DOI: 10.15690/pf.v12i6.1487

В.А. Малиевский[1], О.А. Малиевский[1], Г.Р. Гареева[1], Л.Ш. Назарова[1], А.А. Хасанова[2], А.Ж. Нуриахметова[2], Д.Д. Пролыгина[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
[2] Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

Ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей с ювенильными идиопатическими артритами в Республике Башкортостан

Контактная информация:
Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.:** +7 (347) 229-08-00, **e-mail:** vmalievsky@mail.ru
Статья поступила: 14.12.2015 г., **принята к печати:** 25.12.2015 г.

Препаратом первого ряда в лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является метотрексат, при неэффективности или непереносимости которого показано назначение генно-инженерных биологических препаратов. ***Цель исследования:*** *оценить эффективность и безопасность генно-инженерного биологического препарата адалимумаба при лечении детей с ЮИА.* ***Методы:*** *в ретроспективном когортном исследовании изучали результаты лечения пациентов с ЮИА в возрасте 2–17 лет. Адалимумаб назначали каждые 2 нед подкожно в дозе 24 мг/м^2 поверхности тела при массе тела до 30 кг и в дозе 40 мг/м^2 при массе тела > 30 кг. Оценку эффективности и безопасности осуществляли через 4–12–24–48–96 нед.* ***Результаты:*** *проанализированы результаты лечения 17 пациентов (15 с активным суставным синдромом, 2 с активным увеитом). Адалимумаб в течение 12 нед получали все больные с активным суставным синдромом, в течение 24 нед — 12, 48 нед — 8, 96 нед — 5 пациентов. По критериям АКР$_{педи}$ через 4 нед лечения 30/50/70% улучшение было отмечено у 15/11/4, через 12 нед — у 15/13/11, через 48 нед — у 7/6/6 пациентов. Статус неактивной болезни через 12 нед установлен у 5 (33%), через 24 нед — у 9 (75%), через 48 нед — у 7 (70,0%), через 96 нед — у 4 (80%) пациентов. Активный увеит был купирован у всех 5 пациентов с признаками поражения глаз на старте лечения. Через 48 нед терапии у 1 больной развилось обострение болезни, препарат был отменен. Через 96 нед у 1 пациента установлено тубинфицирование без локальных проявлений (положительная проба Манту, папула 10 мм). На период проведения химиопрофилактики введение адалимумаба было прекращено.* ***Заключение:*** *адалимумаб обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при длительном (до 2 лет) лечении детей с ЮИА.*

Ключевые слова: *дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, адалимумаб.*

(***Для цитирования:*** Малиевский В.А., Малиевский О.А., Гареева Г.Р., Назарова Л.Ш., Хасанова А.А., Нуриахметова А.Ж., Пролыгина Д.Д. Ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей с ювенильными идиопатическими артритами в Республике Башкортостан. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 645–650. doi: 10.15690/pf.v12i6.1487)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое хроническое ревматическое заболевание у детей [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Республике Башкортостан в 2004 г., распространенность и заболеваемость ЮИА составили 83,8 и 12,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет, соответственно [2].

Целями лечения ЮИА являются подавление воспаления с достижением ремиссии, купирование болевого синдрома, сохранение функции суставов [3]. Основным базисным противоревматическим препаратом для лечения ЮИА служит метотрексат, неэффективность или непереносимость которого является показанием для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4, 5]. В соответствии с современными рекомендациями, препаратами первого ряда являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α [1, 4]. Один из препаратов этого класса — адалимумаб — рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α, нейтрализующее его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами к ФНО α.

Эффективность и безопасность адалимумаба была подтверждена в ряде рандомизированных клинических исследований [6–8]. При анализе долгосрочной безопасности адалимумаба установлено, что профиль безопасности препарата у детей в возрасте 2–17 лет сопоставим с таковым у взрослых пациентов с ревматоидным артритом; не было установлено случаев ново-

образований, оппортунистических инфекций и смерти больных [7].

Так, в исследовании, проведенном с участием детей в возрасте 4–13 лет, через 106 нед от начала лечения 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов ($АКР_{педи}$) было достигнуто у всех больных, 50% улучшение — у 96%, статус неактивной болезни (90% улучшение по критериям $АКР_{педи}$) — у 71% [8]. Выраженный контроль над заболеванием сохранялся на протяжении шестилетнего периода лечения [8]. В исследованиях показали, что профиль эффективности и безопасности адалимумаба у детей в возрасте от 2 до 4 лет сопоставим с таковым у детей в возрасте старше 4 лет [9].

Результаты отечественных клинических исследований также свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности адалимумаба у детей [10, 11]. В частности, в исследовании Е.И. Алексеевой и соавт. продолжительностью 1 год ремиссия была констатирована у 85% больных [10]. Препарат был эффективен и хорошо переносился пациентами и при первичной неэффективности, частичном эффекте и утрате эффективности других биологических препаратов. Через 2 года наблюдения неактивный статус был зафиксирован у 98%, а ремиссия — у 96% пациентов [11].

По данным немецкого регистра BIKER, адалимумаб характеризовался сопоставимой эффективностью при применении как в качестве препарата первой линии терапии, так и в качестве второго биологического агента у детей с ЮИА [12]. Важность этих наблюдений продиктована тем, что исследования, основанные на регистрах случаев ЮИА, позволяют получить представление об эффективности и безопасности ГИБП в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность адалимумаба при лечении детей с ЮИА в Республике Башкортостан.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с анализом результатов лечения детей с ЮИА, состоявших на учете в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ, Уфа, Республика Башкортостан).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 2–17 лет;
- соответствие клинических данных классификационным критериям ЮИА Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [13];
- применение адалимумаба на момент поступления в РДКБ (при инициации терапии в федеральных медицинских учреждениях) или начатое в РДКБ;
- наличие необходимых данных в анализируемой медицинской документации (показатели суставного статуса; скорость оседания эритроцитов, СОЭ; концентрация С-реактивного белка, СРБ);
- наличие подписанного информированного согласия пациента или его родителя на использование результатов обследования в научных исследованиях.

Критерии исключения: несоблюдение пациентом или его родителями рекомендованного графика визитов в РДКБ для проведения обследования.

Источник данных

Анализировали медицинские карты стационарного больного, медицинские карты амбулаторного больного,

V.A. Maliyevskiy[1], O.A. Maliyevskiy[1], G.R. Gareyeva[1], L.S. Nazarova[1], A.A. Khasanova[2], A.Z. Nuriyakhmetova[2], D.D. Prolygina[2]

[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[2] Republican Clinical Pediatric Hospital, Ufa, Russian Federation

Retrospective Cohort Study of Effectiveness and Safety of Adalimumab Use in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Bashkortostan

Background: *Methotrexate is the first-line drug for treating patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). If it is ineffective or intolerable, prescription of genetically engineered biopharmaceuticals is indicated.* ***Objective:*** *The study was aimed at assessing effectiveness and safety of genetically engineered biopharmaceutical adalimumab for treating children with JIA.* ***Methods:*** *A retrospective cohort study was conducted to analyze results of treating patients with JIA aged 2–17 years. Adalimumab would be prescribed biweekly in the dose of 24 mg/m^2 (body surface) subcutaneously (if body weight is under 30 kg) or in the dose of 40 mg/m^2 (if body weight is > 30 kg). Effectiveness and safety would be assessed after 4–12–24–48–96 weeks.* ***Results:*** *We analyzed treatment results of 17 patients (15 children with active joint syndrome, 2 — with active uveitis). All patients with active joint syndrome had been receiving adalimumab for 12 weeks, 12 patients — for 24 weeks, 8 — for 48 weeks, 5 — for 96 weeks. 30/50/70% improvement in terms of the ACR_{pedi} criteria was observed in 15/11/4 children after 4 weeks, after 12 weeks — in 15/13/11 patients, after 48 weeks — in 7/6/6 patients. The status of inactive disease was established in 5 patients (33%) after 12 weeks, after 24 weeks — in 9 children (75%), after 48 weeks — in 7 children (70%), after 96 weeks — in 4 (80%) children. Active uveitis was terminated in all 5 patients with signs of eye damage in the treatment onset. 1 patient suffered from exacerbation of the disease after 48 weeks of therapy; the drug was withdrawn. Tubercular infection without local manifestations was established in 1 patient after 96 weeks (positive Mantoux test, papule — 10 mm). Adalimumab injection was terminated for the period of chemotherapy.* ***Conclusion:*** *Adalimumab has a sufficiently high effectiveness and safety for long-term (up to 2 years) treatment of children with JIA.*

Key words: *children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biopharmaceuticals, adalimumab.*

(***For citation:*** Maliyevskiy V.A., Maliyevskiy O.A., Gareyeva G.R., Nazarova L.S., Khasanova A.A., Nuriyakhmetova A.Z., Prolygina D.D. Retrospective Cohort Study of Effectiveness and Safety of Adalimumab Use in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Bashkortostan. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 645–650. doi: 10.15690/pf.v12i6.1487)

истории развития ребенка, данные регионального сегмента Федерального регистра больных ювенильными артритами, наблюдавшихся в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике РДКБ в период с февраля 2009 по ноябрь 2015 г.

Исходы исследования

В качестве исходов исследования анализировали достижение статуса неактивной болезни (основной исход), а также достижение 30, 50 и 70% улучшения согласно критериям АКР$_{педи}$; снижение оценки функциональной недостаточности по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire) и индексу JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Оценку эффективности и безопасности терапии осуществляли через 4, 12, 24, 48 и 96 нед.

Методы регистрации исходов

Критериями статуса неактивной болезни являлись [14]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;
- отсутствие активного увеита;
- нормальные значения СОЭ и/или СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по 100-мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 мин.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен был удовлетворять всем перечисленным критериям. Медикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд. Немедикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 мес подряд без противоревматических препаратов.

Критериями активности заболевания явились число суставов с активным артритом (счет по 27 суставам), оценка активности болезни врачом и общая оценка состояния здоровья ребенка матерью по ВАШ, а также индекс СОЭ по Вестергрену, рассчитанный по формуле:

$$\text{СОЭ (мм/ч)} - 20/10.$$

Сумма перечисленных четырех показателей составляет интегральный показатель степени активности заболевания JADAS-27 [15].

Выраженность функциональной недостаточности пациентов оценивали с помощью русскоязычной версии опросника состояния здоровья ребенка CHAQ [16]. Значения индекса CHAQ $\leqslant$ 1,5 свидетельствовали о минимальных и умеренных нарушениях, > 1,5 — о выраженных.

Оценку эффективности терапии согласно критериям АКР$_{педи}$ проводили с учетом значений следующих показателей:

- общая оценка активности болезни врачом по ВАШ;
- общая оценка степени тяжести болезни пациентом или родителями по ВАШ;
- степень функциональной недостаточности по опроснику CHAQ;
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с ограничением движений;
- СОЭ или концентрация СРБ.

Критериями АКР$_{педи}$30, 50 и 70 являлись снижение как минимум 3 из 6 показателей на 30, 50 и 70%, соответственно. При этом допускалось ухудшение одного показателя на 30% и более. Эффект лечения расценивали как удовлетворительный при 30% улучшении по критериям АКР$_{педи}$, хороший — при 50% улучшении, отличный — при $\geqslant$ 70% улучшении.

Функциональная недостаточность (функциональный класс, ФК) определяли в соответствии с классификацией Штейнброкера:

- ФК I — функциональная способность суставов сохранена;
- ФК II — ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- ФК III — ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;
- ФК IV — ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Всем больным выполняли клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи (ежемесячно), туберкулиновый тест (реакция Манту), компьютерную томографию или рентгенологическое исследование органов грудной клетки — каждые 6 мес; офтальмологическое обследование на щелевой лампе — каждые 3 мес.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования не проводилась по причине ретроспективного анализа данных и лечения в рамках действующих стандартов и клинических рекомендаций. При госпитализации в РДКБ пациентом (в возрасте 15 лет и старше) или одним из его родителей подписывалось информированное согласие на оказание медицинской помощи и использование результатов обследования при проведении научных исследований.

Назначение адалимумаба по незарегистрированным показаниям (возраст пациента менее указанного в инструкции к препарату) осуществляли в федеральных медицинских учреждениях (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Научный центр здоровья детей, клиника Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). В этих случаях назначение препарата происходило с разрешения локальных этических комитетов данных учреждений.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных данных в качестве меры центральной тенденции указывали медиану, в качестве меры рассеяния — 25-й и 75-й процентили. Для оценки динамики значений показателей на фоне лечения использовали критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных с ювенильным идиопатическим артритом

На протяжении всего периода ретроспекции под наблюдением в кардиоревматологическом отделении и консультативной поликлинике РДКБ находились 17 детей (1 мальчик и 16 девочек) в возрасте от 2,9 до 17,9 лет (табл. 1). Большинство пациентов (n = 14) были школьного

Таблица 1. Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом

Показатель	Значения (*n* = 17)
Девочки, абс. (%)	16 (94)
Возраст к началу терапии, лет	13,6 (9,7; 16,8)
Возраст в дебюте заболевания, лет	3,8 (1,5; 10,1)
Длительность заболевания, лет	4,6 (1,2; 7,7)
Олигоартрит, абс. (%) • персистирующий, абс. • распространившийся, абс.	6 (35) 4 2
Полиартрит, абс. (%) • РФ-негативный, абс. • РФ-позитивный, абс.	10 (59) 9 1
Артрит, связанный с энтезитом, абс. (%)	1 (6)
Увеит, абс. (%)	6 (35)

Таблица 2. Предшествующая терапия больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом

Препарат	Значения (*n* = 17)
НПВП, абс. (%)	15 (88)
Метотрексат (*n* = 16), мг/м^2 в нед	12,2 (10,2; 14,0)
Циклоспорин А (*n* = 3), мг/кг	4,0
Преднизолон (*n* = 4), мг/кг	0,5 (0,4; 0,7)
ГИБП, абс. (%) • инфликсимаб (*n* = 3), мг/кг • этанерцепт (*n* = 4), мг/кг в нед • абатацепт (*n* = 2), мг/кг • тоцилизумаб (*n* = 1), мг/кг	10 (59) 5,8–6,0 0,82–0,87 10,0–10,2 8,2
Глюкокортикоиды внутрисуставно, абс. (%)	10 (59)
Местное лечение увеита, абс. (%)	5 (29)

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

возраста (7 лет и старше). Дебют заболевания отмечен в возрасте детей от 4 мес до 15 лет, при этом у большинства пациентов (*n* = 14) — в раннем возрасте (⩽ 3 лет).

Более чем у половины больных был установлен полиартикулярный вариант ЮИА, в 1 случае — РФ-позитивный (ревматоидный фактор, РФ); олигоартикулярный вариант — у каждого третьего пациента. Активный суставной синдром отмечен у большинства (15 детей, 88%) больных. У 2 пациентов без активного суставного синдрома показанием для назначения адалимумаба стал активный увеит. Всего увеит был диагностирован у каждого третьего ребенка (см. табл. 1).

Нарушение функции суставов зафиксировано у 16 (94%) из 17 больных с активным суставным синдромом. При этом медиана числа суставов с ограничением объема движений у одного больного составила 7 (3; 12). У 6 пациентов нарушение функций суставов приводило к ограничению самообслуживания (ФК III и IV), в т. ч. у 2 — к необходимости посторонней помощи (ФК IV).

Медиана оценки функциональной недостаточности по опроснику CHAQ составила 1,5 балла (0,5; 2,0). У 4 детей были выявлены тяжелые функциональные нарушения (значения индекса > 1,75), у 6 пациентов — умеренные (индекс 0,64–1,75). Минимальную функциональную недостаточность (индекс 0,14–0,63) имели 3 пациента, функциональные нарушения не выявлены у 2 пациентов. У 2 детей опросник CHAQ не использовали по причине возраста (3 и 4 года). Высокие значения индекса JADAS-27 — медиана 21 (10,5; 29) — свидетельствовали об умеренной и высокой активности болезни.

Предшествующая терапия

До назначения адалимумаба всем больным проводилась комбинированная противоревматическая терапия в условиях РДКБ (табл. 2). Практически все дети получали еженедельные внутримышечные инъекции метотрексата, в 3 случаях — в сочетании с циклоспорином А. Кроме того, дети получали преднизолон, другие генно-инженерные биологические препараты. Местная терапия увеита включала применение капель, содержащих нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и мидриатики. Несмотря на проводимое лечение, у всех пациентов сохранялись активный суставной синдром и/или активный увеит, повышенные показатели активности воспалительного процесса, преимущественно умеренной или высокой степени.

Результаты применения адалимумаба

В 6 случаях инициация терапии адалимумабом осуществлялась в федеральных медицинских учреждениях, в остальных — в РДКБ (Уфа). Адалимумаб вводили каждые 2 нед подкожно в дозе 24 мг/м^2 поверхности тела при массе тела до 30 кг и в дозе 40 мг/м^2 у детей с массой тела > 30 кг.

На фоне лечения число активных суставов, а также число суставов с нарушением функций начинало снижаться уже с первых недель лечения (табл. 3). Через

Таблица 3. Динамика показателей активности ювенильного идиопатического артрита у детей с активным суставным синдромом на фоне лечения адалимумабом

Показатели	Исходно (*n* = 15)	Через 4 нед (*n* = 15)	Через 12 нед (*n* = 15)	Через 24 нед (*n* = 12)
Активные суставы, абс.	6 (3; 10)	4 (2; 7)*	3 (0; 4)**	0 (0; 2)*
Суставы с нарушением функции, абс.	9 (5; 13)	6 (3; 10)**	4 (2; 7)	4 (2; 6)*
СОЭ, мм/ч	32 (12; 49)	17 (6; 24)**	12 (4; 19)**	9 (4; 13)*
СРБ, мг/л	15 (2,9; 47,1)	6,8 (1,1; 15)**	3,5 (0,9; 11,2)**	3,2 (1,1; 5,7)*
Индекс CHAQ	1,5 (0,5; 2,0)	1,0 (0,25; 1,25)**	0,75 (0,12; 1,0)**	0,25 (0; 0,5)**

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire (вопросник для определения функциональной недостаточности). * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — при сравнении с исходными данными.

24 нед активный суставной синдром был полностью купирован у 10 из 12 пациентов. СОЭ и концентрация СРБ снизились вдвое к 4-й нед лечения и продолжали снижаться в течение последующих месяцев, достигнув нормальных величин (СОЭ до 10 мм/ч, СРБ до 5 мг/л) у большинства больных (n = 11) к 12-й нед лечения. Купирование активного воспалительного процесса привело также к снижению функциональной недостаточности детей с ЮИА (по опроснику CHAQ).

По критериям $АКР_{педи}$ через 4 нед 30% улучшение было отмечено у всех пациентов, 50% — у 11 (73%) из 15, 70% — у 4 (27%) из 15. Через 12 нед терапии указанным критериям соответствовали 15 (100%), 13 (87%) и 11 (73%) больных, а статус неактивной болезни установлен у 5 (33%) пациентов. Через 24 нед улучшение по критериям $АКР_{педи}$30/50/70 зарегистрировано у 11 (92%), 10 (83%) и 10 (83%) из 12 больных, соответственно; статуса неактивной болезни достигли 9 (76%) из 12 пациентов. Через 48 нед критериям 30% улучшения соответствовали 7 (88%) из 8 пациентов, 50 и 70% улучшения — 6 (75%) детей. У 1 больной развилось обострение, что было расценено как неэффективность препарата с его последующей отменой. Через 96 нед у 5 пациентов, оставшихся под наблюдением, отмечалось значительное улучшение, а статус неактивной болезни был зарегистрирован у 4 пациентов (80%). Активный увеит был купирован у всех 5 пациентов с признаками поражения глаза на старте лечения.

Лечение было прекращено у 3 пациентов. У 1 пациента после первоначального улучшения эффект был утрачен, что послужило основанием для смены генно-инженерного биологического препарата. Еще в 1 случае обострение заболевания развилось через 6 лет от начала терапии, что было расценено как вторичная неэффективность. У 1 пациента через 24 нед было отмечено 50% улучшение, что, однако, было расценено как недостаточный эффект. Обращает на себя внимание, что последние 2 пациента имели большой стаж заболевания (4 и 8 лет) и вторичную неэффективность предшествующей терапии ингибиторами ФНО α (инфликсимаб и этанерцепт). У остальных 8 пациентов, получавших ранее другие генно-инженерные биологические препараты, применение адалимумаба позволило добиться положительного эффекта, в т. ч. достижения статуса неактивной болезни у 6 пациентов.

Нежелательные явления

У большинства больных лечение переносилось хорошо. Наиболее часто пациенты (n = 8) отмечали болезненность в месте инъекций, только в 1 случае — появление гиперемии. У 1 пациента через 96 нед терапии выявлены положительная проба Манту (папула 10 мм) и сомнительный результат пробы Диаскинтеста (наличие гиперемии без инфильтрата). На компьютерной томограмме органов грудной клетки очагово-инфильтративных изменений не обнаружено. Фтизиатром констатировано тубинфицирование без локальных проявлений, в связи с чем было принято решение временно воздержаться от введения адалимумаба на период проведения химиопрофилактики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современной концепцией лечения больных с ЮИА «до достижения цели» (treat-to-target), основной задачей лечения является достижение статуса неактивной болезни и ремиссии [17]. Для достижения указанной цели в арсенале ревматолога имеется ряд синтетических и генно-инженерных биологических препаратов. Препаратом первого ряда является метотрексат, который считают одним из самых эффективных и безопасных для лечения детей с ЮИА [1, 3, 4]. Частота его назначения при различных вариантах ЮИА в разных странах колеблется от 40–42 до 100% [18–20]. Эффективность препарата достигает 70%, однако возможности длительного его применения ограничиваются различными нежелательными явлениями, которые, по данным немецкого регистра JUMBO, оказываются ведущей причиной (39%) прекращения терапии [21].

Неэффективность или непереносимость метотрексата — это показание для назначения генно-инженерных биологических препаратов, среди которых при несистемных вариантах ЮИА предпочтительны ингибиторы ФНО α (этанерцепт, адалимумаб). Эффективность и безопасность адалимумаба была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [6–9]. Вместе с тем важными представляются результаты применения препарата в условиях обычной клинической практики. Особый интерес вызывают данные о более высокой эффективности генно-инженерных биологических препаратов при их раннем назначении [22, 23].

Согласно результатам проведенного нами исследования, применение адалимумаба позволяет существенно снизить активность болезни и улучшить функциональный статус больных, а также достичь статуса неактивной болезни, что согласуется с результатами других исследований [6, 8, 11]. Кроме того, проведенный нами фармакоэкономический анализ (неопубликованные данные) позволил установить, что купирование активности воспалительного процесса и достижение статуса неактивной болезни позволили существенно сократить кратность и длительность госпитализаций в кардиоревматологическое отделение РДКБ, а полное обеспечение препаратом в рамках регионального льготного обеспечения — в федеральные медицинские учреждения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В целом это привело к значительному сокращению расходов на оказание специализированной медицинской помощи.

При анализе собственного опыта применения адалимумаба возник ряд вопросов, связанных с возможностью прогнозирования индивидуальной эффективности препарата, определением оптимальной длительности терапии при достижении ремиссии, механизмами развития первичной и вторичной неэффективности [24–26]. Многие актуальные вопросы применения адалимумаба, как и других генно-инженерных биологических препаратов, могут быть решены только при дальнейшем накоплении, обобщении и анализе опыта их долгосрочного использования. В условиях обычной клинической практики добиться этого можно путем аккумуляции данных различных центров в национальном регистре больных.

Ограничения исследования

Когорта больных, включенных в исследование, является немногочисленной и гетерогенной по вариантам ЮИА, возрасту дебюта, предшествующей противоревматической терапии, что не позволяет оценить эффективность препарата в зависимости от клинических особенностей болезни, срока его назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные ранее клинические исследования и описательные наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности адалимумаба при лечении детей с ювенильными артритами. Данный препарат позволяет достичь статуса неактивной болезни и ремиссии у большинства больных, что является основной целью лечения в соответствии с современной концепцией «treat-to-target». Наше исследование также свидетельствует о том, что адалимумаб обладает достаточно высокой эффективностью и безопасностью при лечении детей с ЮИА, в т. ч. при неэффективности предшествующей терапии другими генно-инженерными биологическими препаратами, включая ингибиторы ФНО α.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В. А. Малиевский — получение исследовательского гранта от фармацевтической компании Pfizer.

О. А. Малиевский, Г. Р. Гареева, А. А. Хасанова, А. Ж. Нуриахметова, Д. Д. Пролыгина — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. *Elsevier*. 2011. 794 p.
2. Малиевский ВА. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дис. … докт. мед. наук. *М*. 2006. 38 с.
3. Ruth NM, Passo MH. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012; 4(2):99–110.
4. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Карагулян НА, Литвицкий ПФ, Митенко ЕВ, Слепцова ТВ, Фетисова АН, Чистякова ЕГ, Тайбулатов НИ, Морев СЮ. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):2–16.
5. Ruth N, Passo M. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012;4(2):99–110.
6. Lowell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008:359:810–820.
7. Lovell D, Ruperto N, Kingsbury DJ, Burgos-Vargas R, Imagawa T, Horneff G, Quartier P, Goodman S, Reiff A, Giannini EH, Cardoso A, Anderson JK, Varothai NA, Kalabic J, Martini A. Long-Term Safety of Adalimumab Treatment in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Enthesitis-Related Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*.2015;67 (Suppl 10). URL: http://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-of-adalimumab-treatment-in-pediatric-patients-with-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-and-enthesitis-related-arthritis/(Available: 21.11.2015).
8. Ruperto N, Lovell DL, Reiff A, Gamir M, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Chalom E, Ilowite N, Wouters C, McIlraith MG, Liu S, Kupper H, Giannini TH, Martini A. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9(Suppl 1):26.
9. Kingsbury D, Quartier P, Arora V, Kalabic J, Kupper H, Mozaffarian N. Safety and effectiveness of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to < 4 years or ⩾ 4 years weighing < 15 kg. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):729.
10. Алексеева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ, Исаева КБ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):69–74.
11. Алексеева ЕИ, Баранов АА, Митенко ЕВ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ, Слепцова ТВ, Тайбулатов НИ, Зеликович ЕИ, Куриленков ГВ. Эффективность и безопасность полностью идентичных человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других биологических препаратов. *Вестник РАМН*. 2013;11:73–82.
12. Schmeling H, Horneff G. Efficacy and Safety of Adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(Suppl 3):71.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol*. 2004;31:390–392.
14. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
15. Consolaro A, Ruperto N, Bazso F, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C., Viola S, Martini A, Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Res.* 2009;61(5):658–666.
16. Кузьмина НН, Никишина ИП, Шайков АВ, Руперта Н, Шелепина ТА, Салугина СО. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. *Научно-практическая ревматология.* 2002;1:40–47.
17. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheimatol*. 2012;30(4)157–162.
18. Beukelman T, Berntson L, Duffy CM, Guzman G, Kimura Y, Klotsche J. The initial treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: an international collaboration among 7 registries. *Ann Rheum Dis.* 2015;1613.
19. Pohjankoski H, Latva K, Kautiainen H, Saila H, Klaukka T, Virta L, Puolakka K, Pohjolainen T, Savolainen A. First-year purchases disease-modifying drugs of incident patients with chronic juvenile arthritis in Finland. *Clin Exp Rheum*. 2011;29(5):878–881.
20. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt E, Pelajo CF, Weiss PF, Kimura Y. DMARD use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):438.
21. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Zink A, Seipel E, Haas JP, Ganser G, Horneff G. How tolerable is methotrexate in the long-term use in juvenile idiopathic arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl.2):609.
22. Klotsche O, Minden K, Niewerth M et al. Is early treatment with biologics associated with a better long-term outcome in patients with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis (JIA)? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):739.
23. Romano M, Pontikaki I, Gattinara M, Salmaso A, Teruzzi B, Donati C et al. Clinical remission and drug survival in 301 juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 3):407.
24. Scardapane A, Ferrante R, Nozzi M, Marzetti V, Lucantoni M, Marsili M, Stuppia L, Chiarelli F, Breda L. TNF-alpha gene polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: influence on disease outcome and therapeutic response. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):611.
25. Horneff G, Huppertz H, Haas P, Tenbrock K, Minden K. Drug survival and reasons for discontinuation of biological therapy in 1679 polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):92.
26. Camacho-Lovillo M, Gil-Gonzalez E, Gantes Pedraza MA, Lopez-Sabido MA. Discontinuation of anti-TNF in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):388.