

На правах рукописи



Жуков Семен Сергеевич

**Повышение выживаемости комбинированной терапии базисными
противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритами**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малиевский Виктор Артурович

Официальные оппоненты:

Севостьянов Владислав Константинович – доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра пропедевтики детских болезней, профессор кафедры

Ушакова Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт материнства и детства, кафедра педиатрии и неонатологии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» октября 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это наиболее частое ревматическое заболевание у детей, характеризующееся наличием артрита в возрасте до 16 лет с длительностью клинических проявлений не менее 6 недель при исключении других заболеваний костно-суставной системы (R. Petty et al., 2004; S. Ringold et al., 2019).

В соответствии с международными и отечественными руководствами по терапии детей с данным заболеванием, рекомендуется раннее применение базисных противоревматических средств, прежде всего метотрексата (R. Bakry et al., 2022; R. G. Horneff et al., 2024; W. Renton et al., 2024; K. Sonoda et al., 2025). Метотрексат (МТ) получил широкое применение для лечения ЮИА и в полной мере отвечает основным принципам программы «Тreat to target» («Лечение до достижения цели») (F. Consolaro et al., 2016). Тем не менее, у трети пациентов сохраняются повторные обострения суставного синдрома, а у половины – побочные эффекты от проводимой терапии, что приводит к отмене МТ (O. Halyabar et al., 2019; B. Hügler et al., 2021; E. Mena et al., 2021; B. R. Bakry et al., 2022). Данные обстоятельства приводят к снижению выживаемости терапии МТ. Выживаемость терапии определяется как временной промежуток от начала терапии до ее завершения по различным причинам, включая замену препарата. Однако, выживаемость терапии первым и последующими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у детей с ювенильными артритами в Российской Федерации остается недостаточно изученным разделом в детской ревматологии, так же как и влияние на выживаемость терапии противоревматическими препаратами такого показателя, как приверженность к терапии. В последние годы в арсенал детского ревматолога стали внедряться биосимиляры – лекарственные препараты в качестве альтернативы оригинальному ГИБП, однако, отсутствуют данные о выживаемости терапии биосимилярами при немедицинском переключении, а также работы о безопасности и выживаемости терапии отечественными биосимилярами (в частности, адалимумаба) в терапии ювенильных артритов.

Учитывая вышеизложенное, разработка научно обоснованных путей повышения выживаемости комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритами является актуальной и представляет научный интерес и практическую значимость.

Степень разработанности темы исследования

Эффективность базисной синтетической и генно-инженерной биологической терапии не вызывает сомнений, она доказана большим количеством отечественных и зарубежных работ. Однако, в настоящее время существует малое количество отечественных работ, посвященных гастроинтестинальной непереносимости терапии метотрексатом, что косвенно может оказывать

влияние на выживаемость базисной противоревматической терапии. В целом, вопросы выживаемости терапии ювенильных артритов у детей в настоящее время остаются недостаточно исследованными, как и факторы, которые влияют на данный показатель. Отсутствуют работы, посвященные оценке приверженности терапии родителей пациентов с ювенильными артритом и самих пациентов, достигших совершеннолетнего возраста. Существует малое количество работ, посвященных исходу ювенильного артрита у пациентов, достигших 18-летнего возраста. Также отсутствуют данные, посвященные вопросам переключения терапии оригинального ГИБП на биосимиляры в контексте выживаемости терапии ГИБП у детей с ювенильными артритом. Все вышеперечисленное определяет актуальность проведенного диссертационного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: научно обосновать и разработать мероприятия по повышению выживаемости комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у пациентов с ювенильными артритом.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и структуру гастроинтестинальной непереносимости метотрексата с применением валидированного опросника непереносимости метотрексата (Methotrexate Intolerance Severity Score) и определить место ондансетрона в терапии гастроинтестинальной непереносимости.
2. Установить факторы, влияющие на выживаемость комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритом.
3. Оценить приверженность к терапии у родителей детей с ювенильными артритом и обосновать мероприятия по ее повышению.
4. Оценить безопасность переключения с терапии оригинальным генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб на биосимиляры.
5. Установить выживаемость и приверженность к терапии ГИБП у пациентов, достигших 18-летнего возраста.
6. Разработать мероприятия по повышению выживаемости базисной противоревматической терапии.

Научная новизна

Впервые в РФ был валидирован опросник гастроинтестинальной непереносимости метотрексата (MISS). Впервые проведена комплексная оценка выживаемости терапии метотрексатом и ГИБП (включая выживаемость терапии первой и второй линии) у детей с ювенильными артритом. Установлено, что на выживаемость терапии оказывают влияние такие факторы, как возраст пациента (в т. ч. возраст к дебюту заболевания), вариант артрита,

длительность болезни, применение метотрексата, применение других базисных противоревматических препаратов, вариант стартовой биологической терапии. Впервые проведена оценка приверженности терапии не только родителей детей с ювенильными артритом, но и самих пациентов, достигших 18-летнего возраста. Впервые проведено исследование выживаемости отечественных биосимиляров у детей (на примере ингибитора ФНО-а – адалимумаба), показано, что немедицинское переключение на биосимильяр приводит к ускользанию терапевтического эффекта проводимой терапии. Впервые в России изучены течение и исходы ювенильных артритов, выживаемость терапии у пациентов, достигших совершеннолетия.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного комплексного исследования позволяют достоверно, в условиях реальной клинической практики, оценить частоту гастроинтестинальной непереносимости у больных с ювенильными артритом, которые получают метотрексат, определить показания для применения препаратов, потенциально способных купировать нежелательные эффекты терапии в случае их выявления, а при неэффективности – рассмотреть вопрос об отмене терапии метотрексатом, что косвенно влияет на выживаемость терапии противоревматическими препаратами. Для решения этой проблемы был валидирован и внедрен в клиническую практику опросник по непереносимости метотрексата (MISS), была показана возможность его применения с целью выявления гастроинтестинальных проявлений и оценки эффективности терапии антиэметиками. В целом, полученные данные о структуре ювенильных артритов, данные по частоте назначения ГИБП могут быть использованы при планировании видов и объемов специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи детям с данной патологией, определения механизмов лекарственного обеспечения. Полученные результаты позволяют научно обосновать и разработать мероприятия по повышению выживаемости терапии ГИБП.

Методология и методы исследования

Проведено наблюдательное аналитическое поперечное исследование на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2022 по 2025 гг.

Под нашим наблюдением находился 321 пациент с ювенильным артритом, из которых 233 ребенка (105 мальчиков, 32,7 % и 216 девочек, 67,3%) продолжают наблюдаться в РДКБ, а 88 пациентов (27,4%) достигли 18-летнего возраста.

Проведено клиническое, лабораторное обследование участников исследования. У детей получавших МТ, была проведена оценка гастроинтестинальной непереносимости МТ с помощью валидированной версии опросника MISS. Для оценки приверженности терапии,

родители пациентов с ЮА и пациенты с ЮА, достигшие совершеннолетнего возраста, прошли процедуру анкетирования с помощью опросника комплексной оценки приверженности (КОП-25).

Статистическая обработка данных пациентов проводилась с помощью программы StatTech и STATISTICA, с использованием методов описательной статистики, построением кривых выживаемости терапии МТ и ГИБП с дальнейшей оценкой полученной модели. В случае ненормального распределения проверка корреляций осуществлялась с расчетом коэффициента Спирмена. Для оценки предиктивных исходов количественных признаков применяли анализ ROC-кривых. В качестве модели прогнозирования вероятности изменения статуса терапии ГИБП и МТ, был выполнен анализ Вальда с построением таблиц. Статистическая значимость различий оценивалась при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование адаптированной и валидированной версии опросника гастроинтестинальной непереносимости метотрексата позволяет количественно оценить выраженность и динамику симптомов гастроинтестинальной непереносимости, что способствует своевременной коррекции базисной противоревматической терапии и снижению риска нежелательных явлений.

2. Применение антиэметического препарата ондансетрон эффективно снижает выраженность гастроинтестинальных проявлений метотрексата, таких как тошнота и рвота. Улучшение переносимости метотрексата при приеме ондансетрона повышает выживаемость терапии этим препаратом и оказывает положительное влияние на эффективность комбинированной противоревматической терапии, включая применение ГИБП. На основании полученных данных, разработан алгоритм действий врача-ревматолога при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата.

3. Приверженность к лечению у пациентов с ЮА и их законных представителей является важнейшим параметром, который влияет на выживаемость противоревматической терапии, что находит отражение и в повышении общей эффективности проводимого лечения детей с ЮА. Высокий уровень приверженности способствует улучшению клинических исходов, поддержанию длительной ремиссии и снижению риска прогрессирования заболевания. Данный факт подчеркивает необходимость комплексных мер по образовательной и мотивационной поддержке пациентов и их семей.

4. На выживаемость комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритам, оказывают влияние также такие характеристики, как возраст пациента (в том числе возраст к дебюту заболевания), вариант ЮА, длительность заболевания, применение МТ и других базисных противоревматических

препаратов, вариант ГИБП первой линии, переключение на биосимиляры без предшествующей оценки их эффективности и безопасности в педиатрической практике.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные разделы диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. «Педиатрия», пунктам 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста» и 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения: диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты выполненного диссертационного исследования соответствуют поставленной цели и задачам. В ходе проведения исследования были применены материалы и методы, признанные в мировом детском ревматологическом сообществе. Кроме того, разделы о применении биосимиляров у детей с ЮА, использовании ондансетрона при гастроинтестинальной непереносимости МТ, оценка комплаентности лечению родителей детей и взрослых пациентов с ЮА, в настоящее время являются неизученными в современной литературе.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждена актом проверки первичной документации на основании приказа ректора ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России № 226-а от «19» марта 2026 г. «О создании комиссии по проверке первичной документации Жукова С.С.».

Результаты исследования, приведенные в диссертационной работе, были представлены и доложены на конференциях: IV Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием (Москва, 2022), V Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием (Москва, 2023), VI Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием (Москва, 2024 год), VII Всероссийский Конгресс детских ревматологов с международным участием (III призовое место на конкурсе молодых ученых) (Москва, 2025 г.), XXV Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии» (Санкт-Петербург, 2025 г.), на постерных сессиях The European Paediatric Rheumatology Congress в 2023 и 2024 гг.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и Проблемной комиссии «Особенности детского организма в норме и при патологии» вышеуказанного университета (протокол № 2 от 29.04.2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую работу кардиоревматологического отделения ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница». Основные положения диссертации использованы при проведении образовательного процесса на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выборе основного вектора диссертационного исследования, разработке дизайна диссертационной работы, сборе и обработке полученных материалов. Автором лично был проведен комплексный анализ полученных результатов исследования. Вклад автора заключается в осуществлении всех этапов исследования: от сбора и подготовки материалов для его проведения до представления полученных результатов в научных публикациях и на выступлениях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 1 оригинальная научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, глава результатов исследования, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 3 приложений. Диссертация содержит 41 таблицу и 73 рисунка (5 рисунков в приложениях). Список литературы состоит из 242 научных публикаций, в том числе 59 отечественных и 183 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное диссертационное исследование выполнено в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор

В.Н. Павлов) на кафедре госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой – декан педиатрического факультета, доктор медицинских наук, профессор В.А. Малиевский) в период с 2022 по 2025 гг. Клиническая база кафедры госпитальной педиатрии, где был проведен набор и скрининг пациентов – кардиоревматологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» (главный врач Л.Ю. Семавина).

Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол №8 от 23.10.2025 года.

Выполнено наблюдательное аналитическое поперечное исследование.

Методы сбора данных: информация о пациентах, участвовавших в диссертационном исследовании, была собрана из амбулаторных медицинских карт, электронных карт системы Республиканской медико-информационной аналитической системы (РМИАС), а также из выписных эпикризов пациентов кардиоревматологического отделения ГБУЗ РДКБ.

Объект исследования: 321 пациент с ювенильным артритом, из которых 233 ребенка (105 мальчиков, 32,7 % и 216 девочек, 67,3%) продолжают наблюдаться в РДКБ, а 88 пациентов (27,4%) достигли 18-летнего возраста. При включении в исследование средний возраст пациентов составил 9,0 (4,9-13,4) года. Средний возраст пациентов старше 18 лет был равен 23,4 (21,2-26,6) года.

Предмет исследования – анализ выживаемости базисной синтетической и генно-инженерной биологической терапии, оценка структуры нежелательных гастроинтестинальных нежелательных явлений при приеме МТ, характеристика безопасности и эффективности переключений на биосимиляры адалимумаба, оценка приверженности терапии родителей детей с ЮА и оценка исходов ювенильных артритов у пациентов старше 18 летнего возраста.

Наибольший удельный вес (182 пациента, 56,7%) составили больные с полиартикулярным вариантом ЮА. Системный артрит установлен у 19 пациентов (5,9%). Олигоартикулярный вариант имели 88 пациентов (27,4%), включая персистирующий (персОА) (5 пациентов, 1,6%) и распространившийся (распрОА) (83 пациента, 25,9%) олигоартриты. У 26 пациентов (8,1%) диагностирован артрит, связанный с энтезитом. Псориатический артрит был выявлен только у 6 пациентов (1,9%). У большинства больных до начала противоревматической терапии (196 пациентов, 61,0%) имелись функциональные нарушения, которые не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II). Почти треть пациентов (111 детей, 34,6%) нуждались в посторонней помощи при выполнении обычных повседневных действий (ФК III). Без посторонней помощи (ФК IV) не могли обходиться 9 пациентов (2,8%). Только у 5 пациентов (1,6%) функциональные нарушения отсутствовали.

Все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак,

нимесулид, ибупрофен, мелоксикам) в стандартных дозах. Лишь в 29 случаях (9,0%) с учетом высокой степени активности воспалительного процесса назначались глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон). Подавляющее большинство больных (307/321, 95,6%) в качестве базисного препарата принимали метотрексат. Метотрексат не был назначен в качестве базисного препарата у 14 пациентов (14/321, 4,4%): у 12 пациентов в качестве базисного препарата применялся сульфасалазин (вариантом ЮА явился энтезит-ассоциированный подтип), а у 2 пациентов была инициирована стартовая монотерапия ГИБП в условиях Федерального центра. У 45 детей (14,0%) прием метотрексата сочетался с другими базисными препаратами: циклоспорином А (33 пациентов, 10,3%) и сульфасалазином (12 пациентов, 3,7%). Внутривенный иммуноглобулин назначался 16 пациентам (5,0%) и только при системном варианте ЮА.

Базисная терапия пациентам назначалась достаточно рано: при длительности болезни 4,0 (2,2-10,3) месяца, в среднем в течение 10 дней (1,0-50 дней) с даты верификации диагноза. Длительность терапии метотрексатом составила 5,5 (2,8-10,2) года. Длительность болезни до назначения ГИБП была в среднем 13,0 месяцев (3,9-44,6). Длительность болезни между назначением метотрексата и ГИБП составила 11,9 месяцев (3,1-43,2). В качестве первого ГИБП большинство пациентов (266 детей, 82,9%) получали ингибиторы ФНО- α , в том числе этанерцепт (168 пациентов, 52,3%), инфликсимаб (13 пациентов, 4,0%), адалимумаб (58 пациентов, 18,1%) и голимумаб (27 детей, 8,4%). Абатацепт получали 25 пациентов (7,8%), тоцилизумаб – 14 (4,4%), а ритуксимаб всего 2 пациента (0,7%). В некоторых случаях в качестве первого ГИБП был инициирован ингибитор интерлейкина-17 (секукинумаб) у 10 пациентов (3,1%). Также по 2 пациента получали ингибиторы янус-киназ – тофацитиниб и упатацитиниб (по 0,6% соответственно).

При переключении со стартового на другой ГИБП (77 пациентов, 24,0%) ведущей группой оставались ингибиторы ФНО- α . В том числе на адалимумаб – 31 пациент (40,2%), этанерцепт и голимумаб – по 12 детей (15,6%). В единичных случаях (по 1,3%) назначались инфликсимаб и цертолизумаб-пэгол. Ингибиторы JAK-киназ (препараты тофацитиниб и упатацитиниб) получали по 5 (6,5%) и 2 (2,6%) пациента соответственно. Ингибиторы ИЛ-6 были инициированы у 4 пациентов (5,2%), включая тоцилизумаб и левилимаб (по 2 пациента, 2,6%). Антагонист ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) получали 4 пациента (5,2%), 2 пациента (2,6%) – ингибитор ИЛ-17 (препарат секукинумаб). Анти-В-клеточная терапия была инициирована 1 пациенту (1,3%) уже во взрослой сети. Стоит отметить, что 1 пациент, ввиду сохранения клинико-лабораторной активности заболевания (стойкий рецидив увеита) получал комбинацию двух ГИБП – тоцилизумаб + упатацитиниб.

Клиническое и диагностическое обследование у участников исследования осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными Ассоциацией детских ревматологов и утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, проводилась оценка суставного синдрома, определение уровня функциональной недостаточности (ФН) с помощью валидированной версии специализированного опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Рентгенологические изменения ювенильного артрита (I,II,III,IV стадии) определялись согласно классификации Штейнброккера, в модификации (1949). Для оценки активности заболевания был произведен расчет индекса JADAS-10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Критерии неактивного заболевания оценивались согласно утвержденным критериям по C. Wallace.

Процедура валидации опросника гастроинтестинальной непереносимости метотрексата MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) проводилась согласно международным стандартам, с соблюдением основных принципов валидации.

Для определения приверженности терапии родителей детей с ЮИА использовался опросник КОП-25. Оценка приверженности терапии взрослых пациентов с ЮИА проводилась с помощью анкеты КОП-25 А1.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы StatTech, версия 4.9.4 (разработчик – Общество с ограниченной ответственностью «Статтех», Российская Федерация) и программы STATISTICA, версия 12.0 (корп. StatSoft Inc., разработчик – Соединенные Штаты Америки). В проведенной диссертационной работе размер выборки предварительно не рассчитывался, для описания результатов использовались методы описательной статистики. При качественных и количественных переменных были приведены абсолютные и процентные значения. Числовые данные были исследованы на соотношение нормальному распределению (тест Колмогорова) – если показатель имел нормальное распределение, его описывали с помощью стандартных отклонений и средних значений, а при ненормальном распределении – при помощи медианы (Me) и квартильных значений (Q1-Q3). Качественные показатели были представлены в виде долей и абсолютных чисел, для определения ДИ для долей применялся метод Клоппера – Пирсона. Для сравнения групп использовали W-критерий Бруннера, Z-тест Фишера и тест Манна-Уитни. Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана – Мейера, при построении модели анализа выживаемости терапии, основанной на регрессии Кокса, определялись соотношения рисков (HR) с 95%-ными ДИ, а также оценивалась статистическая значимость влияния каждого независимого предиктора при уровне достоверности $p < 0,05$. Направление связи между корреляциями были охарактеризованы с помощью расчета коэффициента Спирмена. Для оценки предсказываемых предиктивных способностей количественных признаков применяли

анализ ROC-кривых с установлением оптимального порогового значения (точка cut-off) и рассчитывалась площадь под кривой (AUC). Для прогнозирования вероятности продолжения/отмены первого ГИБП был выполнен анализ Вальда с оценкой диагностических коэффициентов различных медико-биологических, социальных и временных факторов. Если сумма полученных диагностических коэффициентов превышала 13 баллов, то с вероятностью 95% можно было предположить, что пациент продолжит лечение первым ГИБП, и наоборот.

Дизайн исследования

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

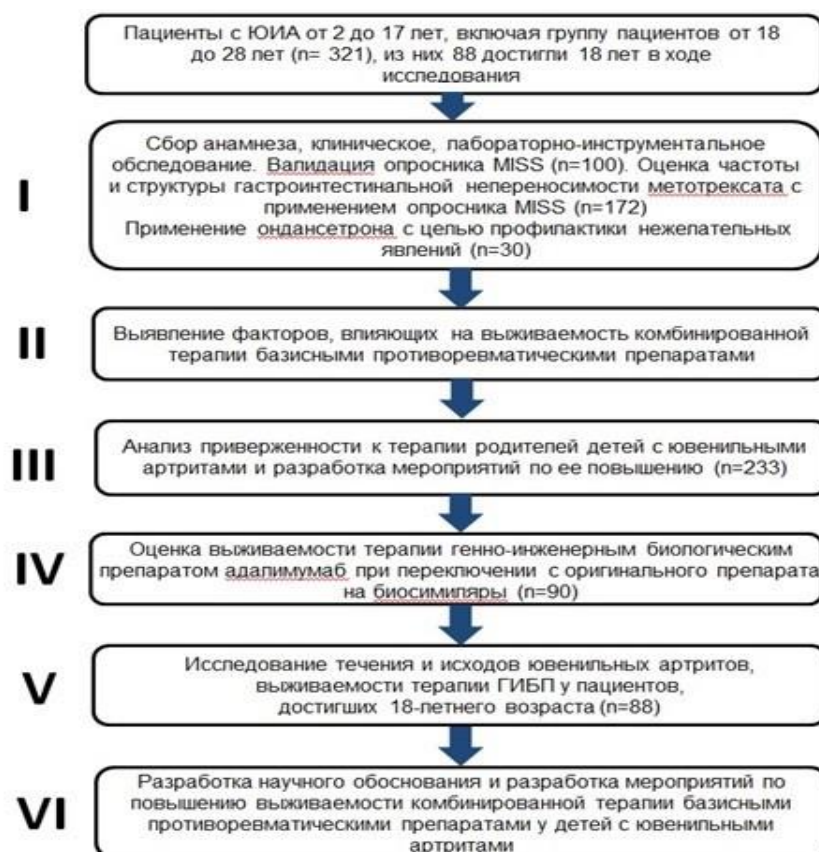


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выживаемость терапии метотрексатом у детей с ЮА

В ходе проведенного анализа 321 пациента, выявлено, что метотрексат является наиболее часто назначаемым базисным противоревматическим препаратом в терапии ЮИА. В ходе анализа выявлено, что медиана выживаемости терапии МТ в группе детей составила 96,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 72,0 – 120,0), у взрослых -180,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 156,0 – 202,0). Статистические различия общей выживаемости терапии МТ, которые были получены, имеют значимость ($p = 0,003$). Выживаемость терапии МТ была дольше у группы взрослых пациентов по сравнению с детьми (риски отмены МТ уменьшались

в группе взрослых пациентов в 2,443 раза). Полученные данные могут быть интерпретированы так: у пациентов, которые достигли 18-летнего возраста, инициация ГИБП проводилась в основном в 2009-2010 гг., когда количество самих ГИБП и, в частности, разрешенных ГИБП в детском возрасте было значительно меньше, чем в настоящее время. Таким образом, это диктовало необходимость более длительного удержания комбинированной терапии (МТ+ГИБП), что также предопределило полученные в ходе настоящего исследования результаты. В ходе работы выявлено, что такие варианты ЮА, как энтезит-ассоциированный и псориатический, являются наиболее благоприятными в контексте сохранения длительной терапии метотрексатом у данных нозологических форм. Напротив, распространившийся олигоартрит является неблагоприятным вариантом ЮА в плане сохранения длительности терапии метотрексатом, связанным с наименее низкой выживаемостью терапии.

Выявлено, что медиана выживаемости терапии МТ в группе показателя 1 (неэффективность) составила 24,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 12,0-204,0), в группе показателя 2 (нежелательные явления) составила 36,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 36,0-48,0), в группе показателя 3 (организационные причины) – 108,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 84,0-156,0), в группе показателя 4 (ремиссия) – 108,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 48,0-156,0). Таким образом, наиболее ранняя отмена терапии МТ наблюдается при оценке неэффективности терапии, затем – при выявлении нежелательных явлений.

Непереносимость метотрексата по данным опросника MISS и применение ондансетрона в качестве опции повышения выживаемости терапии метотрексатом

В ходе исследования нами адаптирован и валидирован опросник гастроинтестинальной непереносимости метотрексата MISS, все шкалы которого имеют результаты α -коэффициента Кронбаха $>0,7$, что является оптимальным уровнем внутренней согласованности опросника, принятого для проведения групповых исследований. Далее нами был проведен опрос 172 пациентов с выявлением гастроинтестинальной непереносимости МТ у 55 (32,0%) пациентов. Далее, была выделена группа пациентов с гастроинтестинальной непереносимостью МТ ($n=30$), которой был назначен препарат ондансетрон с антиэметической целью. При приеме данного препарата отмечался приемлемый эффект примерно у половины пациентов (14/30, 46,6%) в виде улучшения состояния при выявлении гастроинтестинальной непереносимости, особенно в случае тошноты при мысли и после приема метотрексата, при рвоте после приема метотрексата, и, соответственно, в потенциальной способности препарата пролонгировать терапию метотрексатом.

Следующим этапом работы была разработка персонализированного алгоритма действий врача-ревматолога при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата у детей с ЮА, который представлен на Рисунке 2.

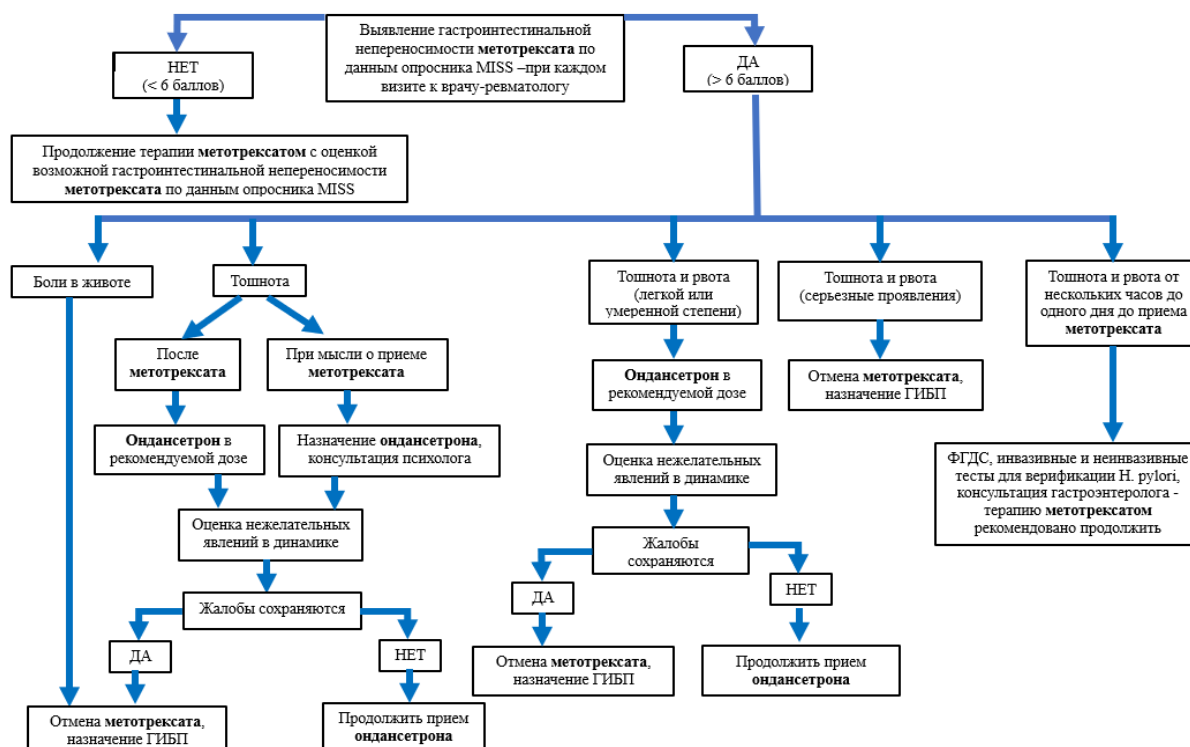


Рисунок 2 – Практический алгоритм для врача-ревматолога

Результаты применения первого ГИБП у детей с ЮИА

В среднем, длительность терапии первым ГИБП составила 38,2 (22,8-75,0) месяца. При этом длительность терапии у пациентов, которые продолжали терапию первым препаратом при включении в исследование, составляла 40,1 (24,8-90,7) месяц, а в случае отмены препарата – 31,9 (11,7-58,8) месяцев. Статус неактивного заболевания был зафиксирован у чуть более половины пациентов, а минимальная активность заболевания сохранялась у трети исследуемых. Лишь у единичных пациентов (5,9%) отсутствовал клинический эффект от лечения первым ГИБП, что является достаточно обнадеживающим результатом. Практически у половины пациентов (54/103 человека, 52,4%) ведущей причиной отмены терапии явилась неэффективность. С организационными проблемами, ставшими причиной отмены, столкнулась четверть пациентов (22 пациента, 21,4%). Отмена препарата вследствие достижения безмедикаментозной ремиссии на фоне приема стартового ГИБП была проведена у 21 пациента (20,4%). Нежелательные явления при приеме первого ГИБП стали причиной отмены у 6 человек (5,8%). Стоит отметить, что длительность перерыва между отменой стартового ГИБП и инициацией последующего ГИБП составляла всего $1,1 \pm (0,2-6,0)$ месяца;

В ходе исследования выявлено, что при приеме этанерцепта, который получало большинство пациентов в качестве стартового ГИБП, медиана выживаемости терапии составила 165,8 месяцев, в отличие от адалимумаба, где медиана составила лишь 80,8 месяцев, то есть почти в 2 раза меньше. Согласно полученным данным, зафиксировано малое количество пациентов, получающих ритуксимаб и инфликсимаб, которые прекратили терапию данными ГИБП в течение первого года лечения, что связано с режимом введения указанных препаратов. В сравнении с другими ГИБП, лучшее удержание на терапии зафиксировано у этанерцепта, адалимумаба, тоцилизумаба и абатацепта.

При анализе данных получено, что выживаемость терапии стартовым ГИБП выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (МТ+ГИБП), где медиана выживаемости терапии составила 165,9 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 124,40-187,60), в отличие от группы пациентов, где МТ был отменен (медиана составила 56,4 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 47,90-97,30)). Различия общей выживаемости были статистически значимы ($p = 0,002$). Данные результаты представлены на Рисунке 3.

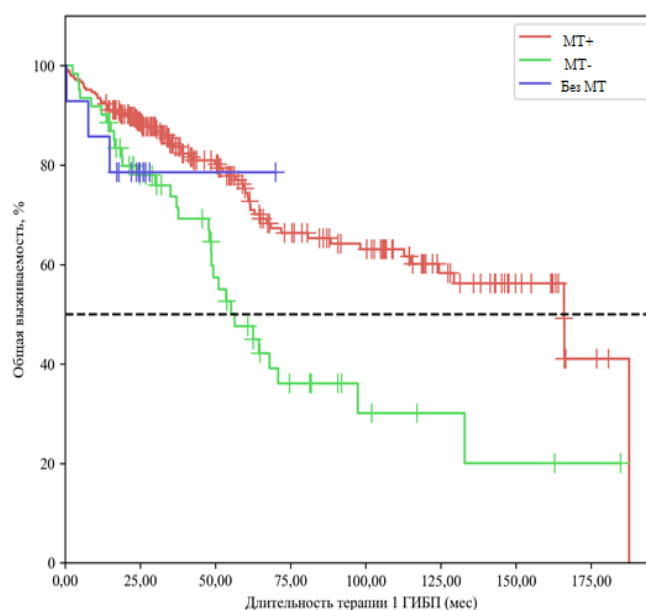


Рисунок 3 – Кривая общей выживаемости в зависимости от статуса терапии метотрексатом

При оценке статуса комбинированной терапии МТ+ГИБП, риски отмены стартового ГИБП увеличивались при наличии отмены метотрексата в 2,237 раза. В случае отмены стартового ГИБП медиана выживаемости терапии в группе пациентов, достигших ремиссии, составила 59,4 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 48,60-97,30). Медиана выживаемости терапии у пациентов с неэффективностью терапии первым ГИБП составила 25,3 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 15,10-35,00), в группе пациентов с нежелательными явлениями от проводимой терапии ГИБП составила 6,2 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 0,50-49,80),

что говорит об относительно раннем переключении на другой ГИБП при выявлении нежелательных явлений;

В ходе проведения корреляционного анализа выявлено, что при увеличении длительности терапии метотрексатом на 1 год следует ожидать увеличение длительности терапии стартовым ГИБП на 0,859 года (~10,3 месяца) ($p=0,436$), что говорит о возможной пролонгации выживаемости терапии у пациентов стартовым ГИБП. Пороговое значение длительности терапии стартового ГИБП в точке cut-off составило 28,3 месяца, чаще всего в группе где МТ не назначался. Длительность терапии первым ГИБП прогнозировалась при значении ниже полученного порогового значения (чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 92,9% и 67,5%). Продолжительность терапии стартовым ГИБП не является статистически значимым фактором отмены МТ в группах, где была зарегистрирована неэффективность при приеме МТ или ремиссия на фоне лечения МТ ($AUC = 0,833$; 95% ДИ: 0,528-1,000, $p = 0,083$). Пороговое значение длительности терапии первым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 91,9 месяцев. Ремиссия предсказывалась при значении продолжительности терапии стартовым ГИБП ниже полученного порогового значения (чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 91,7% и 66,7%). Также были выявлены пороговые значения, ниже величин которых прогнозировался непереносимый эффект терапии (пороговое значение длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 50,3 месяцев, $Se=89,5\%$, $Sp=69,1\%$), минимальный эффект терапии (48,6 месяцев, $Se=74,9\%$, $Sp=70,7\%$), неэффективность терапии (37,7 месяцев, $Se=67,3\%$, $Sp=85,7\%$), ремиссия (30,3 месяцев, $Se=95,2\%$, $Sp=80,0\%$).

С помощью проведенного анализа Вальда было выявлено, что как для возможного продолжения / отмены терапии стартовым ГИБП, так и для оценки возможного эффекта терапии ГИБП в виде достижения неактивного заболевания / непереносимого эффекта терапии, играют роль временные, социальные и медико-биологические факторы, например, возраст (младший школьный – с 7 до 11 лет и старше 18 лет), наличие персистирующего олигоартрита, длительность болезни, статус терапии метотрексатом, сроки отмены метотрексата, прием других БПРП.

Результаты применения второго ГИБП у детей с ЮИА

В среднем, длительность терапии вторым ГИБП составила 2,8 (1,6-5,1) года, что меньше по сравнению с длительностью терапии стартовым ГИБП. Это является частым проявлением вторичной резистентности у «био-ненаивных» пациентов. При оценке эффективности терапии вторым ГИБП у половины пациентов было достигнуто полное устранение всех проявлений заболевания, у 40,3% пациентов сохранялась минимальная активность. Эффект терапии вторым ГИБП считался непереносимым лишь у 7 пациентов (9,1%). Таким образом, терапия вторым

ГИБП была отменена у трети пациентов, где основной причиной была неэффективность у 45,8% пациентов. При оценке выживаемости терапии вторым ГИБП риски отмены терапии значительно уменьшались при назначении этанерцепта в 101,8 раза, адалимумаба – в 44,9 раза, абатацепта – в 47,4 раза, при назначении тоцилизумаба – в 32,2 раза.

При анализе выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от варианта артрита, в группе пациентов с персистирующим олигоартритом зафиксирована самая длительная медиана выживаемости терапии – 117,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 117,70-117,70). Это говорит о наиболее прогностически «благоприятной» группе в плане высокой выживаемости терапии вторым ГИБП, в отличие от группы пациентов с распрОА, где медиана выживаемости терапии составила всего 18,5 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 1,00-79,80). В данной группе значительно ниже медиана выживаемости терапии среди остальных вариантов ювенильного артрита, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у пациентов с таким вариантом артрита, получавших терапию вторым ГИБП.

В ходе анализа выживаемости терапии вторым ГИБП выявлено, что выживаемость терапии также выше в группе пациентов, которые получали комбинированную терапию (МТ+ГИБП). Здесь медиана выживаемости терапии составила 117,7 месяцев от начала наблюдения, в отличие от группы пациентов, где метотрексат был отменен (медиана выживаемости терапии равна 102,1 месяцу от начала наблюдения). Данные результаты свидетельствуют о необходимости сохранения терапии МТ при инициации ГИБП второй линии.

В случае прекращения приема второго ГИБП в группе пациентов, достигших ремиссии, медиана выживаемости терапии составила 88,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 40,70-102,10). В данной группе самая высокая выживаемость терапии вторым ГИБП, что говорит о благоприятном прогнозе при достижении стадии неактивного заболевания. Медиана выживаемости терапии в группе пациентов, у которых отмена терапии произошла из-за организационных причин, составила 45,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 1,00-86,40). Однако в данной группе отмечены достаточно вариабельные данные о выживаемости терапии, так как, в группе есть пациенты с длительным периодом терапии вторым ГИБП. В ходе анализа также выявлено, что медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов с неэффективностью терапии составила 16,9 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 4,30-22,90), что примерно в 2 раза меньше по сравнению с результатами по ГИБП первого ряда в данной группе (25,3 месяцев (95% ДИ: 15,10-35,00)). Это позволяет сделать вывод о более ранней отмене ГИБП при выявлении неэффективности. Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов с НЯ составила 3,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 3,00-3,00), что примерно в 2 раза меньше по сравнению с данными по стартовому ГИБП в аналогичной группе

(6,2 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 0,50-49,80)). Это говорит о более быстром наступлении данного эффекта при переключении на препараты второй линии. При оценке эффекта лечения вторым ГИБП риски отмены второго ГИБП увеличивались при наличии непереносимого эффекта у пациентов в 10,943 раза ($p < 0,001$).

Безопасность переключения с терапии оригинальным генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб на биосимиляры

Согласно результатам проведенного исследования применения биосимиляров адалимумаба у 90 пациентов, сохранение статуса неактивного заболевания отмечено лишь у половины пациентов, минимальной активности болезни – у трети пациентов, что демонстрирует меньшую эффективность терапии по сравнению с оригинальным препаратом (статус неактивного заболевания зафиксирован у 75 человек (75/90, 83,3%), лишь у 15 человек (15/90, 16,6%) сохранялась минимальная активность болезни). Стоит также отметить, что нежелательные явления были причиной отмены неоригинального препарата у 6,7% пациентов. Причиной отмены в основном явилось обострение заболевания, преимущественно в виде активного артрита, и у 12,2% пациентов терапия биосимилярами была отменена. Таким образом, наличие немедицинских показаний к переключению на биосимиляры адалимумаба приводит к ускользанию полного терапевтического эффекта применяемого ГИБП, что потенциально может привести к снижению выживаемости терапии и ее дальнейшей отмене.

Приверженность к лечению родителей детей с ювенильными артритам

Проведенное исследование с применением опросника КОП-25, выявило достаточно высокий уровень приверженности родителей лечению – 202 родителя (202/233, 86,7%). Недостаточно приверженными и, соответственно, находящимися в группе риска по развитию неприверженности оказались 20 человек (20/233, 8,6%), 11 родителей пациентов с ЮИА (11/233, 4,7%) являются неприверженными лечению. Общая оценка приверженности к лекарственной терапии составила 82,0%, к медицинскому сопровождению – 81,0%, к изменению образа жизни – 80,0%. Такая высокая компетентность, несомненно, связана с вовлеченностью родителей и семьи в процесс лечения детей с ЮА. Больше половины опрошенных используют различные напоминания и инструкции для соблюдения режима дозирования, при этом четверть опрошенных (58/233, 24,9%) считают, что использование специального приложения для смартфона помогло бы ребенку в соблюдении режима приема лекарственных препаратов, что говорит о высокой востребованности такого программного обеспечения у пациентов.

Самыми эффективными мерами, направленными на повышение приверженности пациентов лечению, по мнению респондентов, явились образовательные мероприятия (включая

школы здоровья пациентов с ЮА), направленные на повышение информированности пациентов и их семей о заболевании, методах его лечения, профилактических мероприятиях и повышение доступности медицинской помощи.

Исходы ювенильных артритов и приверженность к терапии пациентов во взрослом возрасте

Согласно полученным данным, на фоне терапии ЮА у большинства пациентов, достигших 18-летнего возраста (55/88, 62,5%), не было никаких функциональных нарушений, у 10 пациентов (10/88, 11,4%) были сохранены возможности самообслуживания, однако присутствовали ограничения в занятиях как профессиональной, так и непрофессиональной деятельностью. Лишь у 7 взрослых пациентов (7/88, 7,9%) осталась потребность в посторонней помощи. Во взрослом возрасте МТ продолжает получать большинство пациентов, которым диагноз ЮА был поставлен в детстве. Отмена метотрексата была проведена лишь у 11 человек (11/88, 12,5%) взрослым ревматологом после достижения совершеннолетия. Причинами отмены метотрексата были в основном наступление ремиссии – 7 пациентов (7/11, 63,6%), у 4 пациентов (4/11, 36,4%) отказ от приема метотрексата был самовольным. Полученные результаты демонстрируют высокую выживаемость терапии метотрексатом, что также может свидетельствовать о высоком уровне приверженности к терапии.

При анализе выживаемости терапии, первый ГИБП, назначенный еще до совершеннолетия, продолжает получать 41 пациент (41/88, 47,0%). Достижение стадии неактивного заболевания и дальнейшая отмена ГИБП были достигнуты уже во взрослой сети у 21 пациента (21/88, 23,9%). Однако после достижения 18-летнего возраста по причине неэффективности терапии были проведены переключения на второй и последующие ГИБП у 16 пациентов (16/88, 18,2%). Отметим, что по достижении совершеннолетнего возраста у 10 пациентов (10/88, 11,4%) была проведена отмена ГИБП из-за организационных причин. Согласно полученным результатам, в группе пациентов, получавших комбинированную противоревматическую терапию (МТ+ГИБП), показатель выживаемости терапии был выше, чем в группе пациентов, получавших монотерапию ГИБП. Данные результаты также совпадают и в группе пациентов, не достигших 18-летнего возраста. В ходе анализа выявлено, что взрослые пациенты, в основном, являлись студентами высшего/специального учебного заведения, в основном проживали с родителями и оценивали уровень своего дохода как средний, что соотносится с современными общероссийскими трендами в обществе.

По достижении совершеннолетнего возраста у 10 пациентов (10/88, 11,4%) была проведена отмена ГИБП из-за организационных причин. 67 пациентов продолжают терапию ГИБП, инициированную в детской или взрослой ревматологической сети. Однако инвалидность после достижения 18-летнего возраста имеется лишь у 47 пациентов (47/88, 53,4%), что диктует

необходимость более тщательной проверки медицинской документации и объективной оценки стойких нарушений жизнедеятельности для продления инвалидности при прохождении экспертизы в бюро медико-социальной службы.

Согласно полученным данным при анализе ответов пациентов на вопросы опросника КОП-25 А1, выявлено, что приверженными лечению являются 56 пациентов (56/88, 63,7%), недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности – 17 человек (17/88, 19,3%). 15 взрослых пациентов с анамнезом ЮА (15/88, 17,0%) являются неприверженными лечению. Данные результаты приверженности терапии можно интерпретировать как среднюю приверженность: медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут. Выявлено, что во взрослом возрасте приверженность терапии снижается по сравнению с приверженностью терапии в детстве, причем полученные различия имеют статистически значимый характер ($p < 0,05$);

ВЫВОДЫ

1. Адаптация и валидация опросника гастроинтестинальной непереносимости метотрексата MISS, проведенная в соответствии с общепринятыми требованиями к валидации опросников, соответствует оптимальному уровню внутреннего постоянства опросника и свидетельствует о возможности его использования в клинической практике. Непереносимость метотрексата, устанавливаемая по сумме баллов (6 и более), включая поведенческие реакции, выявлена у 55 (32,0%) пациентов. По данным анкетирования пациентов с ЮИА, наиболее частыми проявлениями гастроинтестинальной непереносимости метотрексата являлись тошнота как после введения метотрексата, так и при мысли о нем (соответственно 59,9% и 30,1%). Боли в животе после введения препарата были выявлены у 30,2%, а при мысли о нем – у 19,2% пациентов. Применение ондансетрона у детей с гастроинтестинальной непереносимостью метотрексата позволило купировать тошноту после приема метотрексата у 30,0% пациентов, рвоту после приема метотрексата – у 20,0% пациентов по сравнению с исходным уровнем, что дало возможность продолжить терапию метотрексатом примерно у половины пациентов (46,6%) с выявленной гастроинтестинальной непереносимостью. На основании полученных данных разработан алгоритм действий врача-ревматолога при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата.

2. На выживаемость комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритам влияют такие факторы, как возраст пациента (в том числе возраст к дебюту заболевания) ($ДК=2$), вариант артрита ($ДК=-5$ для распространенного олигоартрита, $ДК=3$ для персистирующего олигоартрита), длительность болезни ($ДК=2$ для первого года болезни, $ДК=-10$ для третьего года болезни), уровень приверженности к терапии пациентов и их законных представителей, статус применения

метотрексата (продолжение/отмена), применение других базисных противоревматических препаратов, вариант стартовой биологической терапии, применение биосимиляров (в частности, биосимиляров адалимумаба).

3. По данным опросника КОП-25 МН1, выявлен высокий уровень приверженности терапии у пациентов с ЮА (86,7%). Эффективными мерами, направленными на повышение приверженности пациентов лечению, по мнению респондентов, являются: использование специального приложения для смартфона о режиме приема лекарственных препаратов, образовательные мероприятия (включая школы здоровья), направленные на повышение информированности пациентов и их семей о заболевании, методах его лечения, профилактических мероприятиях, и повышение доступности медицинской помощи.

4. Переключение с оригинального препарата адалимумаба на биосимиляры по немедицинским показаниям снижает достижение неактивной стадии заболевания, что отражается на выживаемости терапии ГИБП. В ходе применения биосимиляров адалимумаба прекращение терапии отмечено у 18,9% пациентов из-за обострения заболевания, причем нежелательные явления явились причиной отмены биосимиляров у 6,7% пациентов. Тем не менее, применение биосимиляров адалимумаба сохраняет статус неактивного заболевания практически у половины пациентов (46,7%), минимальной активности болезни – у трети пациентов (31,1%).

5. В группе взрослых пациентов отмечена высокая выживаемость терапии метотрексатом. Кроме того, в группе, где пациент получал комбинированную противоревматическую терапию (МТ+ГИБП), показатель выживаемости терапии был выше, чем в группе пациентов, получавших только монотерапию ГИБП – данные результаты совпадают у группы пациентов, не достигших 18-летнего возраста. Согласно полученным данным при анализе ответов пациентов на вопросы опросника КОП-25 А1, выявлено, что приверженными лечению являются 56 пациентов (56/88, 63,7%), недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности – 17 человек (17/88, 19,3%). 15 взрослых пациентов с анамнезом ЮА (15/88, 17,0%) являются неприверженными лечению. Данные результаты приверженности терапии можно интерпретировать как среднюю приверженность, также выявлено, что во взрослом возрасте приверженность терапии снижается по сравнению с приверженностью терапии в детстве.

6. Для повышения выживаемости базисной противоревматической терапии у детей с ювенильными артритами, необходимо: проводить оценку гастроинтестинальной непереносимости терапии МТ с помощью опросника непереносимости МТ в рутинной практике для раннего выявления непереносимости и своевременной модификации терапии, в том числе, инициации ГИБП; в целях повышения выживаемости комбинированной терапии

МТ+ ГИБП рекомендовано применение ондансетрона с целью сохранения терапии МТ в соответствии с разработанным алгоритмом; рекомендовано не допускать немедицинских переключений на биосимиляры адалимумаба, так как это ведет к ускользанию терапевтического эффекта и снижению выживаемости терапии ГИБП; рекомендовано поддерживать сохранение комбинированной противоревматической терапии (МТ+ГИБП) у пациентов с ювенильным артритом, достигших 18-летнего возраста, для сохранения стадии неактивной болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать валидированную версию опросника MISS в работе врача-ревматолога при диспансерном наблюдении пациентов с ювенильным артритом, как инструмент раннего выявления и мониторинга эффективности терапии гастроинтестинальных нежелательных явлений у пациентов, получающих метотрексат в сочетании с персонализированным алгоритмом действий при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата. В ходе терапии метотрексатом учитывать наличие у пациента сопутствующей гастроинтестинальной патологии, а также факт приема НПВС как факторы, усиливающие симптомы гастроинтестинальной непереносимости метотрексата.

2. У пациентов с ювенильным артритом, с непереносимостью метотрексата, набравших сумму 6 и более баллов по шкалам валидированного опросника MISS, с преобладающими жалобами на боли в животе либо тошноту и рвоту с серьезными проявлениями, рекомендована отмена терапии метотрексатом с последующей инициацией ГИБП. У пациентов с гастроинтестинальной непереносимостью МТ с такими проявлениями как тошнота и рвота легкой или умеренной степени необходимо рассмотреть опцию использования ондансетрона, в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, для купирования НЯ, с дальнейшей оценкой симптомов гастроинтестинальной непереносимости в динамике. В случае тошноты и рвоты от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата, необходимо дообследование для исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта: проведение ФГДС, инвазивных и неинвазивных тестов для верификации инфекции, вызываемой *H. pylori*, проведение консультации врача-гастроэнтеролога. В данном случае, терапию метотрексатом рекомендовано продолжить.

3. С целью повышения приверженности к терапии и, как следствие, выживаемости комбинированной противоревматической терапии рекомендуется внедрять в рутинную работу программные девайсы (например, приложения для смартфона) для напоминания о режиме приема назначенных препаратов; проведение образовательных мероприятий (школы для пациентов с ювенильным артритом), направленных на повышение информированности пациентов и их семей о заболевании, методах его лечения с фокусом на доказанную

безопасность и эффективность терапии МТ и ГИБП; участие в комплексном обследовании ребенка педагога, клинического психолога с проведением психологических тестов, а при необходимости - методов психокоррекции в ходе терапии основного заболевания у пациентов с ЮА.

4. Для прогнозирования возможного продолжения/отмены терапии, статуса неактивного заболевания/неприемлемого эффекта терапии первым ГИБП у детей рекомендовано применение в рутинной практике врача-ревматолога прогностических таблиц Вальда.

5. Избегать переключения по немедицинским показаниям у пациентов с ювенильным артритом, с оригинального препарата адалимумаб на биосимиляры, так как это может снизить достижение неактивной стадии болезни и увеличить риск обострений заболевания. Проводить тщательный мониторинг состояния пациентов при применении биосимиляров, отслеживая нежелательные явления и эффективность.

6. Поддерживать сохранение комбинированной противоревматической терапии (МТ+ГИБП) у пациентов с ювенильным артритом, достигших 18-летнего возраста, для сохранения стадии неактивной болезни. Вести регулярный комплексный мониторинг функционального состояния пациентов с акцентом на необходимость социальной поддержки, в том числе при объективной оценке стойких нарушений жизнедеятельности и проверке медицинской документации при оформлении/продлении статуса инвалидности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение канакинумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита с непереносимостью тоцилизумаба (клинический случай) / В.А. Малиевский, **С.С. Жуков**, Е.П. Первушина, А.Ж. Нуриахметова, Л.Р. Нургалиева, Е.Д. Шакирьянова, А.А. Хасанова // **Практическая медицина**. – 2019. – Т. 17. – № 5. – С. 228-230.

2. Адаптация и валидация шкалы непереносимости метотрексата MISS у детей с ювенильным идиопатическим артритом: одномоментное поперечное исследование / **С. С. Жуков**, В. А. Малиевский, А. С. Леонова // **Вопросы практической педиатрии**. – 2022. – Т. 17. – № 6. – С. 25-30. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-6-25-30 [Scopus].

3. Zhukov, S. Adaptation and validation of the methotrexate intolerance scale (Miss-Methotrexate Intolerance Severity Score) in children with juvenile idiopathic arthritis / S. Zhukov, V.A. Malievsky // *Pediatric Rheumatology*. – 2022. – Suppl.2. – P085

4. **Жуков, С. С.** Непереносимость метотрексата у детей с ювенильным идиопатическим артритом по данным опросника MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score): одномоментное

исследование / С. С. Жуков, В. А. Малиевский // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2023. – Т. 102. – № 5. – С. 53-58. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-53-58.

5. Анализ приверженности лечению пациентов с юношеским артритом / А. А. Федотова, Г. Я. Ибрагимова, С. С. Жуков, В.А. Малиевский, К.Ж. Сатыбалдиев // **Вопросы практической педиатрии.** – 2024. – Т. 19. – № 4. – С. 38-46. – DOI 10.20953/1817-7646-2024-4-38-46 [Scopus].

6. Zhukov, S. Analysis of treatment adherence in patients with juvenile arthritis / S. Zhukov, V.A. Malievsky // *Pediatric Rheumatology.* – 2024. – Vol.22 – Suppl.2. – Art. PReS24 -ABS -1336

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АДЛ – адалимумаб

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГОЛ – голимумаб

МТ – метотрексат

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

персОА – персистирующий олигоартрит

распрОА – распространившийся олигоартрит

РМИАС – Республиканская медико-информационная аналитическая система

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФК – функциональный класс

Этц – этанерцепт

ЮА – ювенильный артрит

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

AUC – Area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)

CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire (анкета для оценки состояния здоровья ребенка)

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

JADAS-10 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score (счет по 10 суставам)

MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score (шкала оценки тяжести непереносимости метотрексата)