена терапии адалимумабом	Длительность наблюдения после отмены адалимумабом, мес.				
				3	6	9	12	18
Утренняя скованность, часы	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом, абс	1	3	0	0	0	0	0	0
СОЭ (мм/ч), норма до 20	2	2	2	6	7	2	4	8
СРБ (мг/л), норма до 5	1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
вчСРБ (мг/л), норма до 5	—	—	1,06	—	—	—	—	—
Белок S-100 (мкг/л), норма <2,9	—	—	1,54	—	—	—	—	—
АНФ, норма (<1/80)	1/320	—	—	—	—	—	—	—
HLA B27	нет	—	—	—	—	—	—	—
Ремиссия увеита, ассоциированный с ЮИА	—	—	+	+	—	+	+	+
ВАШ врача, баллы	82	88	0	0	12	10	0	0
ВАШ родителя/пациента, баллы	88	90	0	0	20	16	0	0
Индекс CHAQ, баллы	1,25	1,25	0	0	0	0,124	0,11	0,113
JADAS71, баллы	42	50	0	0	0	0	0	0
Улучшение по критерию АКРпеди, %	—	—	90	—	—	—	90	90
УЗИ суставов (субклинический синовит)	—	—	нет	—	—	—	—	—
МРТ суставов (субклинический синовит)	—	—	нет	—	—	—	—	—
Метотрексат, мг/м ² /нед	15	15	15	15	15	15	15	15
ГКС (глазные капли)	+	+	—	—	+	+	—	—
Стадия неактивного заболевания/ремиссия по критериям C. Wallace	—	—	+	+	—	—	+	+
Терапия адалимумабом, 24 мг/м ² /введение	—	+	—	—	+	+	+	+



Рисунок 88. Пациент Ж. Внешний вид коленных суставов до начала терапии адалимумабом.



Рисунок 89. Пациент Ж. Внешний вид коленных суставов на момент отмены адалимумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит — 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) [100].

Патогенетически ЮИА без системных проявлений является аутоиммунным заболеванием. В основе болезни лежит активация клеточного и гуморального звена иммунитета. Ключевую роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1, -6, -8, -17, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и выработка аутоантител [1, 48, 88]. Высокая концентрация провоспалительных цитокинов, в частности ФНО, на протяжении длительного периода времени может быть причиной хронического течения иммунопатологического процесса, в том числе хронического артрита у детей [72, 74].

Целью терапии ЮИА является достижение стадии неактивной болезни и сохранение длительной ремиссии заболевания. В настоящее время для достижения контроля над активностью болезни ревматологами используется парадигма «Treating-to-Target» («лечение до цели») с ранним назначением терапии и ее эскалацией при недостижении через 3 мес. непрерывного лечения 50%-го улучшения по критериям АКРпеди, низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 мес. от начала терапии [53, 104]. В отсутствие терапии ЮИА является инвалидизирующим заболеванием, а естественное его течение приводит к развитию тяжелой функциональной недостаточности пациентов. Учитывая, что у 50% пациентов болезнь-модифицирующие противоревматические препараты не обеспечивали снижение активности болезни и развитие ремиссии, с начала 1990-х годов для лечения ревматических болезней стали использовать генно-инженерные биологические препараты [19, 130]. Так как действие ГИБП нацелено на конкретные цитокины, их применение позволило контролировать ранее резистентные формы ЮИА [11, 37].

Эффективность и безопасность генно-инженерной биологической терапии неоднократно изучалась в международных и отечественных исследованиях, что позволило достичь существенного прогресса в создании стратегии лекарственного контроля активности ЮИА [40, 66]. Однако в фармакотерапии ЮИА следует учитывать индивидуальный баланс «эффективности/риска», что чаще всего зависит от длительности применения и дозы препарата. Длительная иммуносупрессия связана с высоким риском развития инфекционных осложнений и некоторых онкологических заболеваний [36, 92, 99]. Кроме того, продолжительное применение ГИБП с целью поддержания ремиссии ЮИА сопряжено со значительным экономическим бременем для семьи и системы здравоохранения [46, 90]. Значимо также и неэкономическое бремя терапии ЮИА, т.н. «скрытые расходы» – психологическая тяжесть частых инъекций и «пожизненной» лекарственной терапии [54, 80]. Учитывая стремление современного сообщества детских ревматологов обеспечить всем пациентам с ЮИА наилучший баланс «эффективности/риска», поиска предикторов, ассоциированных с сохранением безбиологической ремиссии заболевания, в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России инициировано настоящее исследование.

Целью исследования было разработать персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии.

Для реализации цели мы поставили следующие задачи: оценить частоту безбиологической ремиссии по критериям C.Wallace и индексу JADAS71 в течение 6, 12 и 18 месяцев после отмены ингибиторов ФНО α (адалимумаба/этанерцепта); проанализировать длительность безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α ; провести сравнительную оценку влияния различных вариантов отмены ингибиторов ФНО α на частоту и длительность безбиологической ремиссии; определить сроки, частоту развития и

характер обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α ; оценить эффективность возобновления лечения ингибиторами ФНО α у пациентов с обострением ЮИА после прекращения биологической терапии; выявить предикторы сохранения безбиологической ремиссии и обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Исследование состояло из двух частей: ретроспективного когортного (n = 137) и проспективного простого рандомизированного (n=76) исследования пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым отменялся этанерцепт или адалимумаб в условиях длительной ремиссии заболевания (≥ 24 мес). Оценка результатов отмены препаратов в ретроспективной когорте проводилась каждые 6 мес., что соответствует практике наблюдения пациентов с ЮИА в специализированном ревматологическом отделении, в проспективной когорте – через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев после отмены терапии.

Критерием исключения из исследования было отсутствие данных о состоянии здоровья пациента (сохранении неактивной болезни) после отмены иФНО α в связи с неявкой на плановые осмотры.

У всех детей проведен анализ потенциальных предикторов, ассоциированных с длительной безбиологической ремиссией: демографические характеристики, вариант ЮИА по классификации ILAR, клинические и лабораторные показатели активности заболевания, оценка активности болезни согласно вопросам (индекс СНАQ, показатели ВАШ пациента/родителя и врача), предшествующая терапия, наличие увеита, лабораторные (вчСРБ, S-100 белок) и инструментальные (МРТ и УЗИ) маркеры субклинической активности ЮИА. Проанализирована взаимосвязь вероятных предикторов с частотой и длительностью безбиологической ремиссии в течение 6, 12 и 18 месяцев с использованием критериев ремиссии С.Wallace. В последующем, учитывая полученные данные, был разработан персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ЮИА без системных проявлений в условиях длительной ремиссии заболевания.

В нашем исследовании выявлено, что в течение 6, 12 и 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) безбиологическая ремиссия по критериям C.Wallace/JADAS71 сохранялась у 64%/62%, 52%/50%, 38%/35% пациентов с ЮИА без системных проявлений, соответственно; установлено, что ее частота статистически значимо не зависела от варианта отмены ингибитора ФНО α и составляла 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.

Варианты отмены ингибитора ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений также достоверно не влияли на длительность безбиологической ремиссии по критериям C. Wallace/JADAS71, которая составляла 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.

Наши данные о результатах отмены ингибиторов ФНО α соотносятся с результатами мировых исследований. Ранее D.J.Lovell et al. провели многоцентровое проспективное когортное исследование отмены ингибиторов ФНО α у детей с полиартикулярным вариантом ЮИА. Первая фаза исследования длилась 6 мес. и включала 137 пациентов с ЮИА в стадии неактивной болезни на фоне применения иФНО α . В случае сохранения клинически неактивного заболевания проводилась одномоментная отмена биологического препарата; 106 пациентов были включены во вторую фазу исследования, где в течение первых 8 месяцев после отмены иФНО α обострение заболевания развилось у 39/106 (37%) пациентов [86].

A. Aquilani и соавт. (2018 г.) провели ретроспективное когортное исследование риска развития обострения у пациентов с олигоартикулярным и полиартикулярным вариантами ЮИА ($n = 110$) после отмены этанерцепта.

Средняя длительность заболевания на момент назначения этанерцепта составила около 9 мес., средняя продолжительность терапии этанерцептом – 22 мес., а длительность ремиссии – около 15 мес. В течение 12 мес. после отмены этанерцепта обострение артрита зарегистрировано у 60% пациентов (у 7 – с обострением сопутствующего увеита), из них у 68% – в первые 6 мес [23].

G.Simonini et al. в 2018 г. также изучали длительность ремиссии после отмены биологических препаратов у пациентов с ЮИА (n = 135) на фоне сохранения стадии неактивной болезни в течение 6 мес. Сопутствующая болезнь-модифицирующая противоревматическая терапия проводилась у 68% пациентов. У 76% зафиксировано обострение ЮИА через 6 мес после отмены ГИБП. Ремиссия заболевания через 12 мес. после отмены ГИБП сохранялась у 42/135 (31%) пациентов. Средняя длительность ремиссии после отмены биологической терапии составила 53 мес.

По данным K.Baszis et al. (2011) стойкая безлекарственная ремиссия в течение 12 мес. сохранялась лишь у 32% детей. У 25% пациентов было зарегистрировано обострение заболевания в течение первых 3 мес. после отмены ингибиторов ФНО α , а еще у 25% – к 6 мес. наблюдения. Средняя продолжительность ремиссии составила 4,2 мес. (диапазон 0,2–42 мес.). Из 36 пациентов с клинической ремиссией 42% продолжали прием метотрексата, у остальных была зафиксирована безлекарственная ремиссия [27].

В нашем исследовании также продемонстрировано, что обострение заболевания после отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) развилось у 62% пациентов с ЮИА без системных проявлений, причем более чем у половины из них – в сроки от 3 до 6 месяцев; проявлялось рецидивом суставного синдрома и первоначальным объемом поражения у 81%; распространением патологического процесса на ранее непораженные суставы – у 17% пациентов.

Увеит, ассоциированный с ЮИА, является значимым фактором риска инвалидизации пациентов.

М.А. Lerman и соавт. (2015г.) опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования риска развития обострения увеита после прекращения терапии ингибиторами ФНО α (n = 19) [85]. В течение первых 9 мес. после отмены ингибиторов ФНО α обострение увеита зарегистрировано у 64% пациентов. Средняя продолжительность ремиссии заболевания на момент отмены биологического препарата составила 1,7 года, средняя длительность лечения – 2,3 года [84].

В нашем исследовании медиана продолжительности ремиссии заболевания на момент отмены биологического препарата составила 37 мес., а медиана длительности лечения ГИБП – 45 мес.; из 43 пациентов с увеитом, его рецидив был зарегистрирован у 25/43 (58%) пациентов, в среднем через 4 мес., а в 3 случаях развился увеит *de novo*. Полученные нами данные соотносятся с результатами зарубежных исследований, где частота обострений увеита после отмены биологической терапии колеблется от 43 до 100%. Подавляющее большинство обострений, по данным разных авторов, развивается в течение первых 12 мес. после отмены ГИБП [84]. В нашем исследовании большая часть обострений увеита была зафиксирована в течение первых 6 мес. после отмены иФНО α .

N.R.Acharya et L. (2019) провели ретроспективное когортное исследование частоты обострений увеита после отмены противоревматической терапии [18]. У 14 пациентов иммуносупрессивная терапия была отменена в связи с достижением ремиссии увеита. Обострение увеита было зарегистрировано в среднем через 2,8 мес. после отмены ГКС и через 16,7 мес. после отмены ингибиторов ФНО α .

В различных исследованиях пациентам с обострением заболевания после отмены ингибиторов ФНО α осуществляются попытки возврата отмененного ГИБП [23, 111].

В нашем исследовании обострение заболевания явилось показанием для эскалации терапии путем возобновления генно-инженерной биологической терапии ранее отменёнными ингибиторами ФНО α у 124/133 (93%) пациентов. Возврат терапевтического эффекта, достижение 50% улучшения по критериям

АКРпеди – через 3 месяца и стадии неактивной болезни по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6 месяцев был зарегистрирован у 117/124 (94%) пациентов (у 81/124 (65%) – этанерцептом, 36/124 (29%) – адалимумабом); и лишь у 7/124 (6%) больных в связи с вторичной неэффективностью возобновления лечения ранее отмененным иФНО α (этанерцептом) потребовалось переключение на другой ГИБП.

Результаты нашего исследования не совпадают с исследованием G.Simonini et al. (2018 г.), в котором успешное возобновление терапии отмененным ГИБП проведено лишь у 34% пациентов, а 19% больных потребовалось переключение на другой биологический препарат; терапию метотрексатом возобновили у 4% пациентов, внутрисуставное введение ГКС – у 12%, другой противоревматический препарат был назначен в 2% случаях [111].

При изучении предикторов обострения ЮИА после отмены ГИБП на фоне лекарственной ремиссии по данным разных авторов ассоциация более высокого риска обострения была выявлена у пациентов с полиартикулярным вариантом болезни, положительными результатами теста на ревматоидный и антинуклеарный факторы, сопутствующим увеитом, высокой концентрацией белка S-100 в сыворотке крови [22, 23, 110]. С риском развития обострения ЮИА также было ассоциировано выявление субклинического синовита по данным МРТ и УЗИ суставов [58, 87, 94, 132].

Результаты нашего исследования показали, что предикторы сохранения безбиологической ремиссии по критериям ремиссии С.Wallace и JADAS71 через 6, 12, 18 мес. после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений включали женский пол ребенка, достижение улучшения по критерию АКРпеди 90% через 6 и 12 мес. от начала лечения ГИБП, отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения иФНО α и продолжение терапии метотрексатом после отмены генно-инженерных биологических препаратов; предикторы обострения ЮИА без системных проявлений после отмены ингибиторов ФНО α – значение индекса СНАQ \geq 2 баллов по родительской версии опросников в дебюте заболевания, повышение

сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100), высокочувствительного СРБ, субклинический синовит по данным УЗИ и МРТ на момент отмены ГИБП, наличие увеита в анамнезе.

В работе D.J.Lovell et al. (2018) предикторами обострения ЮИА были большая длительность заболевания на момент включения в исследование, дебют заболевания в раннем возрасте, более продолжительный период от верификации диагноза до достижения стадии неактивного заболевания, а также меньшая длительность стадии неактивной болезни до момента отмены ингибиторов ФНО α [86].

По результатам исследования проведенного G.Simonini et al. предикторами длительной безбиологической ремиссии были длительность биологической терапии более двух лет и системный вариант ЮИА. У пациентов с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮИА с длительностью биологической терапии менее двух лет риск обострения заболевания после отмены биологических препаратов был выше [111].

В нашем исследовании длительность болезни до инициации терапии и ремиссии в условиях терапии иФНО α , а также вариант ЮИА не оказали значимого влияния на возможность прогнозирования сохранения безбиологической ремиссии заболевания.

Согласно исследованию, проведенному Y.Su et al. (2017), высокая вероятность обострения ЮИА ассоциирована с длительным периодом от момента инициации этанерцепта до достижения ремиссии ($14,9 \pm 6,9$ мес. в сравнении с $8 \pm 1,2$ мес. у больных без обострения заболевания; $p < 0,001$) и стадии неактивного заболевания ($8,9 \pm 6,9$ мес. и $2,0 \pm 1,2$ мес., соответственно; $p < 0,001$) [116].

По данным Y.Cai et al. связь обострения ЮИА с полом пациентов, возрастом дебюта и длительностью заболевания, вариантом ЮИА, использованием болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, наличием HLA B27, эрозией суставов (по данным МРТ) и длительностью приема этанерцепта не была выявлена [31].

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании G.Simonini et al. (2018) анализировали предикторы рецидива аутоиммунного увеита после отмены терапии (метотрексат, адалимумаб, инфликсимаб) у 63 пациентов с ЮИА, у 24 – с хроническим идиопатическим увеитом [111].

Риск развития обострения был выявлен у пациентов с относительно медленным достижением стадии неактивного заболевания (>6 мес.) и при наличии антинуклеарного фактора. Такие показатели как пол больных, острота зрения, метод лечения, применение болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, наличие или отсутствие сопутствующего местного лечения, длительность терапии более 24 мес., а ремиссии – более 12 мес. не ассоциировались с развитием рецидива увеита.

По нашим данным наличие увеита в анамнезе повышает риск его обострения в случае отмены терапии иФНО α . В проведенном нами исследовании увеит обострился у 58% пациентов с увеитом в анамнезе после отмены ингибиторов ФНО α .

В ретроспективном когортном исследовании предикторов обострения увеита у 30 пациентов с ЮИА, в стадии ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии U.S.Saboo et al. (2013) выявили, что с более высоким риском развития рецидива увеита ассоциировался возраст начала иммуносупрессивной терапии и время от дебюта заболевания до инициации терапии (медиана 12 и 72 мес., соответственно) [109].

По результатам нашего исследования, помимо ранее описанных рядом авторов предикторов безбиологической ремиссии ЮИА (отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор, продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНО α , нормальная сывороточная концентрация кальпротектина (белок S-100), отсутствие субклинического синовита по данным МРТ и УЗИ на момент отмены иФНО α), впервые выявлены предикторы обострения заболевания (значение индекса СНАQ \geq 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте ЮИА и повышение сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ в 2 раза на момент отмены иФНО α) и предиктор длительной безбиологической

ремиссии ЮИА без системных проявлений (достижение улучшения по критерию АКРпеди 90 через 6 и 12 мес. от начала лечения иФНО α) [56, 58, 87, 94].

При сравнительном анализе нами выявлены различия в интерпретации показателя отрицательного АНФ: по литературным данным – в анамнезе, в нашем исследовании – на момент назначения иФНО α [23].

Кроме того, противоречивы результаты различных исследований, посвященных анализу значения наличия субклинического синовита по результатам УЗИ и МРТ, вовлеченных в патологический процесс суставов в качестве предиктора обострения заболевания. По нашим данным, в отличие от мнения ряда авторов, обострение ЮИА после отмены иФНО α зарегистрировано больше, чем у половины пациентов с выявленным субклиническим синовитом по результатам УЗИ и МРТ на момент отмены этанерцепта/адалимумаба, что подтверждает важность прогностического значения определения этого показателя [93, 132].

По результатам исследования с учетом сочетания демографических, клинических, лабораторных и инструментальных предикторов и на основе персонализированного подхода нами разработан алгоритм отмены терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений, который позволит повысить вероятность сохранения длительной безбиологической ремиссии.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Оценка основных показателей эффективности терапии и исходов терапии проводилась исследователем самостоятельно, дублирующая оценка не проводилась. Мы проводили анализ данных, полученных из электронных медицинских карт.

Использование ретроспективных данных делает невозможным отслеживание исходов терапии в спланированные сроки, а увеличение периода отслеживания даже на 1 мес. (допуск на отклонение от рекомендованного (6 мес.) срока повторной госпитализации) приводит к увеличению числа зарегистрированных обострений ЮИА и как следствие, частота случаев

сохранения стадии неактивной болезни строго в течение 6 мес. после отмены иФНО α может быть занижена.

Для проспективной части исследования проводился предварительный расчет выборки, согласно которому общее число пациентов, включенных в исследование, должно было составлять 174 (по 58 пациентов в каждой группе), однако, учитывая, строгий критерий включения, такой как длительность ремиссии ≥ 24 мес., нам не удалось набрать необходимое число пациентов.

Эти факторы могли повлиять на репрезентативность выборки исследования и, соответственно, ограничивают экстраполяцию полученных результатов на общую совокупность пациентов с ЮИА с длительной клинической ремиссией.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать следующее заключение: несмотря на выявленные предикторы сохранения длительной безбиологической ремиссии, отмена ингибиторов ФНО α , сопряжена с высоким риском развития обострения ЮИА без системных проявлений, что обуславливает необходимость тщательного подхода к решению вопроса о прекращении генно-инженерной биологической терапии с учетом всех возможных предикторов как сохранения безбиологической ремиссии, так и развития обострения у каждого конкретного пациента.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный персонализированный алгоритм отмены ингибиторов ФНО α (этанерцепта/адалимумаба) 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.
2. Безбиологическая ремиссия по критериям С.Wallace/JADAS71 через 6, 12 и 18 мес. 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 мес. 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 СНАQ 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:
 - длительность утренней скованности;
 - число суставов с активным артритом (с болью и/или припухлостью, и/или ограничением движений);
 - наличие увеита (консультация окулиста, осмотр щелевой лампой);
 - показатель СОЭ;
 - показатель концентрации СРБ сыворотки крови.
- 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 ингибиторов ФНО α рекомендовано определять в соответствии с разработанным персонализированным алгоритмом с учетом предикторов длительного сохранения безбиологической ремиссии и обострения ЮИА без системных проявлений:

При отрицательных лабораторно-инструментальных маркерах субклинического воспаления рекомендована отмена ингибиторов ФНО α согласно следующей схеме:

– одномоментная отмена иФНО α рекомендована пациентам женского пола, при продолжении терапии метотрексатом и/или наличии АНФ;

– отмена путем увеличения интервала между введениями иФНО α возможна у пациентов с отрицательным АНФ и/или при носительстве HLA B27;

– отмена путем снижения дозы иФНО α рекомендована 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 C.Wallace длительностью более 24 мес. на фоне терапии ингибиторами ФНО α , наличием в анамнезе увеита и отсутствием достижения 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 мес. от начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом, значением CHAQ \geq 2 по данным родительской версии опросника в дебюте ЮИА без системных проявлений от отмены ингибиторов

ФНО α рекомендовано воздержаться в связи с высоким риском обострения заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADAM17 – a disintegrin and metalloproteinase domain 17

CHAQ – the Childhood Health Assessment Questionnaire

EULAR – European League Against Rheumatism,

HLA-B27 – human leukocyte antigen subtype B27, лейкоцитарный антиген человека

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

IQR – Interquartile range, интерквартильный размах

JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score в 71 суставе

MAPKs – Mitogen-activated protein kinase

MLKL – Mixed lineage kinase domain like pseudokinase

NF- κ B – nuclear factor kappa B cells

НК-клетки – Natural killer, естественные киллеры

ReACCh-Out – Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing outcomes

TNFR – tumor necrosis factor receptor

TRADD – Tumor necrosis factor associated DEATH domain protein, белок домена «смерти», ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли

TRAF – TNF receptor-associated factor, фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей

АКР – Американская коллегия ревматологов

АНФ – антинуклеарный фактор

БМПРП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОШ – отношение шансов

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94.
2. Алексеева Е.И. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с юношеским артритом. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/kr_yua.pdf (дата обращения 05.04.2023)
3. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат – «Золотой стандарт» лечения Ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(1):42-49
4. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю. Клинические рекомендации. Юношеский артрит с системным началом. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2 (дата обращения 05.04.2023).
5. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: / Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей редакцией А.А. Баранова. М. - ВЕДИ, 2007; С. 368.
6. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р. и др. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Медицинская иммунология. 2018;20(6):797-806.
7. Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Чебышева С.Н., и др. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):98-102.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Синтетические базисные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии ревматоидного артрита. РМЖ. 2012; 30:1522.

9. Конопелько О.Ю., Жолобова Е.С., Николаева М.Н. и др. Эффективность этанерцепта в лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(6):115-119.
10. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А. и др. Результаты лечения этанерцептом детей с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита: достижение ремиссии, развитие обострений и нежелательных явлений. Ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(2):138-147.
11. Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106.
12. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В. и др. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование ремарка). Современная ревматология. 2016;10(4):16-20.
13. Малиевский В.А., Нижевич А.А., Первушина Е.П. и др. Опыт применения адалимумаба у больной ювенильным артритом с увеитом на фоне болезни крона. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(4):181-184.
14. Малиевский Виктор Артурович, Гареева Г. Р., Алексеева Е. И. Клинико-экономический анализ эффективности применения этанерцепта у больной ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2012. №1.
15. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С. и др. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):78-93
16. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2006. № 3 (5). С. 31–39.
17. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020. № 6 (10).

18. Acharya N.R, Patel S., Homayounfar G. et al. Relapse of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis after discontinuation of immunomodulatory therapy. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2019;27(4):686-692.
19. Adrovic A., Yildiz M., Köker O. et al. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Archives of rheumatology*. 2020 Jun 25;36(1):146-157.
20. Aggarwal B.B, Kohr W.J, Hass P.E. et al. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *The Journal of biological chemistry*. 1985 Feb 25;260(4):2345-54.
21. Alexeeva E., Horneff G., Dvoryakovskaya T. et al. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Jan 6;19(1):5.
22. Anink J., Van Suijlekom-Smit L.W., Otten M.H. et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 7;17(1):200.
23. Aquilani A., Marafon D.P., Marasco E. et al. Predictors of Flare Following Etanercept Withdrawal in Patients with Rheumatoid Factor-negative Juvenile Idiopathic Arthritis Who Reached Remission while Taking Medication. *J Rheumatol*. 2018 Jul;45(7):956-961.
24. Armaroli G., Klein A., Ganser G. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 29;22(1):258.
25. Atzeni F., Nucera V., Gerratana E. et al. Concerns about the safety of anti-TNF agents when treating rheumatic diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Jun;19(6):695-705.
26. Azevedo V.F., Galli N., Kleinfelder A. et al. Etanercept biosimilars. *Rheumatol Int*. 2015 Feb;35(2):197-209.

27. Baszis K., Garbutt J., Toib D. et al. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3163-8.
28. Bertrand D., Stouten V., De Cock D. et al. Tapering of Etanercept is feasible in patients with Rheumatoid Arthritis in sustained remission: a pragmatic randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2022 Nov;51(6):470-480.
29. Brenner D., Blaser H., Mak T.W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jun;15(6):362-74.
30. Brunner H.I., Nanda K., Toth M. et al. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with polyarticular course of juvenile idiopathic arthritis: STRIVE registry seven-year interim results. *Arthritis care res (Hoboken).* 2020 Oct;72(10):1420-1430.
31. Cai Y., Liu X., Zhang W. et al. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. *Rheumatol Int.* 2013 Sep;33(9):2277-82.
32. Castillo-Vilella M., Giménez N., Tandaipan J.L. et al. Clinical remission and subsequent relapse in patients with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors according to therapeutic approach. *Pediatr Rheumatol* 19, 130 (2021).
33. Chang C.Y., Meyer R.M., Reiff A.O. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 May;67(5):658-66.
34. Chapnick D.A., Bunker E., Liu X. A biosensor for the activity of the "shedase" TACE (ADAM17) reveals novel and cell type-specific mechanisms of TACE activation. *Sci Signal.* 2015 Feb 24;8(365):rs1.
35. Charuvanij S., Chaiyadech C. Health-related quality of life in children with early-stage juvenile idiopathic arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2019 Jun;17(2):215-220. doi: 10.1002/msc.1393. Epub 2019 Mar 12.
36. Chiu Y.M., Chen D.Y. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Feb;16(2):207-228.

37. Choida V., Hall-Craggs M., Jebson B.R. et al. Biomarkers of Response to Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol.* 2021 Feb 2; 11:635823.
38. Consolaro A., Ruperto N., Bazso A. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):658-66.
39. Cosic I., Cosic D., Lazar K. Analysis of Tumor Necrosis Factor Function Using the Resonant Recognition Model. *Cell Biochem Biophys.* 2016 Jun;74(2):175-80.
40. Davies R., Gaynor D., Hyrich K.L. et al. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Apr;46(5):584-593.
41. Dendrou C.A., Petersen J., Rossjohn J. et al. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018 May;18(5):325-339.
42. van Dijkhuizen E.H., Wulffraat N.M. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1996-2005.
43. Falvey S., Shipman L., Ilowite N. et al. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Jun 19;15(1):52.
44. Farrugia M., Baron B. The role of TNF- α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. *J Clin Transl Res.* 2016 Sep 15;2(3):84-90.
45. Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P. et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 11;16(1):46.
46. García-Rodríguez F., Gamboa-Alonso A., Jiménez-Hernández S. et al. Economic impact of Juvenile Idiopathic Arthritis: a systematic review. *Pediatr Rheumatol* 19, 152 (2021).
47. Gareb B., Otten A.T., Frijlink H.W. et al. Local tumor necrosis factor- α inhibition in inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics.* 2020 Jun 11;12(6):539.

48. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children (The Lecture from 18th of September 2013, Conference «Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis» (18–20 of September, 2013, St. Petersburg)). *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55-64. (In Russ.)
49. Georgescu A.M., Banescu C., Azamfirei R. et al. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infect Dis*. 2020 Mar 14;20(1):221.
50. Gerriets V., Goyal A., Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
51. Ghorbaninezhad F., Leone P., Alemohammad H. et al. Tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review). *Int J Mol Med*. 2022 Apr;49(4):43.
52. Giancane G., Alongi A., Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):523-529.
53. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1202-9.
54. Gidman W., Meacock R., Symmons D. The humanistic and economic burden of juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic medication. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 May;17(5):31.
55. Gil, E.G., Skeie, M.S., Halbig, J. et al. Oral health-related quality of life in 4–16-year-olds with and without juvenile idiopathic arthritis. *BMC Oral Health* 22, 387 (2022).
56. Gremese E., Fedele A.L., Alivernini S. et al. Ultrasound assessment as predictor of disease relapse in children and adults with arthritis in clinical stable remission: new findings but still unmet needs. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1391-1393.
57. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V. et al. Clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):218-28. doi: 10.1002/art.39407.

58. van Gulik E.C., Hemke R., Welsink-Karssies M.M. et al. Normal MRI findings of the knee in patients with clinically active juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Radiol.* 2018 May; 102:36-40.
59. Guzman J., Oen K., Huber A.M. et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1092-8.
60. Halyabar O., Mehta J., Ringold S. et al. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature. *Paediatr drugs.* 2019 Dec;21(6):469-492.
61. Halyabar O., Mehta J., Ringold S. et al. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature. *Paediatr drugs.* 2019 Dec;21(6):469-492.
62. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G. et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jun;46(6):1015-9.
63. Heiligenhaus A., Minden K., Föll D. et al. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Feb 6;112(6):92-100.
64. Hissink Muller P., Brinkman D.M.C., Schonenberg-Meinema D. et al. Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1):51-59.
65. Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T. et al. TNF-alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. *J Immunol.* 2007 Sep 1;179(5):2686-9.
66. Horneff G., Klein A., Klotsche J. et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016 Nov 24;18(1):272.

67. van der Horst-Bruinsma I.E., Robinson P.C., Favalli E.G. et al. Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial-Spondyloarthritis-Associated Acute Anterior Uveitis: a Narrative Review. *Rheumatol Ther.* 2022 Dec;9(6):1481-1497.
68. Horton D.B., Onel K.B., Beukelman T. et al. Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive nonsystemic JIA: a survey of the childhood arthritis and Rheumatology Research Alliance. *J Rheumatol.* 2017 Mar;44(3):352-360.
69. Inciarte-Mundo J., Ramirez J., Hernández M.V. et al. Calprotectin strongly and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: a 1-year prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018 Dec 13;20(1):275.
70. Ishigaki K., Lagattuta K.A., Luo Y. et al. HLA autoimmune risk alleles restrict the hypervariable region of T cell receptors. *Nat Genet.* 2022 Apr;54(4):393-402.
71. Jacobson J.L., Pham J.T. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management. *J Pediatr Health Care.* 2018 Sep-Oct;32(5):515-528.
72. Jang D.I., Lee A.H., Shin H.Y. et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current tnf- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 mar 8;22(5):2719.
73. Kalliolias G.D., Ivashkiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):49-62.
74. Kaminiarczyk-Pyzalka D., Adamczak K., Mikos H. et al. Serum TNF- α levels and indicators of disease activity in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (oJIA) in the first year of the disease. *Clin Lab.* 2014;60(5):799-807.
75. Kessel C., Lippitz K., Weinhage T. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1480-1494.
76. Kierkus J., Szymanska E., Oracz G. et al. Profile of infliximab in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Pediatric Health Med Ther.* 2015 Jun 11;6:79-85.

77. Kip M.M., de Roock S., van den Berg I. et al. Costs of hospital-associated care for patients with juvenile idiopathic arthritis in the dutch health care system. *Arthritis care res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1585-1592.
78. Kucharz E.J., Kotulska-Kucharz A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors and demyelinating disease: what is behind it? *Reumatologia*. 2021;59(2):65-67.
79. Kudela H., Drynda S., Lux A. et al. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol*. 2019 Feb 28;3:4.
80. Kuhlmann A., Schmidt T., Treskova M. et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis in Europe. *Eur J Health Econ*. 2016 Apr;17 Suppl 1:79-87.
81. Kyllönen M.S, Kautiainen H., Puolakka K. et al. The mortality rate and causes of death among juvenile idiopathic arthritis patients in Finland. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 May-Jun;37(3):508-511.
82. LaMattina K.C., Goldstein D.A. et al. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):181-188.
83. Leppkes M., Roulis M., Neurath M.F. et al. Pleiotropic functions of TNF- α in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation. *Int Immunol*. 2014 Sep;26(9):509-15.
84. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., et al. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):193-200.e1.
85. Lim H., Lee S.H., Lee H.T. et al. Structural biology of the TNF α antagonists used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 7;19(3):768.
86. Lovell D.J., Johnson A.L., Huang B. et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1508-1518.

87. De Lucia O., Ravagnani V., Pregolato F. et al. Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1426-1431.
88. Mahmud S.A., Binstadt B.A. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Jan 14; 9:3168.
89. Maliyevskiy V.A., Maliyevskiy O.A., Gareyeva G.R. et al. Retrospective cohort study of effectiveness and safety of adalimumab use in children with juvenile idiopathic arthritis in the republic of bashkortostan. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(6):645-650.
90. Marshall A., Gupta K., Pazirandeh M. et al. Treatment patterns and economic outcomes in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019 May 31; 11:361-371.
91. Minden K., Horneff G., Niewerth M. et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Apr;71(4):471-481.
92. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34.
93. Miotto E Silva V.B., Mitraud S.A., Furtado R.V. et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Nov 13;15(1):80.
94. Munir S., Patil K., Miller E. et al. Juvenile idiopathic arthritis of the axial joints: a systematic review of the diagnostic accuracy and predictive value of conventional MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jan;202(1):199-210.
95. O'Malley W.E., Achinstein B., Shear M.J. Action of bacterial polysaccharide on tumors. II. Damage of sarcoma 37 by serum of mice treated with *Serratia marcescens* polysaccharide, and induced tolerance. *Nutr Rev*. 1988 Nov;46(11):389-91.
96. Onel K.B., Horton D.B., Lovell D.J. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis:

- Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):505-520.
97. Parameswaran P., Lucke M. HLA-B27 Syndromes. 2023 Mar 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
98. Pasparakis M., Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):311-20.
99. Peleva E., Exton L.S., Kelley K. et al. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):103-113.
100. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
101. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:2-22.
102. Quarta S., Mitrić M., Kalpachidou T. et al. Impaired mechanical, heat, and cold nociception in a murine model of genetic TACE/ADAM17 knockdown. *FASEB J*. 2019 Mar;33(3):4418-4431.
103. Queiro R., Morante I., Cabezas I. et al. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):221-9.
104. Ravelli A., Consolaro A., Horneff G. et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):819-828.
105. Rego S.L., Helms R.S. et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme activities and tumor-associated macrophages in breast cancer. *Immunol Res*. 2014 Jan;58(1):87-100.
106. Robert M., Miossec P. Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jul;18(7):1644-1651.

107. Rotar Z., Svetina P., Tomsic M. et al. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Slovenia: a cohort study. *BMJ Open*. 2020 Feb 5;10(2):e034356.
108. Ruperto N., Ravelli A., Pistorio A. et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9.
109. Saboo U.S., Metzinger J.L., Radwan A. et al. Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J AAPOS*. 2013 Oct;17(5):460-4.
110. Simonini G., Bracaglia C., Cattalini M. et al. Predictors of relapse after discontinuing systemic treatment in childhood autoimmune chronic uveitis. *J Rheumatol*. 2017 Jun;44(6):822-826.
111. Simonini G., Ferrara G., Pontikaki I. et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jul;70(7):1046-1051.
112. Soare A., Gheorghiu A.M., Aramă V. et al. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baseline tuberculosis screening protocol. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2391-2397.
113. Spârchez M., Miu N., Bolba C. et al. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):601-7.
114. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Spondyloarthritis/HLA-B27-Associated Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug;228:117-125.
115. Stoll M.L., Cron R.Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Apr 23;12:13.
116. Su Y., Yang Y.H., Chiang B.L. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):1997-2004.

117. Sullivan K.E. Pathogenesis of Pediatric Rheumatologic Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):639-655.
118. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I. et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar;81(2):112-7.
119. Tollisen A., Selvaag A.M., Aasland A. et al. Longitudinal health status from early disease to adulthood and associated prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2019 Oct;46(10):1335-1344.
120. Tsulukiya I.T., Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M. et al. Efficacy and safety of discontinuation of tumor necrosis factor alpha inhibitors in longterm remission of juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a cohort study. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2022; 17(6): 7–16. (In Russian).
121. Tsulukiya I. T., Alexeeva E. I., Dvoryakovskaya T. M. Discontinuation of TNF-alpha inhibitors following remission in juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations // *Voprosy praktičeskoj pediatrii.* 2022. № 4 (17).
122. Tsulukiya I.T., Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M. Efficacy and safety of different withdrawal regimens for tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors in long-term remission of non-systemic juvenile idiopathic arthritis: results of the prospective simple randomized trial // *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2023. № 2 (18). C. 22–36.
123. Vanamee É.S., Faustman D.L. On the TRAIL of Better Therapies: Understanding TNFRSF Structure-Function. *Cells.* 2020 Mar 20;9(3):764.
124. Vandenhoute J., Wouters C.H., Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2020 Jan 15; 10:3089.
125. Vena G.A., Cassano N., Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Jan 9; 14:105-116.
126. Wakefield D., Clarke D., McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol.* 2021 Jan 5; 11:608134.
127. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric

Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004 Nov;31(11):2290-4.

128. Wang J., Zhan Q., Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):431-7.

129. Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018 Oct 5;158:502-516.

130. Warriar K. C. A practical guide to using biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatrics and Child Health.* 2022. № 6 (32).

131. Yu H., Lin L., Zhang Z. et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Sep 21;5(1):209.

132. Zhao Y., Rascoff N.E., Iyer R.S. et al. Flares of disease in children with clinically inactive juvenile idiopathic arthritis were not correlated with ultrasound findings. *J Rheumatol.* 2018 Jun;45(6):851-857.