Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования

М.И. Каледа, З.А. Колхидова, И.П. Никишина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Каледа Мария Игоревна, **kaleda-mi@yandex.ru**
Contacts: Maria Kaleda, **kaleda-mi@yandex.ru**

Поступила 14.03.2023
Принята 26.04.2023

Серопозитивный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – один из наиболее редких и прогностически неблагоприятных субтипов ювенильного артрита, отличающийся повышенной частотой рефрактерности к терапии.

Цель исследования – охарактеризовать терапию с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом; выявить факторы, влияющие на выбор ГИБП и необходимость его замены; оценить значение индекса повреждения JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) для прогнозирования ответа на ГИБП.

Материал и методы. Проводилось ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование. Диагноз серопозитивного ЮИА за период с 2010 по 2022 г. верифицирован у 92 пациентов, среди них было10,9% мальчиков. Медиана возраста дебюта ЮИА составила 12,0 [7,7; 14,0] лет. Терапия ГИБП использовалась в 89,1% случаев, в 31,7% из них – на сроке менее 1 года от дебюта. На момент назначения ГИБП медиана числа активных суставов (ЧАС) составила 15 [10; 22], скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 29 [18; 43] мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) – 15,0 [5,3; 31,0] мг/л, внесуставные проявления выявлены у 29,0% больных. Проведен анализ факторов, которые могли бы влиять на необходимость переключения ГИБП, включая возраст дебюта, сроки верификации диагноза и начала терапии ГИБП, пол, ЧАС, позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), уровни ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП, СРБ и СОЭ, наличие вторичного синдрома Шегрена (СШ) на момент назначения ГИБП. С 2021 г. да в комплекс обследований включался подсчет индекса повреждения JADI у всех пациентов из исследуемой группы, поступавших в стационар (n=28; 17,9% – мальчики). Медиана возраста дебюта ЮИА среди них составила 10,5 [6,31; 13,0] года, 81,2% получали ГИБП. Проведено сопоставление индекса JADI с АЦЦП, РФ, СРБ, СОЭ, потребностью в назначении и переключении ГИБП.

Результаты. В исследуемой группе пациентов 29% имели опыт применения более 1 ГИБП. В качестве первого ГИБП чаще всего использовался абатацепт (45,1%) и ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α; 40,3%), во 2–4-й линии терапии преимущественно применялись тоцилизумаб и ритуксимаб с тенденцией к их более частому назначению в последние годы. Основная причина переключения с одного ГИБП на другой – вторичная неэффективность терапии, у 4,9% пациентов – серьезные нежелательные реакции (НР). В целом НР, не требующие отмены терапии, зафиксированы у 24,6% пациентов. Пациенты, получавшие более 1 ГИБП, имели несколько более высокую концентрацию РФ и АЦЦП и статистически значимо более высокий уровень СРБ. JADI-A составлял в среднем 2,39; JADI-A>0 имели 50% пациентов, 92,8% из которых получали ГИБП с опытом назначения более 1 ГИБП у 28,6% из них. Выявлена прямая корреляция индекса JADI с АЦЦП, СОЭ и СРБ.

Выводы. Серопозитивный ЮИА характеризуется высокой потребностью в назначении ГИБП, которое ассоциируется с JADI-A>0. Выбор конкретного ГИБП определяется, в первую очередь, наличием системных проявлений или вторичного СШ. У пациентов с высоким уровнем суррогатных показателей активности (особенно СРБ) с учетом высокого риска вторичной неэффективности ингибиторов ФНО-α в качестве препарата выбора может рассматриваться тоцилизумаб. Мы не выявили влияния позитивности по АЦЦП на выбор или частоту замены ГИБП. Обращала на себя внимание тенденция к более высокой концентрации РФ и АЦЦП у пациентов, получавших более одного ГИБП. Установлена корреляция индекса JADI с уровнями АЦЦП, СРБ и СОЭ, что позволяет говорить о необходимости более раннего назначения ГИБП у данной категории пациентов с целью избежать необратимых изменений и повысить эффективность терапии. Применение ГИБП имело приемлемый профиль безопасности.

Ключевые слова: серопозитивный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, индекс повреждения JADI, ревматоидный фактор, детский возраст

Для цитирования: Каледа МИ, Колхидова ЗА, Никишина ИП. Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):369–376.

BIOLOGICAL THERAPY OF SEROPOSITIVE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: RESULTS OF A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER STUDY

Maria I. Kaleda, Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina

Seropositive juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the rarest and most unfavorable subtypes of juvenile arthritis, characterized by an increased frequency of inefficacy of therapy.

Objective – to characterize biologic therapy in patients with seropositive JIA, to identify factors influencing the choice of a biological agents (BA) and the need to replace it, to evaluate the value of the JADI damage index for predicting the response to BA.

Material and methods. The diagnosis of seropositive JIA for the period from 2010 to 2022 was verified in 92 patients, 10.9% were boys. The median age of JIA onset in the study group was 12.0 [7.7; 14.0] years. BA were prescribed to 89.1% of patients in the study group, 31.7% of them for a period of less than 1 year from the onset. The median number of active joints at the time of BA initiation was 15 [10; 22], median ESR – 29 [18; 43] mm/h, CRP – 15.0 [5.3; 31.0] mg/l. Extra-articular manifestations at the time of prescribing BA occurred in 29.0% of patients. The analysis of factors that could influence the need to switch BA was carried out: age of onset, timing of diagnosis verification and initiation of BA, gender, the number of active joints at the start of BA, ACCP positivity, RF, ACCP, ESR and CRP values – at the time of BA appointment, the presence of secondary Sjögren's syndrome. Since 2021, the complex of examinations included the calculation of the JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) damage index in all patients from the study group who were admitted to the hospital (28 in total; 17.9% – boys). The median age of JIA onset among them was 10.5 [6.31; 13.0] years, 81.2% received BA. The JADI index was compared with the ACCP, RF, CRP, ESR and the need to prescribe and switch BA. The design of the study was a retrospective, open-label, non-randomized, uncontrolled study.
Results. In the study group of patients, 29% had experience with more than 1 BA. Abatacept (45.1%), TNF-inhibitors (40.3%) were most often used as the first BA; tocilizumab and rituximab were predominantly used in the 2nd–4th line of therapy, with a trend towards their more frequent prescription in recent years. The main reason for switching from one BA to another is the secondary failure of therapy, 4.9% of patients have serious adverse reactions (AE). In general, AEs that did not require discontinuation of therapy were recorded in 24.6% of patients. Patients who received more than 1 BA had relatively higher values of RF, ACCP and significantly higher CRP. The mean value of JADI-A was 2.39 points, 50% of patients had significant JADI-A scores, 92.8% of whom received BA with experience of more than 1 prescription of BA in 28.6% of them. A direct correlation of the JADI index with ACCP, ESR and CRP was revealed.
Conclusions. Seropositive JIA is characterized by a high need for prescribing BA, the frequency of prescribing BA is associated with significant indicators of the JADI damage index. The choice of a specific BA is determined, first of all, by the presence of systemic manifestations or secondary Sjögren's syndrome. In patients with high surrogate measures of activity (especially CRP), given the high risk of secondary failure of TNF-inhibitors, tocilizumab in the first line of therapy may be considered as the preferred choice. Our data did not reveal an effect of ACCP positivity on the preferred choice or frequency of BA replacement. Attention was drawn to the trend towards higher RF and ACCP values in patients treated with more than one BA. A correlation was established between the JADI index and ACCP, ESR, and CRP, which indirectly leads to the conclusion that it is necessary to prescribe BA earlier in this category of patients in order to avoid permanent damage and increase the effectiveness of therapy. The use of BA had an acceptable safety profile.
Key words: seropositive juvenile idiopathic arthritis, biologics, JADI damage index, rheumatoid factor, childhood
For citation: Kaleda MI, Kolkhidova ZA, Nikishina IP. Biological therapy of seropositive juvenile idiopathic arthritis: Results of a retrospective single-center study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):369–376 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2023-369-376

Серопозитивный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к числу редких заболеваний детского возраста, составляя, по данным различных исследований, от 2,2 до 10% в структуре ЮИА [1–3]. По материалам немецкого регистра, заболеваемость серопозитивным ЮИА на 2018 г. в Германии составила 4 (3–6) случая на 100 000 населения, распространенность – 8 (6–11) случаев на 100 000 населения [4]. Однако эта небольшая группа пациентов требует повышенного внимания в реальной клинической практике с учетом более агрессивного течения заболевания по сравнению с другими клиническими вариантами ЮИА [5, 6]. Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) при ЮИА прямо коррелирует с активностью заболевания и рентгенологическим прогрессированием [5, 7]. Стойкие структурные изменения в пораженных суставах могут развиваться уже в течение первых 6 месяцев после дебюта с риском формирования анкилозов в костях запястья к концу первого года болезни в случае неадекватной терапии. У 50% пациентов развивается деструктивный артрит [8]. По данным J. Guzman и соавт. [9], у пациентов с серопозитивным ЮИА вероятность достижения неактивного статуса болезни через 2 года даже при своевременно начатой адекватной терапии составляет всего 48 %. Возможность достижения стойкой ремиссии у них не превышает 5% [8, 9]. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на протяжении последних 20 лет дало возможность улучшить прогноз при ЮИА [6, 10]. Следует отметить, что большинство оригинальных исследований и систематических обзоров посвящены эффективности и безопасности ГИБП при ЮИА в целом [6, 10] либо применению ГИБП при полиартикулярном ЮИА без анализа влияния позитивности по РФ и АЦЦП на результат лечения [11, 12]. Однако несмотря на небольшую долю пациентов с серопозитивным ЮИА в структуре ювенильных артритов, с учетом риска неблагоприятного прогноза крайне важным представляется проведение отдельного комплексного анализа современных возможностей терапии у этой группы пациентов.

Цель исследования – охарактеризовать терапию с использованием генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом; выявить факторы, влияющие на выбор и необходимость замены ГИБП; оценить значение индекса повреждения JADI (The Juvenile Arthritis Damage Index) для прогнозирования ответа на терапию.

Материал и методы

Проводилось ретроспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное сплошное исследование. Пациенты с серопозитивным ЮИА были отобраны из клинической базы данных детского ревматологического отделения за период с 2010 по 2022 год. С учетом присутствия среди них небольшой группы больных, отрицательных по РФ, но стойко позитивных по АЦЦП, диагноз пересматривался на основании новых классификационных критериев ЮИА, предложенных PRINTO в 2019 г. [13]. Диагноз серопозитивного ЮИА верифицирован у 92 пациентов, среди которых было 10,9% мальчиков. Медиана возраста дебюта ЮИА составила 12,0 [7,7; 14,0] лет; в 35,8% случаев заболевание дебютировало в возрасте до 10 лет. Медиана возраста на момент верификации диагноза – 13,0 [9,9; 15] лет. Всем больным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. IgM РФ определялся нефелометрическим методом, АЦЦП – методом иммуноферментного анализа. РФ выявлен у 92,4% пациентов, медиана его значений составила 85,8 [27,8; 204] МЕ/мл при норме до 15 МЕ/мл; 67,4% пациентов были позитивны по АЦЦП, медиана их концен-

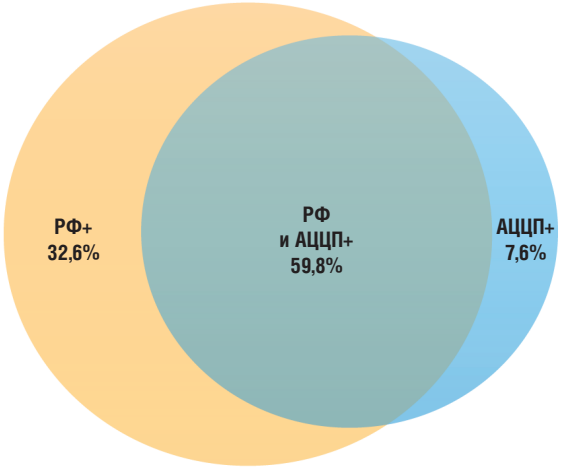

Рис. 1. *Структура пациентов в зависимости от позитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)*

трации – 160 [50; 300] Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл. 59,8% больных были позитивны как по РФ, так и по АЦЦП, 32,6% – только по РФ, 7,6% – только по АЦЦП (рис. 1).

ГИБП применялись в 89,1% случаев (n=82), ингибиторы янус-киназ – в 4,3% (в 3 случаях — тофацитиниб, в 1 – барицитиниб). Все больные до назначения ГИБП получали различные терапевтические комплексы, включавшие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) у 98,8%, пероральные глюкокортикоиды (ГК) – у 43,9%, синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – у всех больных (только метотрексат – у 76,8%; 2 БПВП последовательно – у 15,9%; 3 БПВП – у 3,8%). На момент назначения ГИБП медиана числа активных суставов (ЧАС) составила 15 [10; 22] (72,8% пациентов имели поражение более 10 суставов), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 29 [18; 43] мм/ч при норме до 15 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) – 15,0 [5,3; 31,0] мг/л при норме 0–5 мг/л. Внесуставные проявления в этот период были у 29,0% больных: у 28% – лимфаденопатия, у 3,6% – ревматоидное поражение легких, у 2,4% – ревматоидные узелки, у 3,6% – дистальная чувствительная полинейропатия, у 1 (1,2%) пациентки, позитивной по РФ и АЦЦП, был выявлен неврит зрительного нерва. Вторичный синдром Шегрена (СШ) диагностирован у 26% больных. В анализ включались демографические, клинико-лабораторные данные, терапия, основания для назначения ГИБП и для последующего изменения схемы терапии, нежелательные реакции (НР), зафиксированные в период наблюдения в группе пациентов, получавших ГИБП.

Фрагмент исследования по оценке индекса повреждения JADI [14], подсчет которого производился всем больным, последовательно поступающим в стационар, начиная с 2021 г., включал 28 пациентов с серопозитивным ЮИА, 17,9% из них составили мальчики. Медиана возраста дебюта ЮИА в данной группе составила 10,5 [6,31; 13,0] года, возраста на момент верификации диагноза – 15,5 [12,9; 16,2] года. В этой группе РФ выявлен у 89,3% пациентов, медиана его концентрации составила 39,1 [21,9; 126] МЕ/мл при норме до 15 МЕ/мл. 82% пациентов были позитивны по АЦЦП, медиана концентрации АЦЦП – 84,9 [17,3; 254] Ед/мл при норме 0–5 Ед/мл. Все больные получали НПВП и БПВП, 17,9% из них имели опыт применения более 1 БПВП, 32,1% принимали ГК. 81,2% пациентов данной группы назначен ГИБП.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия χ^2 (точный критерий Фишера). Сравнение значений количественных переменных выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Сравнение групп по частоте выявляемого признака проводилось путем вычисления относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Основанием для назначения ГИБП в исследуемой группе стала неэффективность «стандартной» противоревматической терапии, в 83% случаев было выявлено быстрое прогрессирование эрозивного процесса как за счет появления отсутствовавших ранее эрозивных изменений, так и за счет увеличения числа эрозий. В 31,7% случаев терапия ГИБП была начата на сроке менее 1 года с момента манифестации заболевания. Опыт применения ГИБП включал назначение от 1 до 4 препаратов последовательно (рис. 2).

Выбор ГИБП определялся активностью заболевания, наличием системных проявлений, в том числе вторичного СШ, возможностью обеспечения преемственности терапии по месту жительства, при переключении – опытом предшествующей терапии. При наличии системных проявлений предпочтение отдавалось тоцилизумабу или ритуксимабу; при выявлении вторичного СШ – ритуксимабу либо абатацепту. В качестве первого ГИБП чаще всего использовались абатацепт (45,1%) и различные ингибиторы ФНО-α (суммарно – 40,3% назначений, в том числе этанерцепт – 22%, адалимумаб – 11%, инфликсимаб – 4,9%, голимумаб – 2,4%) (рис. 3). В качестве препаратов 2–3–4-й линии терапии ГИБП назначались

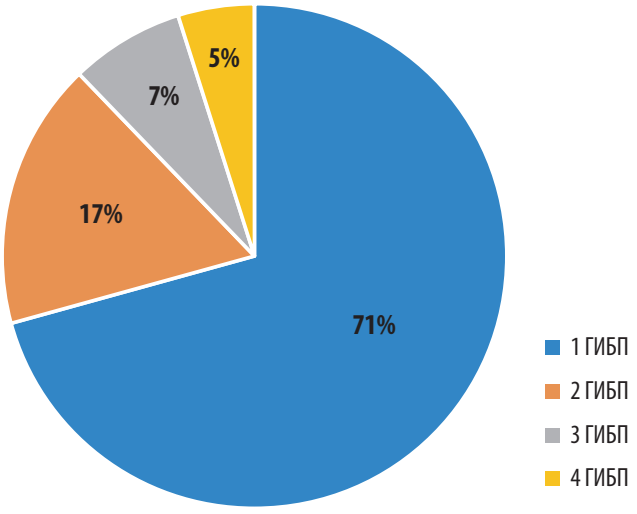

Рис. 2. *Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов*

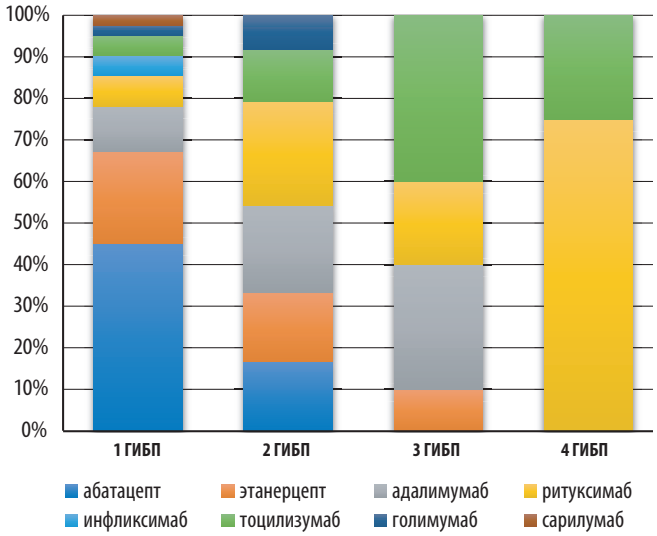

Рис. 3. *Структура назначений генно-инженерных биологических препаратов*

преимущественно тоцилизумаб (в 12,5%, 40% и 25% случаев соответственно) и ритуксимаба. (в 25%, 20% и 75% случаев соответственно).

Нами была выполнена оценка влияния ряда факторов на вероятность переключения на другой ГИБП: возраста дебюта (до 10 лет и старше), срока начала терапии ГИБП, пола, ЧАС на момент назначения ГИБП (ЧАС⩽10, ЧАС>10), позитивности по АЦЦП, наличия вторичного СШ. Статистически значимых различий по данным параметрам не выявлено (табл. 1).

Сопоставление продолжительности заболевания до верификации диагноза и до начала применения ГИБП также не продемонстрировало статистически значимых различий (табл. 2), хотя в группе получавших только один ГИБП продолжительность заболевания на момент начала таргетной терапии была почти в 2 раза меньше.

Таблица 1. *Оценка влияния различных параметров на потребность в переключении на другой генно-инженерный биологический препарат*

Признаки		1 ГИБП (*n*=58)	>1 ГИБП (*n*=24)	*p*	ОР [95% ДИ]
Возраст дебюта	≤10 лет	24	9	0,8	1,18 [0,44 до 3,13]
	>10 лет	34	15		
Начало терапии ГИБП в течение первого года от постановки диагноза		21 (36%)	5 (20,8%)	0,202	0,575 [0,246; 1,348]
Пол	девочки	51	22	0,99	0,66 [0,13; 3,45]
	мальчики	7	2		
ЧАС	≤10	13	3	0,37	2,02 [0,52; 7,86]
	>10	45	21		
АЦЦП+	+	46	15	0,163	2,3 [0,81; 6,52]
	–	12	9		
Вторичный СШ	+	16	7	0,99	0,93 [0,32; 2,65]
	–	42	17		

Примечание: *ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ЧАС – число активных суставов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СШ – синдром Шегрена*

Таблица 2. *Оценка влияния сроков до верификации диагноза и продолжительности заболевания на потребность в переключении генно-инженерных биологических препаратов, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Показатели	1 ГИБП (*n*=58)	>1 ГИБП (*n*=24)	*p*
Продолжительность заболевания до верификации диагноза, лет	0,5 [0,31; 1,0]	0,77 [0,25; 1,21]	0,86
Продолжительность заболевания до назначения ГИБП, мес.	14 [11; 24]	24 [14; 48]	0,28

Примечание: *ГИБП – генно-инженерный биологический препарат*

Таблица 3. *Оценка влияния лабораторных показателей на потребность в переключении генно-инженерных биологических препаратов, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Показатели	1 ГИБП (*n*=58)	>1 ГИБП (*n*=24)	*p*
РФ, МЕ/мл	77,9 [28,5; 187,25]	112 [27,55; 261]	0,25
АЦЦП, Ед/мл	53,9 [12; 188]	91,6 [5,5; 295]	0,29
СОЭ, мм/ч	25,5 [17,25; 42,75]	35,5 [21; 48,5]	0,59
СРБ, мг/л	10 [4,63; 19,95]	28 [15; 51,5]	0,04

Примечание: *ГИБП – генно-инженерный биологический препарат; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок*

При сопоставлении показателей лабораторной активности у пациентов, получавших только 1 ГИБП, и у пациентов с необходимостью переключения на 2-й и последующие ГИБП в целом обращено внимание на более высокие значения всех показателей среди тех, кому проводилась замена терапии, однако статистически значимые различия отмечались только по концентрации СРБ (табл. 3).

При анализе спектра отменяемых препаратов выявлено, что при необходимости переключения на 2-ю линию терапии ГИБП в 50% случаев отменялись ингибиторы ФНО-α, в 45,8% – абатацепт, в 1 случае – тоцилизумаб; при переключении на 3-й ГИБП в 90% случаев была отменена терапия ингибиторами ФНО-α, в 10% – абатацептом. При этом в качестве первого ГИБП абатацепт и ингибиторы ФНО-α назначались примерно с одинаковой частотой (45,1% и 40,2% соответственно), терапию абатацептом продолжают 57,7%, ингибиторами ФНО-α – 63,3% пациентов.

Причиной переключения с одного ГИБП на другой была в подавляющем большинстве случаев вторичная неэффективность терапии, у 4,9% пациентов – серьезные НР. В целом НР зафиксированы у 24,6% больных; наиболее часто встречались рецидивирующие неосложненные инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные НР, потребовавшие отмены терапии, включали нейтропению 4-й степени (*n*=1) после первой инфузии тоцилизумаба, развитие инфузионной реакции на абатацепт (*n*=1), вираж туберкулиновых проб (*n*=2) в 1 случае на фоне терапии инфликсимабом в качестве первого ГИБП, еще в 1 случае – на фоне терапии адалимумабом в качестве второго ГИБП после вторичной неэффективности абатацепта.

Среди пациентов, которым в рамках исследования проводилась оценка индекса повреждения JADI, среднее значение суставной части индекса (JADI-A, The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular) составило 2,39 (от 1 до 24), медиана – 0,5 [0; 3,25], что в большинстве

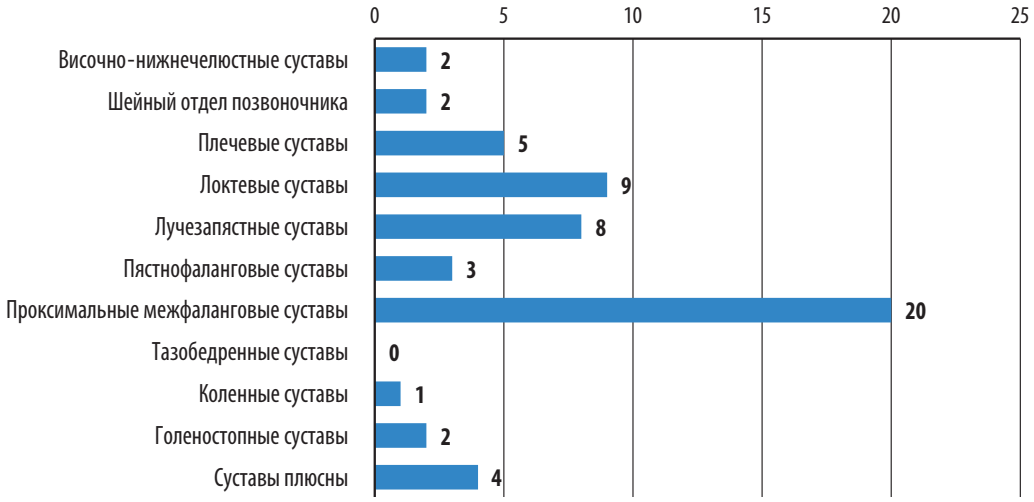

Рис. 4. *Структура суставного поражения по индексу повреждения JADI-A у пациентов с серопозитивным ювенильный идиопатический артрит*

случаев было обусловлено контрактурами суставов верхних конечностей (рис. 4).

Значение JADI-A>0 выявлено у половины пациентов; по данному признаку они были разделены на две группы. В первой признаки повреждения суставов отсутствовали (JADI-A=0), во второй JADI-A был больше 0 (табл. 4).

С учетом выявленных статистически значимых различий между группами по ЧАС, уровню АЦЦП, СРБ и СОЭ нами была проведена оценка корреляции JADI-A с этими показателями (табл. 5), подтвердившая данные предварительного анализа.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена взаимосвязь индекса повреждения JADI-A с ЧАС (p<0,01), уровнем АЦЦП, СОЭ и СРБ (p<0,05). Отмечалась также статистически значимая корреляционная связь уровня СРБ с СОЭ (p<0,001) и ЧАС (p<0,001).

Обсуждение

Согласно литературным источникам, назначение ГИБП, особенно на ранних сроках заболевания, существенно улучшает прогноз как при полиартикулярном варианте ЮИА в целом [11, 12], так и при серопозитивном субтипе ЮИА в частности [15–17]. Так, C.A. Wallace и соавт. [16] показали, что ранняя агрессивная терапия с применением ГИБП при полиартрите в целом позволяет добиться неактивного статуса болезни к 6 мес. и медикаментозной ремиссии к 12 мес.

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по терапии полиартикулярного варианта ЮИА [18], опубликованных в 2019 г., вошло положение о целесообразности раннего назначения ГИБП пациентам, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП. Это экспертное мнение базируется на результатах ряда исследований, демонстрирующих ассоциацию наличия РФ и АЦЦП с высоким риском неблагоприятного прогноза и низким качеством жизни [6, 19, 20, 21]. В работе L.J. Montag и соавт. [22] раннее назначение ГИБП при серопозитивном ЮИА позволяло сократить число применяющихся во взрослом состоянии лекарственных препаратов, повысить качество жизни, снизить частоту депрессии.

Таблица 4. *Сопоставление клинико-лабораторных характеристик пациентов с серопозитивным ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от индекса JADI-A*

Показатели	JADI-A=0 (n=14)	JADI-A≥1 (n=14)	p
Возраст дебюта (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5; 12]	11 [7,8; 13]	–
Давность заболевания на момент обследования (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [5; 12]	13 [8; 14]	0,059
Время до постановки диагноза (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	0,4 [0,1; 1]	0,6 [0,4; 2]	–
РФ (МЕ/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	40 [25; 79]	39 [17; 169]	0,839
АЦЦП, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [4,8; 81]	140,4 [85; 300]	0,021
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	16.5 [6; 23]	31 [13,5; 38]	0,041
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1.4 [0,4; 5,3]	8,7 [3,9; 28,9]	0,024
ЧАС, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4,3; 9,8]	12 [9; 16]	0,010
Пероральные ГК, n (%)	8 (57,1)	1 (7,1)	–
Применение более 1 БПВП, n (%)	1 (7,1)	4 (28,6)	–
ГИБП, %	71,4	92,8%	0,139
Применение более 1 ГИБП, %	7,1	28,6%	0,231

Примечание: *JADI-A – The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧАС – число активных суставов; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисный противовоспалительный препарат; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат*

Таблица 5. *Корреляция JADI-A и клинико-лабораторных параметров (коэффициент корреляции Спирмена)*

Параметры	JADI-A	РФ	АЦЦП	СОЭ	СРБ
РФ	0,031	–	–	–	–
АЦЦП	0,403*	0,174	–	–	–
СОЭ	0,433*	0,421*	0,139	–	–
СРБ	0,475*	0,449*	0,371	0,640***	–
ЧАС	0,526**	0,169	0,322	0,365	0,607***

Примечание: *JADI-A – The Juvenile Arthritis Damage Index – Articular; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧАС – число активных суставов; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001*

Анализ полученных нами результатов выявил высокую потребность в назначении ГИБП при серопозитивном ЮИА (89,1%), что согласуется с данными других работ, в которых этот показатель варьировал от 70,6 до 100% [21–23]. Наши пациенты были сопоставимы с больными других исследователей по полу и возрасту дебюта [2, 3, 15, 23].

Все пациенты исследуемой группы до применения ГИБП получали БПВП, 23,2% из них – более 1 препарата последовательно. Примечательно, что ни сам факт применения БПВП, ни применение более 2 БПВП не оказали влияния на развитие повреждений суставов по индексу JADI-A, причем у пациентов без признаков повреждения суставов в анамнезе не было опыта применения более одного БПВП. Согласно рекомендациям ACR 2019 г. и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с несистемными субтипами ЮИА, в частности с серопозитивным ЮИА, подключение ГИБП целесообразно при неэффективности монотерапии метотрексатом в течение 3 мес. [18, 24], хотя, как следует из наших данных, у пациентов с высокими лабораторными показателями активности, по-видимому, целесообразно более раннее назначение ГИБП, возможно, одновременно с метотрексатом. Все наши пациенты получали ГИБП в комбинации с метотрексатом, хотя в литературе имеются отдельные исследования по применению ГИБП при ЮИА в режиме монотерапии. В частности, G. Horneff и соавт. [12], наблюдавшие серопозитивных пациентов, получили сопоставимые данные при сравнительной оценке эффективности монотерапии ГИБП и ГИБП в сочетании с метотрексатом.

Безусловно, на выбор ГИБП оказывал влияния ряд клинических особенностей (наличие системных проявлений, вторичного СШ) и организационных моментов (возможность продолжения лекарственной терапии по месту жительства), однако следует отметить, что в анализ включены пациенты, начиная с 2010 г., когда выбор препаратов был более ограничен. Это нашло свое отражение в структуре ГИБП, применяемых в качестве препаратов первой линии, среди которых лидирующие позиции занимают ингибиторы ФНО-α (суммарно 40,3% назначений) и абатацепт (45,1% назначений). С регистрацией по педиатрическим показаниям тоцилизумаба в 2012 г. связан последующий рост применения этого препарата. Рост числа назначений ритуксимаба, несмотря на статус препарата «off label», может быть обусловлен как накоплением собственного опыта его использования [25], так и публикуемыми литературными данными по применению ритуксимаба при серопозитивном ЮИА [26]. Кроме того, веским аргументом в пользу назначения ритуксимаба у наших пациентов служил факт наличия СШ (26%), диагностика которого, безусловно, существенно улучшилась в последнее время. Интересно отметить, что в рекомендациях ACR указано на предпочтительность назначения других ГИБП по сравнению с ритуксимабом [18], хотя в тексте публикации есть упоминание о том, что в ходе голосования члены комиссии обсуждали возможность более раннего назначения ритуксимаба для РФ-позитивных детей на основе данных, полученных при исследовании этого препарата у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [18].

M. Romano и соавт. [27] продемонстрировали, что серопозитивность при ЮИА является предиктором вторичной неэффективности ГИБП. Среди наших пациентов 29,3% составили те, кому потребовалось переключение на другой ГИБП. За исключением 3 случаев, когда эта замена была обусловлена серьезными НР, у остальных пациентов, получавших более 1 ГИБП, наблюдалось развитие вторичной неэффективности первого ГИБП. Согласно полученным нами результатам, прослеживается повышенная потребность в переключении на другой ГИБП у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α в 1-й и 2-й линии терапии, что совпадает с данными Y. Yamasaki и соавт. [17], показавших наличие связи высокой концентрации РФ с повышенным риском рефрактерности к ингибиторам ФНО-α, назначенным в качестве первого ГИБП. На основании этого авторы делают вывод о предпочтительности назначения тоцилизумаба или абатацепта у серопозитивных пациентов. R. Davies и соавт. [6] отмечают, что эффективность самого назначаемого при ЮИА ингибитора ФНО-α – этанерцепта – ниже у серопозитивных пациентов.

В литературе имеется крайне ограниченное число публикаций, посвященных поиску предикторов неэффективности ГИБП – как первичной, так и вторичной, при серопозитивном ЮИА. Имеются данные о том, что эффективность терапии в целом статистически значимо выше при раннем назначении ГИБП после верификации диагноза независимо от субтипа ЮИА [10, 16]. С другой стороны, R. Davies и соавт. [6] показали, что серопозитивность по РФ, даже при использовании ГИБП, ассоциируется с низкой частотой достижения неактивного статуса болезни. Высокий уровень РФ ассоциирован с повышенной рефрактерностью к ингибиторам ФНО-α, назначенным в качестве первой линии терапии [17]. F. Oliveira-Ramos и соавт. [19] установили связь позитивности по АЦЦП с низкой вероятностью достижения неактивного статуса болезни. Согласно результатам J. Guzman и соавт. [21], более высокие значения СРБ и позитивность по РФ связаны с низкой вероятностью раннего достижения ремиссии у пациентов, которым терапия ГИБП была назначена в первые 6 мес. болезни. R.H. Syed и соавт. [28] обнаружили обратную связь возможности достижения неактивного статуса болезни с концентрацией РФ и АЦЦП. В нашем исследовании была предпринята попытка выявить факторы, которые уже на первом этапе назначения терапии позволили бы выбрать наиболее приемлемый ГИБП с низкой вероятностью вторичной неэффективности. Из всех рассматриваемых факторов статистически значимая связь отмечалась только для СРБ, что отчасти совпадает с выводами J. Guzman и соавт. [21]. Обращали на себя внимание несколько более высокие значения РФ и АЦЦП в группе пациентов, потребовавших замены терапии, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Настоящее исследование показало хорошую переносимость проводимой терапии ГИБП с низкой частотой серьезных НР (4,9%), что совпадает с данными других авторов [12, 26, 29]. У двоих пациентов зафиксирован вираж туберкулиновых проб, что потребовало назначения противотуберкулезной превентивной терапии и отмены ГИБП. В целом всем пациентам проводится регулярный скрининг на туберкулез. На необходимость тщательного мониторинга туберкулеза обращают внимание и другие исследователи [29].

Для выявления факторов, ассоциирующихся с рефрактерностью к ГИБП, оценивалась роль индекса повреждения JADI в прогнозировании ответа на терапию. Выявлена повышенная потребность в назначении ГИБП у пациентов с индексом JADI>0, что соответствует данным

исследования F. Oliveira-Ramos и соавт. [19], в котором пациенты с серопозитивным ЮИА имели самые высокие значения индекса JADI и чаще получали ГИБП по сравнению с другими субтипами ювенильного артрита. Несмотря на то, что, по нашим данным, в группе с наличием повреждений в соответствии с индексом JADI-A было в 4 раза больше пациентов с опытом применения более одного ГИБП по сравнению с группой с нулевыми значениями индекса JADI-A, статистической значимости эти различия не достигали, очевидно, в силу небольшой величины исследуемой когорты. В нашем исследовании обнаружена корреляция индекса JADI с ЧАС, как и в работе S. Viola и соавт. [14], однако эти авторы не выявили корреляции JADI с АЦЦП и маркерами острофазового ответа.

Следует подчеркнуть, что низкая частота серопозитивности по РФ среди пациентов с ЮИА стала причиной малочисленности проанализированной нами когорты, которая характеризуется существенной неоднородностью по клинической картине заболевания, срокам назначения терапии и выбору препарата. Эти факторы, наряду с ретроспективным характером исследования, обусловливают его лимитированный характер и необходимость последующих научных исследований. Полученные результаты в целом свидетельствуют о возможности эффективного применения ГИБП при серопозитивном субтипе ЮИА с перспективой улучшения прогноза и качества жизни пациентов при своевременной диагностике и ранней адекватной персонифицированной терапии. Использование индекса JADI, изученное на небольшой выборке пациентов, представляется перспективным компонентом оценки потребности в более раннем назначении ГИБП при ЮИА и требует дальнейшего детального изучения.

Выводы

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая потребность в назначении ГИБП при серопозитивном ЮИА в целом, а также корреляция частоты назначения ГИБП с индексом повреждения JADI. Применение ГИБП продемонстрировало хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Наличие системных проявлений или вторичного СШ было значимым фактором для выбора ГИБП. У пациентов с высокими суррогатными показателями активности (в первую очередь СРБ) с учетом высокого риска вторичной неэффективности ингибиторов ФНО-α в качестве препарата выбора в первой линии терапии может рассматриваться тоцилизумаб. Мы не выявили влияния концентрации РФ и АЦЦП на выбор или частоту замены ГИБП, при статистически значимом повышении частоты вторичной неэффективности ГИБП в 1-й линии у пациентов с более высоким уровнем СРБ. Отмечалась корреляция индекса JADI с АЦЦП, СОЭ и СРБ.

Обращает на себя внимание тенденция к более высокой концентрации СРБ, РФ и АЦЦП у пациентов, получавших более одного ГИБП, что в сочетании с корреляцией индекса повреждения JADI с теми же лабораторными показателями позволяет говорить о необходимости более раннего (возможно сразу после установления диагноза) назначения ГИБП у данной категории пациентов. Такая тактика, по-видимому, может способствовать повышению эффективности терапии и предотвращению необратимых повреждений. Выявленные в ходе данного исследования закономерности нуждаются в дальнейшем изучении с увеличением анализируемой выборки, более детальной проработкой анализируемых параметров и поиском потенциальных ранних предикторов повреждения и рефрактерности к терапии.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментального научного исследования по теме «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста» FURS-2022-0001 (регистрационный номер в ЕГИСУ 1021051302580-4).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1974-1984. doi: 10.1002/art.22709
3. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-116.
4. Horneff G, Borchert J, Heinrich R, Kock S, Klaus P, Dally H, et al. Incidence, prevalence, and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis in Germany: A retrospective observational cohort health claims database study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):100. doi: 10.1186/s12969-022-00755-x
5. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168
6. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):584-593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008
7. Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2699-2706. doi:10.1007/s10067-016-3355-1
8. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds). Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA:Elsiever Saunders;2016.
9. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al.; ReACCh-Out investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1854-1860. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372
10. Otten MH, Anink J, Prince FH, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national

Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379-1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641
11. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1-222. doi: 10.3310/hta20340
12. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, 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;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3
13. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168
14. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2092-2102. doi: 10.1002/art.21119
15. Koopman-Keemink Y, van Rossum MA, Wulffraat NM, van Suijlekom-Smit LW. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: Results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1379-1386. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641
16. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA). Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: Time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1163-1170. doi: 10.3899/jrheum.131503
17. Yamasaki Y, Nakamura A, Kubota T, Mitsunobu T, Moriyama M, Takei S, et al. Rheumatoid factor value for determining the first biologic agent to use for non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 5:roac125. doi: 10.1093/mr/roac125
18. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):846-863. doi: 10.1002/art.40884
19. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, Mourão AF, Furtado C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: Fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open*. 2016;2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304
20. Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ, Duffy KW, et al.; the Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes (ReACCh-Out) investigators. Health-related quality of life in an inception cohort of children with juvenile idiopathic arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):134-144. doi: 10.1002/acr.23236
21. Guzman J, Henrey A, Loughin T, Berard RA, Shiff NJ, Jurencak R, et al.; ReACCh-Out Investigators. Predicting which children with juvenile idiopathic arthritis will not attain early remission with conventional treatment: Results from the ReACCh-Out cohort. *J Rheumatol*. 2019;46(6):628-635. doi: 10.3899/jrheum.180456
22. Montag LJ, Horneff G, Hoff P, Klein A, Kallinich T, Foeldvari I, et al. Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: Data from a multicentre observational study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002520. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002520
23. Berthold E, Månsson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: A population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8
24. Юношеский артрит у детей [Juvenile arthritis in children (In Russ.)]. URL: https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/2d7/%D0%9C08.0%20%D0%AE%D0%BD%D0%BE%D1%88%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf (Accessed: DD Month 2023).
25. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ, Шаповаленко АН, Федоров ЕС, Пачкория ТН. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208-214. [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkoria TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208-214 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214
26. Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, Baildam E, Beresford MW, Davies R, et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):331-335. doi: 10.1093/rheumatology/key306
27. Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, Ardoino I, Donati C, Boracchi P, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients. *Reumatismo*. 2014;65(6):278-285. doi: 10.4081/reumatismo.2013.682
28. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(2):156-163. doi: 10.1007/s11926-008-0027-4
29. Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Arch Rheumatol*. 2020; 36(1):146-157. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2021.7953

Каледа М.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0513-6826*
Колхидова З.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1935-8585*
Никишина И.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1842-0348*