

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Жуков Семен Сергеевич

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Малиевский Виктор Артурович

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Ювенильный идиопатический артрит: дефиниция, эпидемиология, исходы заболевания.....	14
1.2. Место метотрексата и современные подходы к терапии ювенильных артритов.....	15
1.3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении детей с ювенильными идиопатическими артритами – эффективность и выживаемость терапии	17
1.4. Применение биосимиляров у детей с ювенильными артритами	23
1.5. Приверженность противореvmатической терапии у родителей детей и взрослых пациентов с ювенильными артритами.....	26
1.6. Течение и исходы ювенильных артритов, выживаемость терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов, достигших 18-летнего возраста	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Критерии включения:	32
2.2. Критерии невключения:	33
2.3. Критерии исключения:	33
2.4. Медико-демографическая характеристика пациентов с ювенильными артритами, получающих терапию базисными и генно-инженерными биологическими препаратами	33
2.5. Показатели, анализируемые в исследовании	40
2.6. Источники данных	41
2.7. Этическая экспертиза	41
2.8. Методы статистического анализа полученных данных.....	41
2.9. Дизайн исследования.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3.1. Место метотрексата в терапии ювенильного идиопатического артрита	44
3.1.1. Характеристика пациентов, получавших метотрексат	44
3.1.2. Выживаемость терапии метотрексатом у детей и пациентов, достигших 18-летнего возраста.....	45

3.1.3. Непереносимость метотрексата по данным адаптированного и валидированного опросника Methotrexate Intolerance Severity Score	50
3.1.4. Применение ондансетрона в качестве опции повышения выживаемости терапии метотрексатом	54
3.2. Результаты применения первого генно-инженерного биологического препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом.....	61
3.2.1. Краткая характеристика пациентов, получавших стартовый генно-инженерный биологический препарат.....	61
3.2.2. Оценка выживаемости терапии стартовым генно-инженерным биологическим препаратом у детей с ювенильными артритами	62
3.2.3. Корреляционный анализ в группе стартового генно-инженерного биологического препарата	73
3.2.4. Применение ROC-анализа с целью оценки зависимостей между результатами терапии стартовым генно-инженерным биологическим препаратом и другими причинными факторами	75
3.2.5. Прогнозирование возможных исходов терапии первым генно-инженерным биологическим препаратом	90
3.3. Результаты применения второго генно-инженерного биологического препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом.....	95
3.3.1. Краткая характеристика данных пациентов, получавших второй генно-инженерный биологический препарат.....	95
3.3.2. Оценка выживаемости терапии вторым генно-инженерным биологическим препаратом у детей с ювенильными артритами	97
3.4. Безопасность переключения с терапии оригинальным генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб на биосимиляры	108
3.5. Приверженность к лечению родителей детей с ювенильными артритами.....	115
3.6. Исходы ювенильных артритов во взрослом возрасте	123
3.6.1. Медико-демографическая характеристика взрослых пациентов с ювенильным идиопатическим артритом	123
3.6.2. Выживаемость терапии у взрослых пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.....	126

3.6.3. Приверженность к лечению и исходы ювенильных артритов во взрослом возрасте	134
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	185
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	186
ПРИЛОЖЕНИЕ В	189

ВВЕДЕНИЕ

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 полутора месяцев при исключении других нозологий [60, 137].

По данным зарубежных обзоров, распространенность ювенильных артритов в мире колеблется в пределах 15,7-60,5 на 100 000 детей, а по последним данным показатель распространенности составляет 70,2 на 100 000 детей [124, 144]. В соответствии с международными и отечественными руководствами по терапии детей с данным заболеванием, рекомендуется раннее применение базисных противоревматических средств, прежде всего метотрексата [21, 79, 81, 154, 213, 235]. Метотрексат (МТ) получил широкое применение для лечения ЮИА и в полной мере отвечает основным принципам программы «Тreat to target» («Лечение до достижения цели») [62, 114, 240]. Согласно исследованиям зарубежных и российских ученых, использование МТ способствует уменьшению активности болезни и достижению ремиссии более чем у половины пациентов [61, 189]. Тем не менее, у трети пациентов сохраняются повторные обострения суставного синдрома, что в итоге приводит к отмене МТ, а у половины пациентов фиксируются побочные эффекты от данной терапии, что ведет к отмене МТ [79, 130, 160, 236].

Препарату свойственны некоторые нежелательные эффекты, риск возникновения которых нарастает пропорционально длительности приёма препарата, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта, преимущественно метотрексат-индуцированная тошнота (частота которой колеблется в широких пределах – от 20 до 70% по данным международных исследований) [25, 34, 42, 135, 136, 155, 187, 212, 224]. В 2011 году группа нидерландских исследователей создала опросник MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) в качестве инструмента оценки гастроинтестинальной непереносимости метотрексата, зарекомендовавший себя как эффективная опция в клинической практике [128]. Однако опыта применения данного опросника в России нет.

В последние годы большое внимание уделяется такому важному вопросу, как выживаемость противоревматической терапии [113, 168]. Этот показатель определяется как временной промежуток от начала терапии до ее завершения по различным причинам, включая замену препарата. Он представляет собой комплексную характеристику эффективности, переносимости и общей приемлемости лекарственного средства с точки зрения врача и пациента [94]. Однако выживаемость терапии первыми и последующими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у детей с ювенильными артритом в Российской Федерации остается практически неизученным разделом в детской ревматологии.

В последние годы в арсенал детского ревматолога стали внедряться биосимиляры (лекарственные препараты, подобные зарегистрированным биологическим лекарственным препаратам, активное вещество которых сходно с активным веществом биологических эталонных препаратов) в качестве альтернативы оригинальному ГИБП [115]. Опубликовано небольшое количество работ зарубежных исследователей, посвященных применению биосимиляров адалимумаба для лечения детей с юношеским артритом [78, 86, 108, 171, 208, 220], где показана их достаточно высокая выживаемость и клиническая эффективность (при медицинском переключении с оригинального препарата на биосимиляры) в виде удержания эффекта оригинального ГИБП при снижении затрат на покупку оригинального препарата, но в тоже время отсутствуют данные о выживаемости терапии биосимилярами при немедицинском переключении, а также отечественные работы о безопасности и выживаемости терапии биосимилярами (в частности, адалимумаба) в терапии ювенильных артритов.

По мнению ряда авторов, важным фактором, влияющим на выживаемость терапии противоревматическими препаратами, является приверженность пациентов к терапии. В настоящее время опубликованы единичные работы о приверженности к терапии родителей пациентов и взрослых пациентов с диагнозом ювенильного артрита, что также представляет научный и практический интерес к данной проблеме [69, 167, 241].

Стоит отметить, что имеющиеся различия в структуре ювенильных артритов, применяемых подходах к терапии, организации медицинской помощи при переходе из детской во взрослую ревматологическую сеть, уровня приверженности к терапии

родителей пациентов и самих пациентов с ювенильными артритами существенно влияют на исход и течение заболевания.

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 отсутствуют отечественные работы, посвященные 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 до конца неисследованными, как и факторы, которые влияют на данный показатель. Отсутствуют работы, посвященные оценке приверженности терапии родителей пациентов с ювенильными артритами 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 артритами.

Все вышеперечисленное определяет актуальность приведенного 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 артритами.

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 артритами.

3. Оценить приверженность к терапии у родителей детей с ювенильными артритами и обосновать мероприятия по ее повышению.

4. Оценить безопасность переключения с терапии оригинальным генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб на биосимиляры.

5. Установить течение и исходы ювенильных артритов, 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 артритами. 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 артритами, 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 биосимиляр 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 артритами, 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 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 для практического применения 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.

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» вышеназванного университета (протокол № 2 от 29.04.2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую работу кардиоревматологического отделения ГБУЗ РДКБ. 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).

Структура и объем 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 78 рисунков. Список литературы состоит из 242 научных публикаций, в том числе 59 отечественных и 183 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ювенильный идиопатический артрит: дефиниция, эпидемиология, исходы заболевания

Определение

В соответствии с классификацией и номенклатурой ЮИА (Эдмонтон, 2001), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неизвестной этиологии, который возникает у детей в возрасте до 16 лет с длительностью не менее шести недель [60, 137].

Эпидемиология

ЮИА является наиболее частым хроническим ревматическим заболеванием у детей [137]. На территории Российской Федерации средняя распространенность ювенильного артрита (ЮА) у детей до 18 лет составляет примерно 62,2 случая на 100 000 населения, а первичная заболеваемость – около 16,2 случаев на 100 000 детей [23]. В различных регионах показатели распространенности колеблются в широких пределах: от 28,1 до 85,0 на 100 000 детского населения [23, 24, 36, 43, 44]. Данные общемировой распространенности заболевания находятся в диапазоне 15,7-60,5 на 100 000 детей. По данным литературного обзора, данный показатель составил 70,2 на 100 000 детей [124, 144].

Исходы заболевания

У большинства больных заболевание характеризуется прогрессирующим течением, что приводит к развитию суставных и экстраартикулярных осложнений, высокому уровню инвалидизации и снижению качества жизни детей [36, 73]. Стоит также отметить, что у пациентов с ЮА отмечены более выраженные влияния заболевания на повседневную жизнь, ментальное здоровье ребенка и его семьи по сравнению с детьми без ювенильного артрита [99]. Кроме того, начало заболевания в детском возрасте может существенно сказаться на формировании личностных качеств ребенка из-за выраженного психоэмоционального компонента и социально-психологической дезадаптации вследствие течения хронического заболевания [36].

1.2. Место метотрексата и современные подходы к терапии ювенильных артритов

В соответствии с основной концепцией терапии ЮА – «*treat-to-target*» – ведущей целью лечения является достижение ремиссии заболевания [231]. В настоящее время существует весомое количество международных и отечественных протоколов терапии детей с ЮА [21, 83, 141, 142, 160, 170, 178, 240].

В соответствии с данными работами, основной опцией терапии выступает раннее назначение БПП (преимущественно МТ), а в случае их неэффективности или непереносимости – ГИБП [21, 194].

В соответствии с данными рекомендациями в большинстве случаев стартовым базисным противоревматическим препаратом является метотрексат. Это препарат, по механизму действия являющийся антиметаболитом фолиевой кислоты, обладающий цитостатическими и иммуносупрессивными свойствами [28]. В течение длительного времени его используют для лечения ЮИА в качестве стартового препарата, благодаря доказанной эффективности и безопасности терапии, что подтверждается многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных ученых [24, 46, 60, 79, 176, 234].

Следует отметить, что эффективность терапии метотрексатом прослеживается при всех формах ЮИА. Например, это подтверждается в работе А. Raab и соавт. [169], которая является обзором данных более тысячи пациентов с олигоартритами и РФ-отрицательным полиартритом (по данным немецкого регистра ViKeR). В исследованиях было показано, что у пациентов с персистирующим олигоартритом, получавших метотрексат, вероятность достижения ремиссии была не ниже, чем у пациентов с другими суставными формами ЮИА, тогда как у пациентов с распространенным олигоартритом или полиартритом такой позитивный результат наблюдался реже.

Тем не менее, возможности продолжительного применения МТ ограничены некоторыми нежелательными эффектами, риск возникновения которых нарастает пропорционально длительности приёма данного препарата. Наиболее характерным для метотрексата нежелательным явлением является развитие гастроинтестинальной непереносимости, наиболее часто проявляющейся в виде метотрексат-индуцированной тошноты, реже – болей в животе и рвоты [13, 26, 34, 43, 135].

В качестве метода оценки гастроинтестинальной непереносимости МТ был разработан и валидирован опросник MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score), который показал высокую эффективность в условиях реальной клинической практики [9, 10, 128].

Опросник MISS содержит 4 раздела: боль в животе, тошнота, рвота и поведенческие нарушения. В каждом разделе есть по 3 вопроса, которые касаются наличия симптомов непереносимости после приема, перед приемом и при мысли о приеме МТ. Каждый вопрос оценивается по баллам: 0 баллов – нет жалоб, 1 балл – легкие симптомы, 2 балла – умеренные, 3 балла – сильные симптомы. Непереносимость метотрексата считается установленной, если сумма баллов достигает 6 и более, при обязательном наличии хотя бы одного балла в разделе, связанном с поведенческими жалобами. Согласно полученным результатам авторов оригинального опросника, непереносимость МТ была зафиксирована примерно у половины пациентов (50,5%).

Стоит отметить, что существует значительная межиндивидуальная вариация в степени выраженности тошноты, вызванной метотрексатом, что может быть опосредовано также и некоторыми генетическими факторами (например, полиморфизмами фермента, метаболизирующего метотрексат – rs1801133 гена MTHFR), что было отражено в работе N. Kyvsgaard и соавт. [212].

Было показано, что наличие гастроинтестинальной непереносимости при приеме МТ значительно влияет на повседневную жизнь пациента и способствует снижению комплаентности, и как следствие эффективности и выживаемости терапии МТ, что потенциально может привести к отмене препарата, в том числе пациентом самостоятельно [123, 156, 215].

В настоящее время существуют разные способы нивелирования нежелательных явлений терапии метотрексатом, например, прием фолиевой или фолиновой кислоты [122]. Фолиевая кислота (витамин В9) и фолиновая кислота (5-формилтетрагидрофолат) – это формы фолата, которые достоверно снижают возможные НЯ в ходе терапии МТ. Две формы фолата способны функционировать в биосинтетических путях, независимых от фермента дигидрофолатредуктазы, который ингибируется МТ. Известно, что фолиевая кислота и фолиновая кислота помогают снизить побочные эффекты МТХ, восполняя истощенные внутриклеточные уровни фолата, которые наблюдаются в

гепатоцитах и периферических лимфоцитах крови пациентов, получающих лечение метотрексатом [159].

Опубликованы единичные работы по эффективности антиэметической терапии гастроинтестинальной непереносимости метотрексата, например, прием ондансетрона перед непосредственным применением метотрексата [100, 123, 165, 166].

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5HT₃-рецепторов, однако точный механизм подавления тошноты и рвоты не установлен, но его связывают с высвобождением серотонина (5HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс (при проведении цитостатической терапии) через активацию 5HT₃-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва – ондансетрон участвует в блокировании этого рефлекса [51]. В настоящее время есть работы, посвященные успешному применению ондансетрона при тошноте различной интенсивности и других проявлениях гастроинтестинальной непереносимости метотрексата у пациентов с ювенильным артритом, ревматоидным артритом, болезнью Крона, однако данные работы представлены в единичном количестве [158, 199, 211].

Также рассматривается роль психотерапевтических методик при психоэмоциональных реакциях на введение метотрексата, например, десенсибилизация и переработка движением глаз (ДПДГ). В работе L. Höfel и соавт. [129] показана эффективность методики ДПДГ с применением тактильно-стимуляционных браслетов (BLAST) у 87 пациентов с непереносимостью метотрексата. Все пациенты отметили значительное улучшение симптомов непереносимости метотрексата по данным MISS, а в дальнейшем проведенный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал значительную разницу между результатами MISS с течением времени ($F(3,114)=64,6$, $p<0,001$).

1.3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении детей с ювенильными идиопатическими артритами – эффективность и выживаемость терапии

Значительный прогресс в лечении ЮА был достигнут благодаря внедрению в клиническую практику биологической терапии. Под этим термином понимается использование в терапевтических целях биологических веществ, которые играют

важную роль в естественных биологических процессах жизнедеятельности [50, 240]. В условиях нынешних реалий в клиническую практику внедрены различные группы биологически активных препаратов – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – соединения, снижающие активность цитокинов, участвующих в воспалении, что способствует контролю воспаления при ЮИА [6]. Для лечения детей с ЮИА в Российской Федерации зарегистрированы следующие ГИБП: этанерцепт, адалимумаб, абатацепт, тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра, голимумаб, секукинамаб, тофацитиниб, упадацитиниб, барицитиниб, ритуксимаб [21]. Подходы к применению ГИБП у детей подробно освещены в клинических рекомендациях Ассоциации детских ревматологов, а также в данных зарубежных регистров [21, 105, 151, 223].

В структуре ГИБП у пациентов г. Москвы преобладали ингибиторы ФНО- α (76,4%), в том числе этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДЛ) (соответственно 50,7% и 23,0%) [49]. Следующими по частоте назначения являлись тоцилизумаб (17,3%) и абатацепт (3,4%). Эффективность ГИБП составила 66%.

Этанерцепт (ЭТЦ) является конкурентным ингибитором связывания фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) с его рецепторами на поверхности клеток и таким образом ингибирует биологическую активность ФНО- α . Эффективность и безопасность этанерцепта у детей с различными формами ЮИА была подтверждена в ряде открытых исследований и реальной клинической практике, включая данные регистров больных [1, 52, 56, 113, 127, 185, 219, 221].

Существуют данные, что эффективность ЭТЦ высока как при раннем артрите, так и при позднем выявлении и течении заболевания. Авторы также продемонстрировали, что комбинация ЭТЦ+МТ дает более выраженный клинический эффект по сравнению с использованием каждого препарата по отдельности [102, 113].

Большой интерес вызывают данные о долгосрочной эффективности и безопасности терапии [92, 96, 219]. По данным немецкого регистра больных ЮИА, получающих этанерцепт, необходимость смены препарата на другой ГИБП возникла только у 8,5% больных [219]. По данным итальянских авторов «выживаемость» терапии этанерцептом на протяжении 4 лет составила 65,5% [92]. Немецкие авторы считают, что худший ответ на этанерцепт ассоциировался с большей длительностью заболевания, предшествующей терапией глюкокортикоидами и исходно низкой активностью болезни [234]. Кумулятивный эффект длительности терапии ЭТЦ оказался статистически

значимо выше, чем эффект лечения МТ на протяжении всего периода наблюдения. Через 4 года в основной группе он составил 67%, тогда как в группе сравнения - 50% [56].

Адалимумаб (АДЛ) – генно-инженерные моноклональные антитела к ФНО, полностью идентичные человеческому белку. Имеется большое количество сообщений об эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей с ЮА [19, 65, 97, 106, 147, 168, 183, 190, 203, 206, 209]. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ), проведенного среди детей 4-13 лет, через 106 недель от начала лечения достижение статуса «неактивной» болезни достигнуто у 71% [203], и длительный контроль течения заболевания сохраняется на протяжении минимум 6-летнего периода лечения [148]. По данным немецкого регистра BIKER, препарат характеризуется одинаковой эффективностью как в первой линии терапии, так и в качестве второго биологического агента [210]. Адалимумаб также является препаратом первой линии при ЮИА – ассоциированных увеитах [5, 55, 57, 65, 66, 67, 111, 172, 190].

Адалимумаб зарегистрирован для лечения детей с ЮА с 2 лет, что стало возможным благодаря проведенным исследованиям, показавшим сопоставимый профиль эффективности и безопасности [203]. «Выживаемость» терапии адалимумабом в течение 4 лет составила 49,5% [92]. При 6-летнем исследовании не было выявлено нарастания частоты нежелательных явлений [204].

Накоплен положительный опыт применения адалимумаба и в условиях реальной клинической практики [33, 55]. Кроме того, в серии клинических наблюдений была продемонстрирована эффективность применения препарата при системном артрите [34, 58, 200]. В одном из крупнейших исследований по безопасности адалимумаба при ЮИА не было зарегистрировано случаев смерти, злокачественных новообразований, демиелинизирующих заболеваний, легочной эмболии [207].

Абатацепт (АБТ) – это растворимая гибридная белковая молекула, обладающая способностью связываться с молекулами CD80/CD86, ингибируя ко-стимуляторный путь, в результате которого блокируется активация Т-клеток [50, 64]. Эффективность и безопасность АБТ в лечении больных ЮА была показана в ходе различных РКИ [202, 205].

В отечественной литературе эффективность и безопасность АБТ были также показаны в отдельных клинических наблюдениях и открытом клиническом исследовании IV фазы [20, 31, 45, 59].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, относящееся к подклассу иммуноглобулинов G₁ (IgG₁). Эффективность и безопасность тоцилизумаба при системном варианте ЮИА были изучены в 2-х рандомизированных клинических исследованиях, а также в ряде ретро- и проспективных исследований и отдельных клинических наблюдениях [37, 91, 109, 145, 150]. В Российской Федерации эффективность и безопасность тоцилизумаба изучались в ретроспективных исследованиях [12, 14, 37].

Высокая эффективность при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА была показана и при использовании препарата в условиях реальной клинической практики [16, 227, 229]. Также была показана эффективность тоцилизумаба при увеите, рефрактерном к метотрексату, микофенолата мофетилу и ингибиторам ФНО-α [228]. Исследования показали, что при наличии факторов неблагоприятного прогноза – таких как дебют в возрасте до 3 лет, раннее развитие полиартрита, наличие полисерозита – необходимо как можно раннее назначение ТЦЗ при ЮИА. Нарушение сроков начала терапии и несвоевременная коррекция сопутствующего лечения снижают его эффективность [15].

Канакинумаб (КБ) – человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β) – с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1β, ингибируя активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ЦОГ-2. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проводилась оценка эффективности однократной инъекции препарата по сравнению с плацебо [239]. Эффективность и безопасность канакинумаба на протяжении 5-летней открытой фазы исследования оказались сопоставимыми с данными указанных РКИ [149]. В проведенных исследованиях и клинических наблюдениях канакинумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у детей с системным вариантом ЮИА [39, 40].

Длительное лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) может привести к развитию нежелательных явлений, в связи с этим изучается возможность отмены ГИБП у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

(ЮИА), находящихся в длительной ремиссии. Отмена ГИБП после ремиссии длительностью более 1,5 года не сопровождалась обострением заболевания более чем у 70% пациентов с ЮИА. Средняя длительность ремиссии болезни в условиях отмены биологических агентов составляла 6 месяцев [10, 53].

Самый высокий процент выживаемости при втором лечении ингибитором ФНО был зарегистрирован у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, у которых первый ингибитор ФНО был отменен из-за ремиссии заболевания, а самый низкий процент – у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, у которых первый ингибитор ФНО был отменен из-за первичной неэффективности первого ингибитора ФНО [218].

В то же время, в связи с неэффективностью или непереносимостью какого-либо ГИБП, возникает необходимость переключения («switching») на другой препарат этого класса [143, 218]. По данным Sozeri B., частота переключения на другой ГИБП составила 38% при системном артрите, 31% при полиартрите и 14% при артрите, связанном с энтезитом [117]. Наиболее частыми причинами переключения явились неэффективность или снижение эффективности (соответственно 27,5% и 58,5%). При выборе второго ГИБП необходимо учитывать причины смены ГИБП, а именно: ожидать эффективность второго ингибитора ФНО- α (иФНО- α) можно только в том случае, если причиной отмены первого иФНО- α явилась ремиссия, а не его неэффективность [218].

В диссертационной работе Севостьянова В.К. [49] убедительно показано, что большая группа ГИБП могут длительно использоваться с сохранением эффективности и безопасности проводимой терапии. Всего эпизодов переключения или отмены ГИБП составило лишь 11% от всех назначений, где ведущими причинами переключения явилась первичная либо вторичная неэффективность терапии. В ходе анализа полученных данных показано, что чаще пациенты переключались на АДЛ, а при отмене АДЛ – на ТЦЗ и ГОЛ (если возникала необходимость замены ТЦЗ, то пациенты переключались на КБ).

Начало 90-х годов было ознаменовано открытием новой группы противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов - «малых молекул», суть действия которых заключается в прямом влиянии на внутриклеточные сигнальные пути. Таким образом, была изучена новая группа препаратов - ингибиторы Янус-киназ (JAK), которые участвуют в ингибции биологических ферментов и нарушающих

внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов [27]. Успех ингибиторов JAK был подтвержден в терапии ревматоидного артрита у взрослых [17, 28]. Также имеются работы, посвященные применению ингибиторов JAK у детей [12, 80, 82, 173, 180, 198, 225].

К настоящему времени исследований по сравнению эффективности различных ГИБП не проводилось. Однако большинство не прямых сравнений не выявило статистически значимых различий между отдельными ГИБП как при системном артрите, так и при суставных формах заболевания [134]. По данным одного из исследований эффективность тоцилизумаба и канакиумаба оказалась сопоставимой [110].

Ряд проведенных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности применения ГИБП при ранних артритах [35, 74, 237]. Была продемонстрирована более высокая эффективность применения ЭТЦ при раннем артрите [18, 107, 138]. Особый интерес вызывают данные немецкого регистра взрослых больных с ЮИА, получающих ГИБП, преимущественно (75%) ЭТЦ [138]. При назначении препарата на первом году болезни (в течение первого года болезни) частота хирургических вмешательств на суставы оказалась примерно в 7 раз меньше, чем при позднем начале болезни (после 5 лет болезни) (соответственно 4% и 28%), а достижение статуса неактивной болезни – в 3 раза выше (соответственно 38% и 14%).

По мнению большинства авторов, раннее выявление болезни (в течение первых 2 лет) ассоциируется с лучшими результатами лечения [104, 217]. По данным немецкого регистра взрослых с ЮИА, начало терапии ГИБП в первые 2 года ассоциируется с более высокой частотой статуса «неактивной болезни» и безмедикаментозной ремиссии, с меньшей частотой протезирования суставов, синовэктомии и операций на глазах [104].

В исследовании Wallace С. А. с соавт. было показано, что вероятность достижения стадии неактивной болезни увеличивалась в 1,324 раза каждый месяц в группе более раннего начала лечения [149]. Полученные результаты демонстрируют целесообразность ранней агрессивной терапии ЮИА.

Было показано, что более высокая частота обострений развивалась при отмене препаратов до достижения 2-летней ремиссии болезни [121]. После прекращения терапии ГИБП более половины пациентов (64,7%) оставались в статусе «неактивной болезни» [184]. Одной из причин прекращения терапии являются проблемы

организации медицинской помощи детям с ювенильными артритам, в том числе невозможность лекарственного обеспечения [214].

Крайне важным вопросом остается длительность ремиссии и выживаемость при терапии ЮИА. Так, в недавнем исследовании L. Folguera [192] была исследована группа из 82 пациентов с ЮИА, в которой 80,0% пациентов находились в ремиссии в течение 3 лет, 68,3% пациентов – в течение 5 лет, а стабильная ремиссия (по критериям Уоллеса в течение 18 месяцев) была достигнута почти у 70,0% пациентов, и чаще всего – у пациентов без терапии (47,4%, $p=0,015$). Таким образом, в реальной практике ремиссия может быть длительной, особенно в отсутствие агрессивной иммуносупрессии. В работе Ф. Тиле и соавт. [85] с участием 2148 пациентов выявлено, что медиана выживаемости при комбинированной терапии (МТ + ГИБП) составляла 3,1 года, а при монотерапии ГИБП – всего 2,7 года ($p=0,002$). Отметим, что наибольшая выживаемость терапии в группе МТ+ГИБП была у тех пациентов, которые получали ингибиторы ФНО-а. Согласно работе А. Фунга и соавт. [144], АДЛ, ЭТЦ и ТЦЗ имеют одинаковую эффективность при полиартикулярном ЮИА, а в плане риска развития серьезных инфекций и ФНО-а являются самой безопасной группой, в отличие от ингибиторов ИЛ-1/ИЛ-6.

1.4. Применение биосимиляров у детей с ювенильными артритам

Динамика рынка, истечение срока патентной защиты на многие инновационные биологические препараты и высокая стоимость оригинальных препаратов существенно ограничивают их широкое использование в регионах с ограниченными ресурсами, тем самым способствуя появлению новых препаратов, в том числе за счет внедрения биоаналогов [241]. На сегодняшний день зарегистрировано и разрабатывается более 400 биоаналогов, а рост их числа составляет около 40% в год [84].

Биосимиляр – это лекарственный препарат, который подобен уже зарегистрированному эталонному биологическому лекарственному препарату («оригинальному биологическому лекарственному препарату») [115]. Отметим, что биосимиляры и эталонные биологические продукты используются обычно в тех же дозах для лечения тех же болезней. Поскольку биосимиляр и оригинальный биологический продукт сходны, но не идентичны, решение о лечении пациента

оригинальным препаратом или биосимиляром должно приниматься квалифицированным врачом - ревматологом. Процесс назначения одного оригинального ГИБП вместо другого оригинального ГИБП или биоаналога взамен оригинального ГИБП носит название Switching – переключение [26]. Переключения бывают медицинскими (т.е. проводятся лечащим врачом с целью оптимизации лечения, получения лучшего результата, снижения частоты нежелательных явлений) и немедицинским (происходит процесс замены, проводимой пациенту терапии на альтернативную по причинам, не связанным с клинической неэффективностью, возникновением нежелательных побочных реакций или непереносимостью терапии пациентом) [8].

Имеются единичные работы об экономических и клинических преимуществах биоаналогов. Так, в работе J. Smolen [112] показано, что биоаналоги позволяют снизить затраты на проводимое лечение (особенно при переводе пациентов с оригинального препарата на биоаналог), расширить доступ к биологической терапии и сохранить сопоставимую безопасность и эффективность. Однако вместе с этим отмечены и потенциальные риски, такие как эффект ноцебо (субъективное ухудшение состояния при переходе на биоаналог), снижение приверженности терапии из-за побочных эффектов или психологических факторов.

В настоящее время опубликовано небольшое количество работ зарубежных исследователей, посвященных применению биосимиляров адалимумаба у детей с юношеским артритом [78, 82, 108, 171, 208, 220]. Так, в работе Renton и соавт. [208] был представлен анализ перехода пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) на биоаналог адалимумаба. В исследовании показано, что переключение позволяет сохранить клиническую эффективность при снижении затрат на покупку оригинального препарата, но в то же время работа ограничена небольшой выборкой пациентов (50 человек). Обращает на себя внимание работа L. Kearsley-Fleet и соавт. [171], посвященная результатам замены оригинального препарата иФНО-а на биосимиляр у детей с ЮА в Великобритании. Было выявлено 224 ребенка с несистемным ЮИА (139 пациентов, 62,0% девочек и 85 пациентов, 38,0% мальчиков), которые были идентифицированы как перешедшие с биологического оригинального препарата на биоаналог того же продукта с 1 января 2017 года по 7 июля 2023 года. В исследовании 143 пациента (64,0%) изначально принимали адалимумаб, 56 пациентов

(25,0%) – этанерцепт и 25 детей (11,0%) – получали инфликсимаб. Из них 164 пациента были успешно сопоставлены с теми, кто продолжил принимать оригинальный препарат. Не было доказательств того, что пациенты, перешедшие на другой препарат, с большей вероятностью прекращали лечение по сравнению с теми, кто продолжил принимать оригинальный препарат (отношение рисков 1,46; 95% ДИ 0,93-2,30).

В работе К. Улу [193] проводилось сравнение оригинального препарата адалимумаб и его биоаналога у 140 детей с ревматическими заболеваниями: в группе оригинального препарата неактивная стадия заболевания достигнута у 63,4% пациентов, а в группе биоаналога – у 57,1% пациентов. В группе с увеитом среднее число обострений составило $0,84 \pm 1,07$ в группе оригинального препарата против $0,58 \pm 0,79$ в группе биоаналога. Касаясь нежелательных явлений, их число в группе оригинального адалимумаба составило 71 случай против 38 случаев в группе биоаналога. Таким образом, между оригинальным адалимумабом и его биоаналогом не было выявлено существенных различий в эффективности и безопасности проводимой терапии.

Согласно данным регистра OBSIDIAN [164], проведена оценка долгосрочной эффективности и безопасности перехода с этанерцепта и адалимумаба на их биоаналоги у 59 детей с ЮИА. 45 пациентов перешли с оригинального препарата на биоаналоги (17 пациентов – этанерцепт, 28 пациентов – адалимумаб). На момент перехода в ремиссии находились 12 из 17 пациентов в группе этанерцепта и 18 из 28 пациентов в группе адалимумаба. Через 3, 6 и 12 месяцев после перехода отсутствовали статистически значимые различия по времени достижения ремиссии, времени до рецидива заболевания и частоте нежелательных явлений. Лишь 10 пациентов прекратили прием биоаналогов по различным причинам (ремиссия, желание семьи, местные реакции на введение биоаналогов, сохраняющаяся активность заболевания). Таким образом, в работе показаны безопасность и эффективность перехода с оригинального препарата на его биоаналоги.

В соответствии с действующими нормативными актами, для регистрации биосимиляра достаточно проведения фармакокинетических исследований на ограниченной выборке пациентов. Отдельных наблюдательных исследований по оценке эффективности и безопасности терапии биосимиляром у детей не предусмотрено. Соответственно, данные о применении биосимиляров у педиатрических пациентов важны для оценки возможности их применения в детской ревматологической практике.

1.5. Приверженность противоревматической терапии у родителей детей и взрослых пациентов с ювенильными артритами

Глобальными целями лечения ЮИА являются улучшение качества жизни и предотвращение осложнений [175, 191]. Данные цели могут быть реализованы лишь при высокой приверженности терапии, когда пациенты/ законные представители следуют рекомендациям своего лечащего врача о времени, частоте и дозировке при приеме лекарственного препарата, соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни [2, 125].

В настоящее время исследователи используют разнообразные методы оценки приверженности терапии, например: ведение пациентами дневников, самоотчеты [69]; расчет коэффициента наличия лекарств (MPR) – объективного показателя, рассчитываемого на основе данных о выдаче препаратов в аптеке [63]; применение специальных опросников (например, PARQ для родителей и CARQ для детей, что отражено в исследовании S. Kirchner [70]); электронные системы мониторинга (например, приложение iCanCope [222]); данные клинических показателей (индексы CHAQ, JADAS, ACRpedi и др.). Выделяют и так называемые барьеры приверженности: 1) связанные с самим пациентом; 2) барьеры, связанные с течением заболевания; 3) связанные с лечением заболевания; 4) социально-экономические барьеры; 5) психологические и семейные барьеры.

К барьерам, связанным с самим пациентом, относятся низкая мотивация, забывчивость, страх побочных эффектов проводимой терапии, «чувство всемогущества» у подростков [3, 4, 226]. На комплаентность могут оказать негативное влияние и барьеры, связанные с лечением заболевания: побочные действия препаратов, сложность схемы приема, неприятные органолептические свойства лекарств (например, вкус метотрексата при пероральном приеме [63]). К барьерам, связанным с заболеванием, относятся выраженные симптомы (боль, чувство скованности), которые ограничивают физическую активность [69]. Социально-экономические барьеры приверженности: стоимость терапии, доступность лекарственных препаратов, проблемы преемственности между детской и взрослой ревматологическими службами [29, 152]. Психологические и семейные барьеры: эмоциональное выгорание родителей, внутренние семейные конфликты, изменение роли матери в семье [118].

В многочисленных обзорах, посвященных вопросам комплаентности терапии, отмечены и ключевые позитивные факторы, способствующие повышению приверженности: мотивация (внутренняя и внешняя) – один из самых важных предикторов [215]; социальная поддержка (семья, медицинский персонал, сверстники), значительно повышающая приверженность к ЛФК и медикаментозной терапии [101, 132]; информационная грамотность; применение цифровых инструментов для вовлеченности и самоконтроля. Также необходимо принимать во внимание и возрастные особенности приверженности терапии. Например, у детей младшего возраста приверженность практически зависит от родителей, их знаний, ресурсов и эмоционального состояния [87, 131]. У подростков наиболее характерно снижение мотивации, стремление к автономии, недооценка рисков течения заболевания – все это повышает вероятность несоблюдения режима приема лекарственных препаратов [230]. По достижении совершеннолетнего возраста существует риск прерывания терапии из-за существующих проблем преемственности между детской и взрослой ревматологическими службами [29, 98].

Различают потенциальную приверженность пациента лечению (степень того, насколько готов пациент/законный представитель пациента следовать рекомендациям лечащего врача до начала терапии) и фактическую приверженность (реальное выполнение врачебных указаний, то есть насколько пациент/законный представитель соблюдает режим приема и дозировку лекарственного препарата). Также выделяют два типа несоблюдения режима лечения: непреднамеренное (связанное с забывчивостью, сложностями в приеме лекарств или физическими проблемами), и преднамеренное (обусловленное решением пациента/законного представителя не принимать или принимать меньше лекарства, чем было назначено). Неадекватная приверженность терапии является признанным фактором риска общей неэффективности терапии, которая снижает ее результативность, увеличивает расходы, повышает риск осложнений и в целом ухудшает прогноз заболевания [30].

В настоящее время для оценки приверженности терапии разработан метод комплексной оценки приверженности терапии с помощью опросника КОП-25 [30], где представлены те случаи, когда два основных типа приверженности оценить представляется невозможным. Например, оценка приверженности терапии у детей –

здесь процесс терапии контролируется не самим пациентом, а его родителями/законными представителями.

В современной литературе присутствуют работы, отражающие специфику приверженности пациентов к различным видам терапии. Так, приверженность к физическим упражнениям (ЛФК), являющимся одним из важнейших элементов достижения неактивной стадии заболевания [61], значительно ниже, чем к медикаментозной терапии. Основными барьерами являются наличие болевого синдрома, нехватка времени и отсутствие удовольствия от выполнения упражнений [72, 181, 182]. При оценке приверженности медикаментозной терапии (противовоспалительными препаратами) она варьирует от 50,0% до 80,0% в зависимости от возрастных групп. В некоторых исследованиях отмечается сохранение высокой приверженности к терапии ГИБП даже спустя длительное время после ее начала [77, 153, 177, 216].

1.6. Течение и исходы ювенильных артритов, выживаемость терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов, достигших 18-летнего возраста

ЮИА – это хроническое аутоиммунное заболевание, дебютирующее в детском или подростковом возрасте и нередко сохраняющееся во взрослой жизни [71, 90, 95, 140, 162, 233, 238].

Несмотря на прогресс в терапии, значительная часть пациентов сталкивается с долгосрочными последствиями, такими как сохраняющаяся активность заболевания, функциональная недостаточность, инвалидизация, снижение качества жизни [119, 161, 163, 196].

В статье A. Tollisen и соавт. [178] представлены данные 79 пациентов с ЮИА, диагностированным в детском возрасте (средний возраст пациентов составил 25,1 года). Выявлены ключевые сферы, влияющие на качество жизни взрослых с ЮИА: физическая активность (48%), работа/учеба (39%), усталость и повседневная активность (37%), самооценка пациентов (33%). Получены следующие корреляции: снижение физической активности связано с утренней скованностью и болью; наличие усталости связано с приемом ГИБП; снижение самооценки пациентов коррелировало с полиартритом и

влиянием самой боли на жизнь пациента. Кроме того, 46% пациентов сообщили о низкой приверженности терапии (MMAS-8<6 баллов), более высокая удовлетворенность была биологическими препаратами по сравнению с метотрексатом. Низкая приверженность имела связь с болью, стрессом и наличием активного артрита.

Напротив, в исследовании F. Ramos [126] с участием 585 взрослых пациентов продемонстрировано, что лучшие показатели качества жизни зафиксированы у пациентов с поражением не более четырех суставов в течение всего заболевания и ревматоидным артритом (РА), длительностью не более года. У участников исследования с поражением пяти суставов и более, по сравнению с группой пациентов с РА, выявлено меньшее количество случаев установления статуса инвалида. Также определено, что у пациентов с ранним дебютом РА в меньшей степени встречаются негативные эмоционально-поведенческие проявления по сравнению с группой пациентов со СПА ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Таким образом, сам подтип ЮИА определяет долгосрочные исходы заболевания – олигоартикулярный тип ЮИА и ранний ревматоидный артрит ассоциированы с лучшим качеством жизни.

В современной ревматологии краеугольным камнем является вопрос преемственности, перехода от детской к взрослой ревматологической службе. Так, в обзоре N. Şahin [68], посвященном 34 исследованиям, касающимся вопросов переходного периода, было включено более 2000 взрослых пациентов с диагнозом ЮИА. Выявлено отсутствие единых рекомендаций по переходу от детской к взрослой службе, вариабельность существующих программ перехода между странами, а также социально-экономические и культурные барьеры. Это определяет необходимость стандартизации протоколов перехода с учетом местных условий. В плане активности заболевания, в исследовании L. Scagnellato [195], включавшем 50 взрослых пациентов с ЮИА (возраст 18-30 лет), показано, что у 40% пациентов был эпизод рецидива в среднем через 9 месяцев после перехода. Основным фактором риска явился моноартрит (ОР 4,67, $p=0,041$). У большинства пациентов с рецидивами мишенями явились коленные суставы (69,6%). Авторы сделали вывод, что процесс перехода требует усиленного мониторинга, особенно у пациентов с моноартикулярным поражением. Согласно данным канадского регистра пациентов с ЮИА – CARPI [89], включающего данные 131 совершеннолетнего пациента с ЮИА, у 67 % пациентов заболевание было в неактивной фазе на момент перехода. При этом 73% продолжали прием препаратов

(31% получали ГИБП), и почти треть пациентов (26%) имели клинику активного артрита, а у 14% пациентов было выявлено обострение увеита. Таким образом, значительная часть пациентов сохраняет активность заболевания или нуждается в продолжении терапии во взрослом возрасте.

Фактически единственным в своем роде исследованием, где оценивались когнитивные функции у взрослых пациентов с ЮИА, является работа N. Mena-Vázquez и соавт. [146]. Показано, что у 33% взрослых пациентов с ЮИА отмечается снижение когнитивных функций через 2 года наблюдения, причем имеется связь когнитивных нарушений с уровнем С-реактивного белка и наличием депрессии у пациента. Выявлена меньшая частота когнитивных расстройств у пациентов, продолжающих получать биологическую терапию.

По данным F. Conti [174], у половины взрослых с ЮИА сохраняется активная стадия заболевания, причем более трети пациентов имеют выявляемую степень инвалидности и органного поражения, высоко распространена задержка роста. Таким образом, ЮИА является, по своей сути, пожизненным заболеванием, требующим при сохранении активного процесса непрерывной терапии.

В обзоре M. Rygg [201] описана существенная гетерогенность типов ЮИА, что затрудняет прогнозирование долгосрочных исходов заболевания. Само моделирование прогнозирования находится лишь на начальной стадии, и необходимы проспективные исследования на невыбранных когортах для разработки персонализированных стратегий раннего лечения ЮИА, улучшения переходных процессов для повышения шансов на оптимальное здоровье и качество жизни.

Таким образом, в мировой и отечественной литературе опубликованы данные о современных подходах к терапии ювенильных артритов, а именно: вопросы эффективности, безопасности и выживаемости базисными противоревматическими препаратами (на примере метотрексата), генно-инженерными биологическими препаратами и их биоаналогами по результатам рандомизированных клинических исследований, регистров больных, серии наблюдений. Отмечены проблемы комплаентности противоревматической терапии ювенильного артрита, переходного процесса между взрослой и детской службами, течение ювенильного артрита во взрослом возрасте. Однако в мировой практике отсутствуют полные данные о мерах по повышению выживаемости комбинированной противоревматической терапии

ювенильных артритов. Малоизученными остаются вопросы комплаентности и выживаемости базисной противоревматической терапии у детей и взрослых с ЮИА, что определяет основные задачи диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, 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).

Проведено наблюдательное аналитическое поперечное исследование.

2.1. Критерии включения:

1. Добровольно и самостоятельно подписанная форма информированного согласия на участие в диссертационном исследовании (если возраст ребенка был до 14 лет – форма была подписана законным представителем пациента; при достижении возраста 14 лет – подписанная несовершеннолетним пациентом и его законным представителем; с 18 лет и старше – подписанная только совершеннолетним пациентом).

2. Возраст пациентов от 2 до 17 лет и отдельно группа пациентов в возрасте от 18 до 28 лет.

3. Диагноз ЮИА, установленный в соответствии с классификацией ILAR.

4. Применение базисных синтетических противоревматических и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

2.2. Критерии невключения:

1. Предшествующая терапия ГИБП.
2. Прием азатиоприна, гидроксихлорохина, циклофосфида.
3. Прием метформина, гиполипидемических препаратов.
4. Наличие у пациента в анамнезе или при включении в исследование таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция, острые вирусные гепатиты, туберкулез легких и других локализаций, сопутствующая сердечная недостаточность III или IV функционального класса NYHA.
5. Сопутствующее злокачественное онкологическое заболевание, включая новообразования кроветворной и лимфоидной тканей, или наличие его в анамнезе в течение последних 5 лет.
6. Трансплантация органов и тканей в анамнезе или планируемая трансплантация в течение исследования (включая трансплантацию костного мозга и стволовых клеток периферической крови).
7. Отказ пациента от участия в исследовании.

2.3. Критерии исключения:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.4. Медико-демографическая характеристика пациентов с ювенильными артритами, получающих терапию базисными и генно-инженерными биологическими препаратами

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.

Диагноз ЮА был установлен на основании критериев ILAR с определением шести основных подтипов ЮА [179].

Возрастная характеристика пациентов и длительность терапии представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов и длительность терапии ювенильного артрита (n=321)

Показатель	Значение
Девочки, абс. (%)	216 (67,3%)
Мальчики, абс. (%)	105 (32,7%)
Пациенты, достигшие возраста 18 лет, абс. (%)	88 (27,4%)
Средний возраст пациентов при инициации ГИБП, годы, Ме	9,0 (4,9;13,4)
Средний возраст пациентов в дебюте заболевания, годы, Ме	4,8 (2,3;9,6)
Средняя длительность болезни до первого обращения к ревматологу, месяцы, Ме	2,1 (0,8;5,6)
Средняя длительность заболевания, годы, Ме	8,3 (3,9;12,7)
Длительность терапии метотрексатом, годы, Ме	5,5 (2,8;10,2)
Длительность болезни до назначения ГИБП, месяцы, Ме	13,0 (3,9;44,6)

При включении в исследование, то есть при назначении ГИБП, 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. Средний возраст пациентов в дебюте заболевания составил 4,8 (2,3-9,6) года. Средняя длительность болезни до первого обращения к врачу-ревматологу составила 2,1 (0,8-5,6) месяца, а при постановке диагноза – 2,7 (1,4-6,6) месяца. Средняя длительность заболевания составила 8,3 (3,9-12,7) года.

Наибольший удельный вес (182 пациента, 56,7%) составили больные с полиартикулярным вариантом ЮА (полиА), который является одним из основных показаний для назначения ГИБП (Рисунок 1). Системный артрит установлен у 19 пациентов (5,9%). Олигоартикулярный вариант (ОлигоА) 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 (АЭ). Псориатический артрит (ПсА) был выявлен только у 6 пациентов (1,9%).

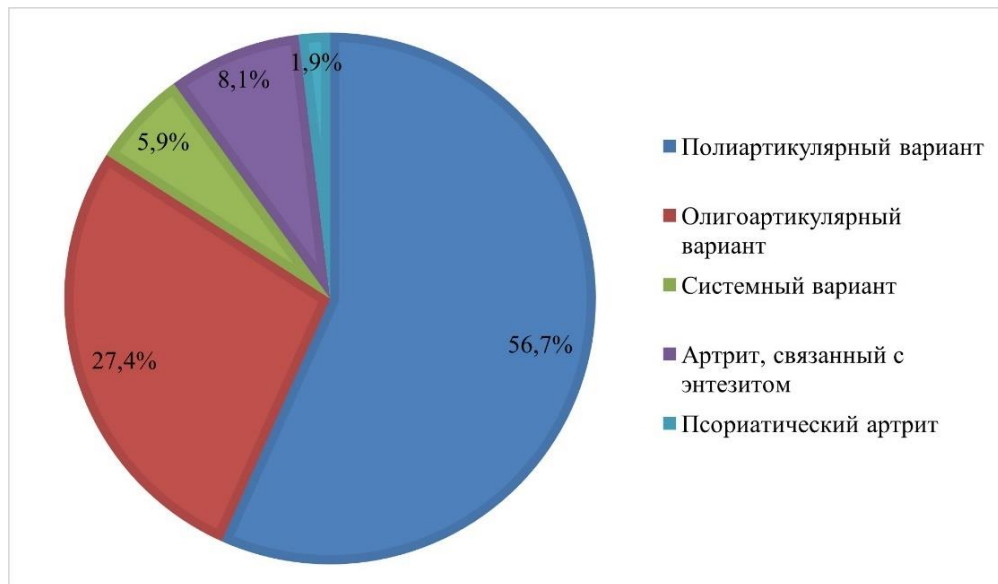


Рисунок 1 – Структура пациентов по подтипам ювенильных идиопатических артритов, %

По функциональным классам данные пациентов были распределены следующим образом (Рисунок 2). 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.

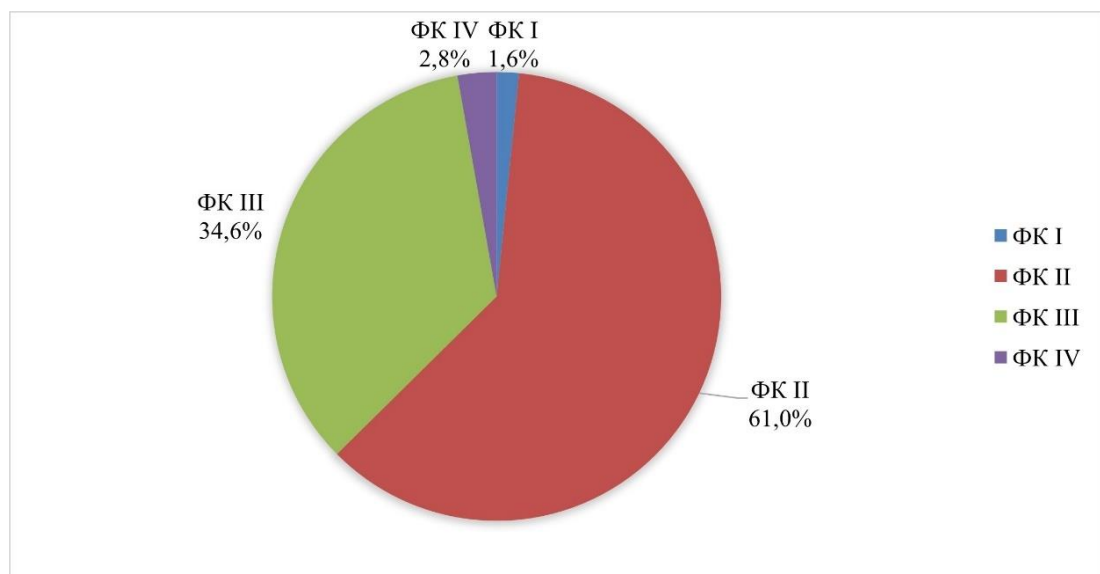


Рисунок 2 – Структура пациентов по функциональным классам, %

Всем больным проводилась комбинированная терапия противовоспалительными и базисными противоревматическими препаратами (Рисунок 3). 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 лишь 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 29 больных (9,0%) одновременно с использованием МТ в обычных терапевтических дозировках применялись краткосрочные курсы высокодозной пульс-терапии (до 30 мг/м² поверхности тела). У 45 детей (14,0%) прием метотрексата сочетался с другими базисными препаратами: циклоспорином А (33 пациента, 10,3%) и сульфасалазином (12 пациентов, 3,7%). Внутривенный иммуноглобулин назначался 16 пациентам (5,0%) и только при системном варианте ЮА.

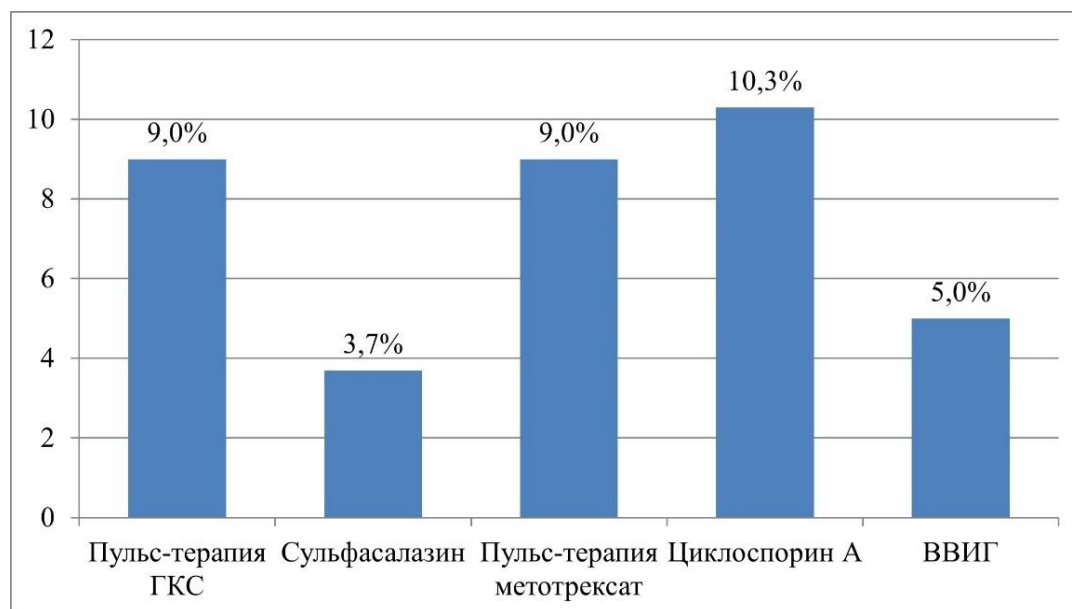


Рисунок 3 – Другие базисные опции терапии ювенильного артрита, у пациентов включенных в исследование, %

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 (Рисунок 4) 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).

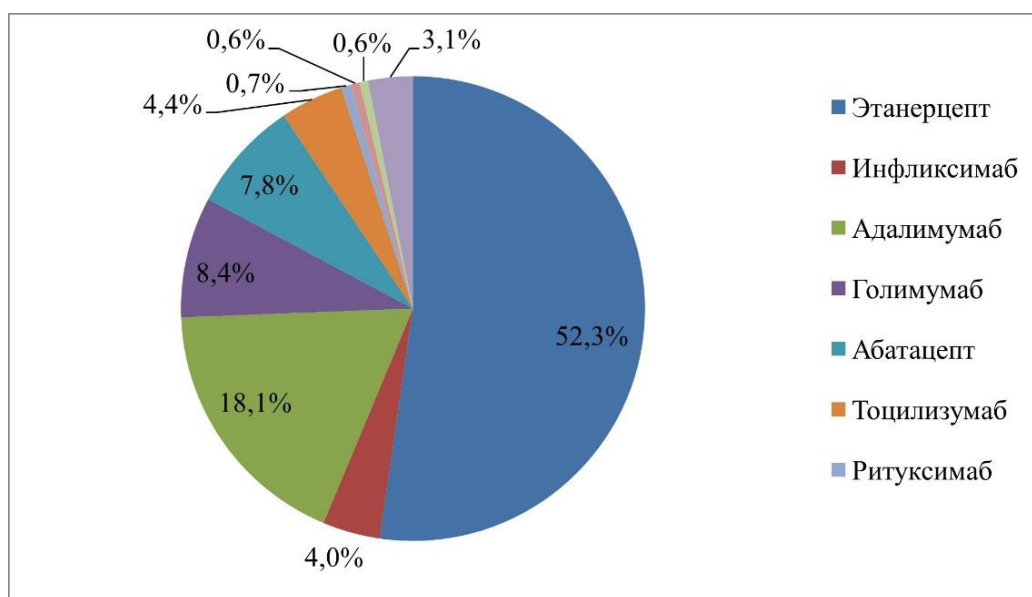


Рисунок 4 – Структура ГИБП первой линии ГИБП, %

Схемы второго и последующих переключений ГИБП представлены в Приложении Б.

При переключении со стартового на другой ГИБП (77 пациентов, 24,0%) (Рисунок 5) 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 упадацитиниб) 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 + упадацитиниб.

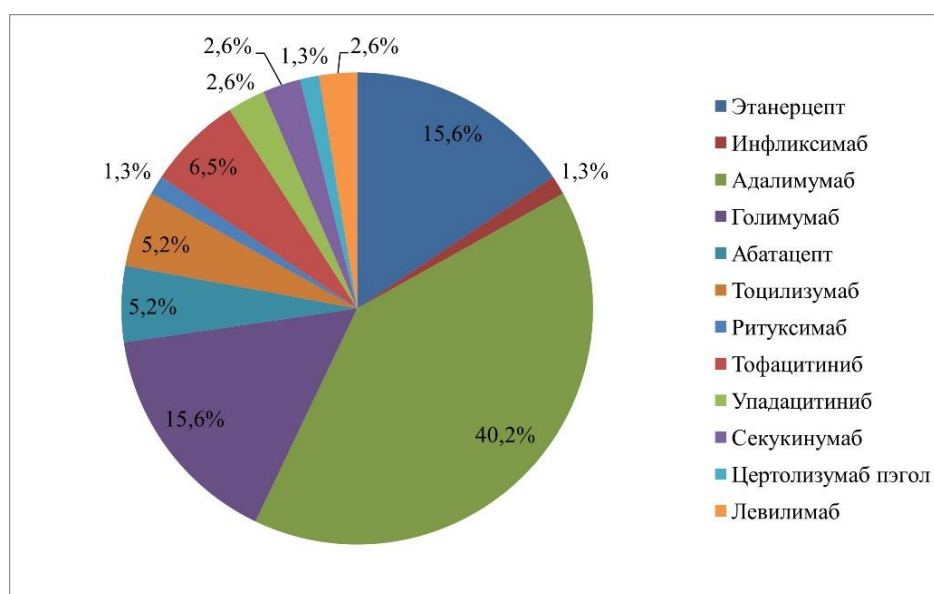


Рисунок 5 – Структура ГИБП второй линии, %

Препараты в качестве ГИБП третьей линии назначены 20 пациентам (6,2%) (Рисунок 6). В основном, пациенты были переключены на другие ингибиторы ФНО-а (АДЛ получали 4 пациента (20,0%), ГОЛ был инициирован 3 пациентам (15,0%), ЭТЦ получали 2 пациента (10,0%)). Тоцилизумаб в качестве третьего ГИБП получали 5 пациентов (25,0%). Ингибиторы JAK-киназ получали 3 пациента: тофацитиниб (2 пациента, 10%) и упадацитиниб (1 пациент, 5,0%). Абатацепт получали 2 пациента (10,0%), и 1 пациент (5,0%) получал секукинумаб.

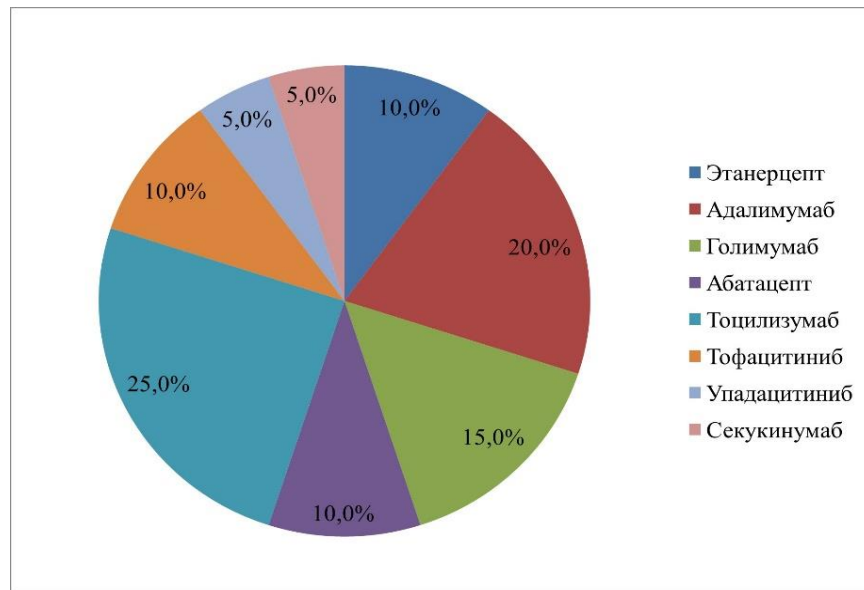


Рисунок 6 – Структура ГИБП третьей линии, %

Длительность терапии третьим ГИБП в среднем составила 1,6 (0,6-4,4) лет.

Основными эффектами терапии третьим ГИБП явились (Рисунок 7): достижение неактивной болезни – 9 человек (45,0%), минимальная активность зарегистрирована у 9 человек (45,0%), непереносимый эффект – у 2 пациентов (10,0%).

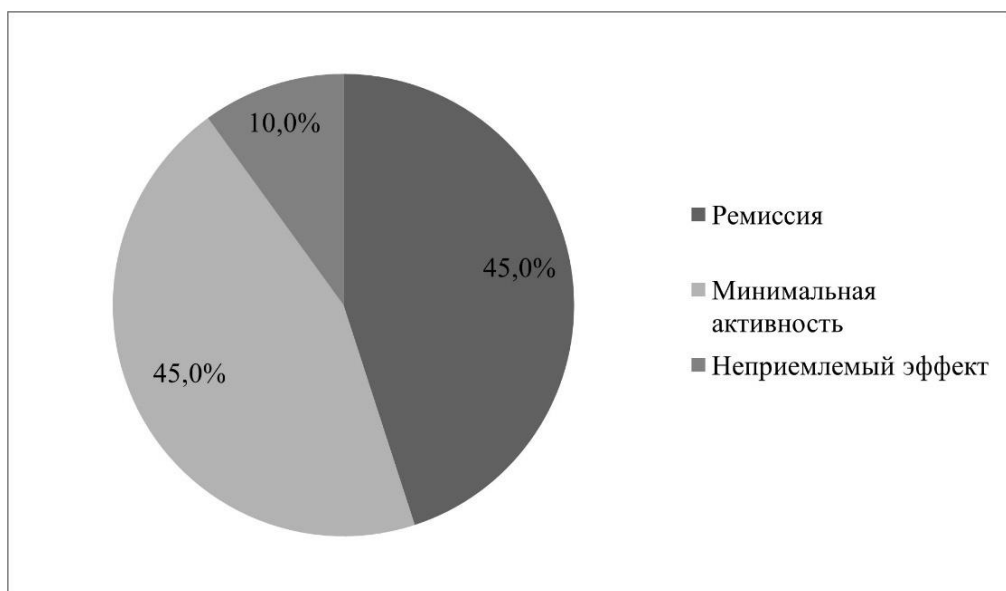


Рисунок 7 – Эффект терапии третьим ГИБП

2.5. Показатели, анализируемые в исследовании

Клиническое и диагностическое обследование у участников исследования осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными Ассоциацией детских ревматологов и утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации [21]. Оценивалось клиническая характеристика суставного синдрома, проводилось определение уровня функциональной недостаточности (ФН) с помощью валидированной версии специализированного опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [47]. Рентгенологические изменения ювенильного артрита (I,II,III,IV стадии) определялись по критериям Штейнброккера, в модификации (1949). Далее были выделены классы функциональной способности (I, II, III, IV классы функциональной недостаточности (ФН). Для оценки активности заболевания использовался индекс JADAS-10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), имеющий четыре ключевых показателя, таких как наличие активного сустава, оценка активности заболевания врачом и пациентом/законным представителем (ВАШ врача, ВАШ пациента/ законного представителя соответственно) и определение параметра скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [120]. Таким образом, пороговые значения, отражающие степень активности процесса по индексу JADAS-10, следующие: неактивное заболевание (для полиартрита и олигоартрита ≤ 1), низкая активность (полиартрит $\leq 2,5$, олигоартрит $\leq 1,5$), средняя активность (полиартрит 2,51-8,5, олигоартрит 1,51-4), высокая активность (полиартрит $> 8,5$, олигоартрит > 4).

Признаки неактивного заболевания оценивались согласно утвержденным критериям по С. Wallace [186].

Нежелательные явления (НЯ) – негативные изменения в состоянии пациента в процессе применения лекарства. Наличие тяжелых НЯ также служило основанием для исключения пациента из участия в исследовании.

Процедура валидации опросника гастроинтестинальной непереносимости метотрексата MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) проводилась согласно международным стандартам [188]. Основные принципы валидации включали в себя: культурную адаптацию (перевод и обратный перевод), пилотное тестирование на группе пациентов, оценку надежности опросника (проведение процедуры внутренней

согласованности внутренних пунктов опросника с применением α -Кронбаха) и проверку валидности (конструктивная валидность).

2.6. Источники 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 эпикризов пациентов кардиоревматологического отделения ГБУЗ РДКБ. Анализ клинических данных, включая показатели активности заболевания и безопасности проводимой терапии (активности болезни, безопасности терапии) проведен в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ РДКБ. Анализ лабораторных данных осуществлялся в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ РДКБ и Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (РКБ им. Г.Г. Куватова). После выгрузки базы данных для искомого диссертационного исследования было проведено обязательное контрольное подтверждение корректности внесенных данных.

2.7. Этическая экспертиза

Проведение диссертационного исследования разрешено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол №8 от 23.10.2025 года. Перед и во время проведения исследования у пациентов/законных представителей были получены письменные информированные согласия на участие, что дает возможность применять полученные результаты исследования в данной диссертационной работе.

2.8. Методы статистического анализа полученных данных

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 полученных 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 – для описания применяли медиану (Me) и квартильные значения (Q1-Q3). Качественные показатели были представлены в виде долей и абсолютных чисел. Для определения ДИ для долей применялся метод Клоппера – Пирсона с уровнем достоверности 95%. Для сравнения двух групп по количественным характеристикам, с ненормальным распределением без равенства дисперсии, использовался W-критерий Бруннера. Сравнение средних значений проводилось с помощью Z-теста Фишера, при условии нормального распределения. Для парных сравнений количественных переменных в группах с ненормальным распределением использовался непараметрический тест Манна – Уитни. Статистическая значимость считалась при $p < 0,05$.

Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана – Мейера. Результаты отображались в виде ступенчатого графика с постоянными значениями функции в промежуточных точках. Модель анализа выживания терапии, основанная на регрессии Кокса, позволяла оценить мгновенный риск наступления события – продолжения или отмены терапии. В рамках этого анализа определялись соотношения рисков (HR) с 95%-ными доверительными интервалами, а также оценивалась статистическая значимость влияния каждого независимого предиктора при уровне достоверности $p < 0,05$. Направление связи между корреляциями с ее степенью между двумя числовыми переменными были охарактеризованы с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при условии, что полученные данные не имели нормального распределения). Модель анализа зависимости количественной переменной от разных факторов была выполнена на основе метода линейной регрессии. Различия в статистической значимости при этом считались при $p < 0,05$.

Для оценки предсказываемых предиктивных способностей количественных признаков применяли анализ ROC-кривых. Для установления оптимального порогового значения (точка cut-off), применялся расчет индекса Юдена. Для количественной оценки

прогностической точности строились ROC-кривые и рассчитывалась площадь под кривой (AUC). Статистическая значимость различий оценивалась при $p < 0,05$.

Для прогнозирования вероятности продолжения/отмены первого ГИБП был выполнен анализ Вальда, включающий оценку 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.

2.9. Дизайн исследования

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Место метотрексата в терапии ювенильного идиопатического артрита

3.1.1. Характеристика пациентов, получавших метотрексат

Под нашим наблюдением находился 321 пациент, получавший базисную противоревматическую терапию. Терапия МТ была инициирована у 307 пациентов (307/321, 95,6%), из которых 74 пациента (74/307, 24,1%) достигли совершеннолетнего возраста.

У 12 пациентов с энтезит-ассоциированным артритом (12/321, 3,7%) в качестве базисного препарата был сульфасалазин, а у 2 пациентов была инициирована стартовая монотерапия ГИБП. В течение анализируемого периода исследования МТ был отменен у 61 пациента (61/307, 19,9%), причем у 11 человек (11/61, 18,0%) отмена препарата была проведена при достижении 18-летнего возраста.

Основными причинами отмены метотрексата (Рисунок 9) были нежелательные явления (43/61, 70,5%), в основном связанные с гастроинтестинальной непереносимостью препарата (30/43, 69,8%). Персистирующая гиперферментемия явилась причиной отмены метотрексата у 10 пациентов (10/43, 23,3%), явления лейкопении потребовали отмены терапии у 3 пациентов (3/43, 7,0%). Метотрексат был отменен из-за наступления ремиссии у 12 пациентов (12/61, 19,7%), а неэффективность терапии метотрексатом была отмечена лишь у 3 пациентов (3/61, 4,9%). Отмена из-за немедицинских проблем (отсутствие препарата в аптеке по месту жительства) была у 3 пациентов (3/61, 4,9%).

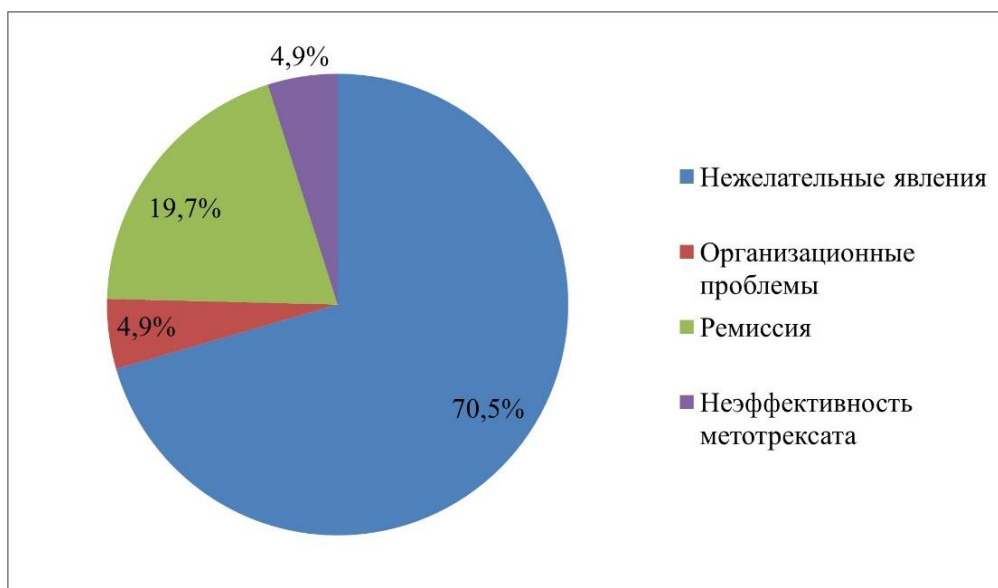


Рисунок 9 – Причины отмены метотрексата, %

В ходе исследования метотрексат применялся у 233 детей со следующим распределением по способу введения: парентерально или перорально 1 раз в неделю (в среднем, доза МТ составила 15 мг или 12,4 мг/м²). В большинстве случаев (204/233, 87,6%) пациенты получали метотрексат парентерально: 121 пациент (51,9%) подкожно и 83 пациента (35,7%) внутримышечно. Только 29 детей (12,4%) применяли метотрексат внутрь.

3.1.2. Выживаемость терапии метотрексатом у детей и пациентов, достигших 18-летнего возраста

Нами выполнен анализ выживаемости терапии МТ у исследуемых в зависимости от возрастной категории: показатель 1 – дети, показатель 2 – взрослые (Рисунок 10, Таблица 2).

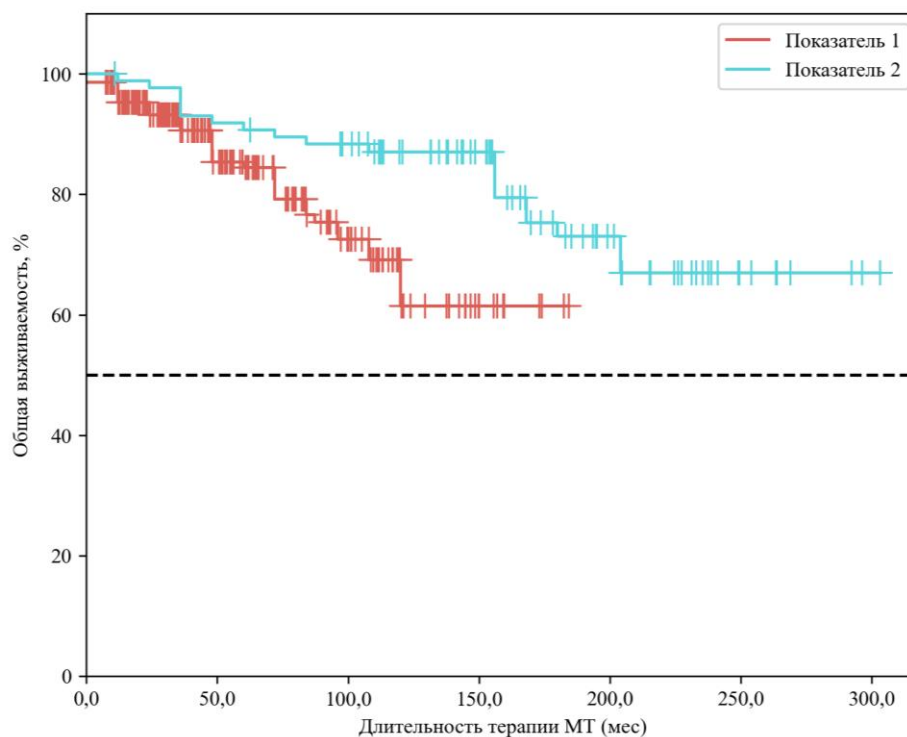


Рисунок 10 – Кривая общей выживаемости терапии МТ в зависимости от возраста (где показатель 1 – дети, показатель 2 – взрослые)

Таблица 2 – Значения общей выживаемости терапии МТ в зависимости от возрастной категории

Длительность терапии МТ (мес.)	Дети		Взрослые	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	98,6	95,8-99,6	100,0	100,0-100,0
50,0	85,3	78,9-89,9	91,9	83,7-96,0
100,0	72,5	63,0-80,0	88,3	79,4-93,6
150,0	61,5	48,8-71,9	87,1	77,8-92,6
200,0	61,5	48,8-71,9	73,0	59,8-82,5
250,0	61,5	48,8-71,9	66,9	52,0-78,2
300,0	61,5	48,8-71,9	66,9	52,0-78,2

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 ($p = 0,003$).

Далее нами была разработана модель пропорциональных рисков (с расчетом отношений рисков – ОР) для оценки связи между общей выживаемостью терапии МТ и возрастной категорией участников исследования (Таблица 3, Рисунок 11).

Таблица 3 – Изменения рисков отмены МТ в зависимости от возраста пациентов

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Возрастная категория: взрослые	0,409; 0,222-0,754	0,004*	0,409; 0,222-0,754	0,004*
Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

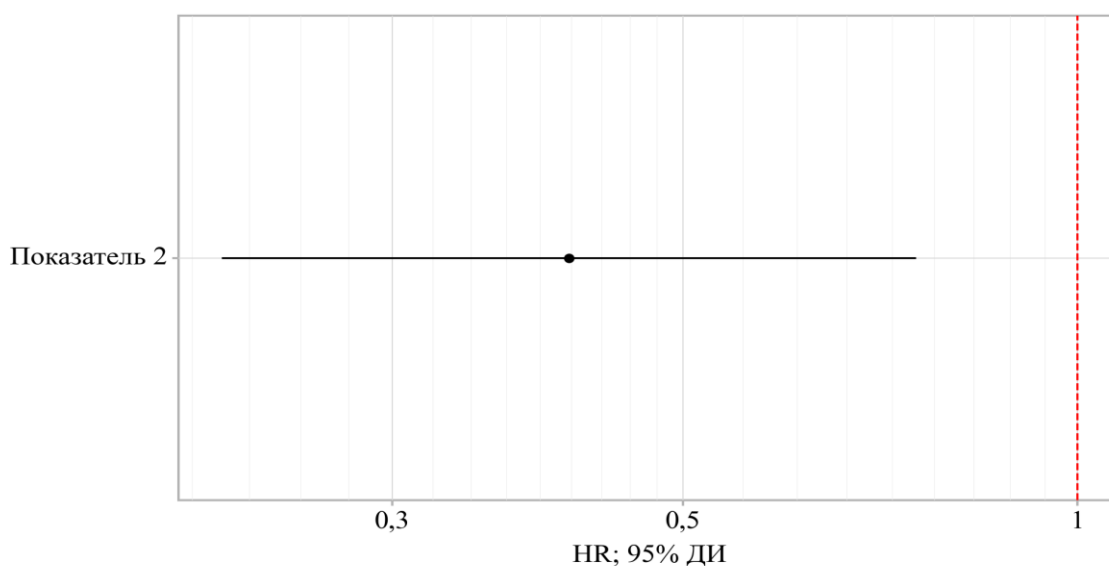


Рисунок 11 – Оценка ОР отмены МТ с указанием 95% ДИ

В ходе анализа выявлено, что риски отмены МТ достоверно уменьшались в группе взрослых пациентов в 2,443 раза ($p=0,004$).

По представленным результатам можно сделать следующий вывод: 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.

Далее был выполнен анализ общей выживаемости терапии МТ с учетом подтипа ЮА (Рисунок 12, Таблица 4).

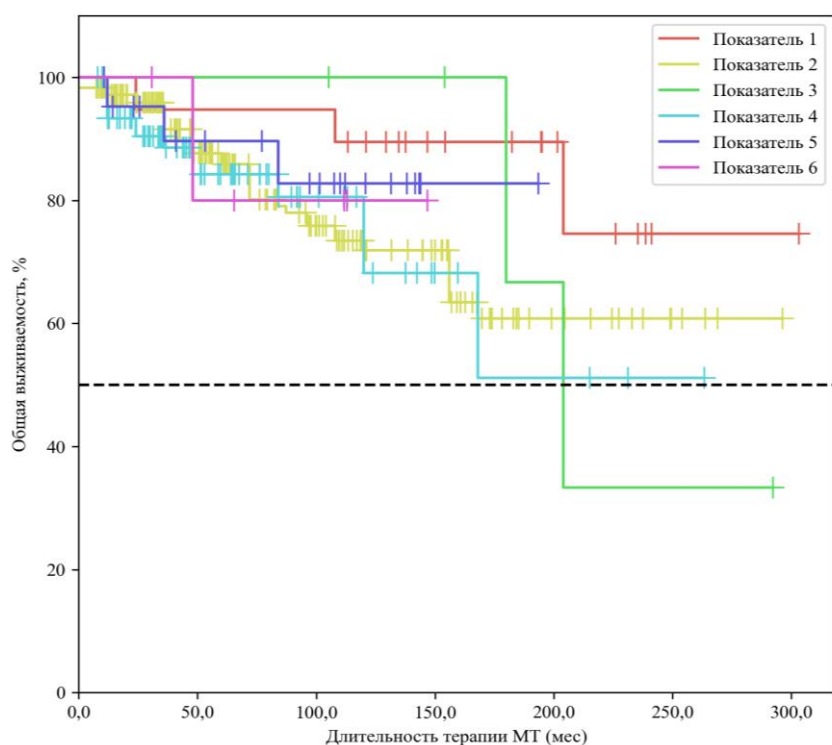


Рисунок 12 – Кривая общей выживаемости терапии метотрексатом в зависимости от варианта артрита (показатель 1 – системный вариант, показатель 2 – полиартрит, показатель 3 – распр. олигоартрит, показатель 4 – перс. олигоартрит, показатель 5 – ЭА, показатель 6 – ПсА)

Таблица 4 – Значения общей выживаемости терапии МТ в зависимости от варианта артрита

Длит-ть терапии МТ (мес)	системный		полиартрит		олиго распр		персОА		артрит+энтезит		псориатический	
	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	98,3	94,8 – 99,5	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
50,0	94,7	68,1 – 99,2	87,6	81,0 – 92,1	100,0	100,0 – 100,0	84,2	72,2 – 91,3	89,6	64,3 – 97,3	80,0	20,4 – 96,9
100,0	94,7	68,1 – 99,2	75,9	67,0 – 82,7	100,0	100,0 – 100,0	80,5	66,1 – 89,3	82,7	54,8 – 94,2	80,0	20,4 – 96,9
200,0	89,5	64,1 – 97,3	60,8	48,2 – 71,2	66,7	5,4 – 94,5	51,1	18,1 – 76,8	82,7	54,8 – 94,2	80,0	20,4 – 96,9
300,0	74,6	33,1 – 92,5	60,8	48,2 – 71,2	33,3	0,9 – 77,4	51,1	18,1 – 76,8	82,7	54,8 – 94,2	80,0	20,4 – 96,9

При анализе данных получено, что медиана выживаемости терапии достигнута только в группе распространившегося олигоартрита и составила 204,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 180,0-∞). При анализе выживаемости терапии МТ в других нозологических формах ЮА медиана выживаемости терапии не была достигнута, что указывает на высокую выживаемость терапии.

Далее нами был проведен анализ общей выживаемости терапии МТ у участников исследования с учетом причин отмены МТ (Рисунок 13, Таблица 5).

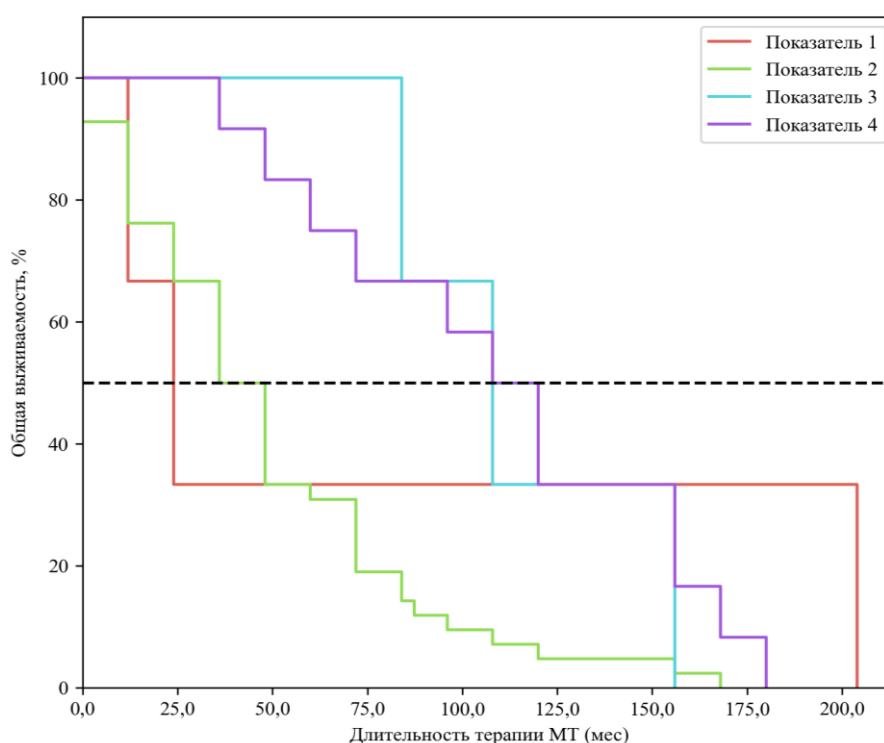


Рисунок 13 – Кривая общей выживаемости терапии МТ в зависимости от причины отмены (показатель 1 – неэффективность; показатель 2 – нежелательные причины; показатель 3 – организационные причины; показатель 4 – ремиссия)

Таблица 5 – Значения общей выживаемости терапии МТ в зависимости от причины отмены препарата

Длит-ть терапии МТ (мес)	неэффективность		НЯ		Орг		Ремиссия	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	92,9	79,5 – 97,6	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	33,3	0,9 – 77,4	66,7	50,3 – 78,7	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0

Продолжение Таблицы 5

50,0	33,3	0,9 – 77,4	33,3	19,8 – 47,5	100,0	100,0 – 100,0	83,3	48,2 – 95,6
75,0	33,3	0,9 – 77,4	19,0	8,9 – 32,0	100,0	100,0 – 100,0	66,7	33,7 – 86,0
100,0	33,3	0,9 – 77,4	9,5	3,0 – 20,6	66,7	5,4 – 94,5	58,3	27,0 – 80,1
125,0	33,3	0,9 – 77,4	4,8	0,9 – 14,2	33,3	0,9 – 77,4	33,3	10,3 – 58,8
150,0	33,3	0,9 – 77,4	4,8	0,9 – 14,2	33,3	0,9 – 77,4	33,3	10,3 – 58,8
200,0	33,3	0,9 – 77,4	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0

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.

Таким образом, на основании анализа выживаемости терапии метотрексатом необходимо уделять повышенное внимание оценке эффективности терапии в первые 24 месяца, мониторингу побочных эффектов в первые 36 месяцев и учитывать организационные факторы при планировании терапии метотрексатом у пациентов с ювенильными артритами.

3.1.3. Непереносимость метотрексата по данным адаптированного и валидированного опросника Methotrexate Intolerance Severity Score

По данным литературы, возможности пролонгированного применения МТ могут быть прекращены возможным возникновением ряда НЯ, в первую очередь – развитием гастроинтестинальной непереносимости. В качестве метода оценки гастроинтестинальной непереносимости МТ группой нидерландских исследователей

был разработан опросник MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score), который показал высокую эффективность в условиях реальной клинической практике [128].

Процедура валидации опросника MISS имела несколько этапов, в соответствии с международными правилами валидации опросников [197]. Данные этапы включали в себя следующие пункты:

1) оригинал опросника был переведен двумя независимыми переводчиками – носителями русского языка, специалистами с высшим лингвистическим образованием.

2) проведен процесс перевода опросника командой экспертов: педиатров, ревматологов и переводчика, который ранее не участвовал на первом этапе валидации. В процессе обсуждения была утверждена первоначальная версия опросника MISS с внесением стилистических изменений для понимания вопросов родителями пациентов с ЮИА.

3) данная версия опросника MISS была подвергнута обратному переводу с русского языка на английский. Работа была выполнена двумя переводчиками, которые являлись носителями английского языка и не были привлечены к двум предыдущим этапам валидации опросника.

4) была проведена экспертиза двух версий искомого опросника – английской и русскоязычной. В состав экспертной группы входили два врача-педиатра ГБУЗ РДКБ, четыре врача-ревматолога кардиоревматологического отделения ГБУЗ РДКБ, три преподавателя кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. В результате работы членов комиссии была оформлена и предложена в работу тестовая версия опросника MISS.

5) пилотное исследование тестовой версии опросника MISS - интервьюирование родителей 100 детей с ЮИА, принимающих МТ в качестве базисной терапии. В результате данного исследования было выявлено, что вопросы переведены корректно и не возникало трудностей при ответе на них. Родителям потребовалось не более трех минут для ответа на все представленные вопросы опросника, которые в конечной редакции заняли одну страницу. Таким образом, была создана окончательная версия опросника MISS, которая представлена в Приложении А.

Надежность шкал опросника оценивалась с помощью вычисления α -коэффициента Кронбаха по каждой из шкал (Таблица 6).

Таблица 6 – Величина α -коэффициента Кронбаха по шкалам опросника MISS у детей с ЮИА

Шкалы опросников	α -коэффициент
Боль в животе	0,76
Тошнота	0,85
Рвота	0,78
Поведенческие жалобы	0,89

Все шкалы опросника имеют результаты α -коэффициента $>0,7$, что является оптимальным уровнем внутренней согласованности опросника, принятого для проведения групповых исследований. Полученные данные сопоставимы с результатами, полученными авторами оригинального опросника [128].

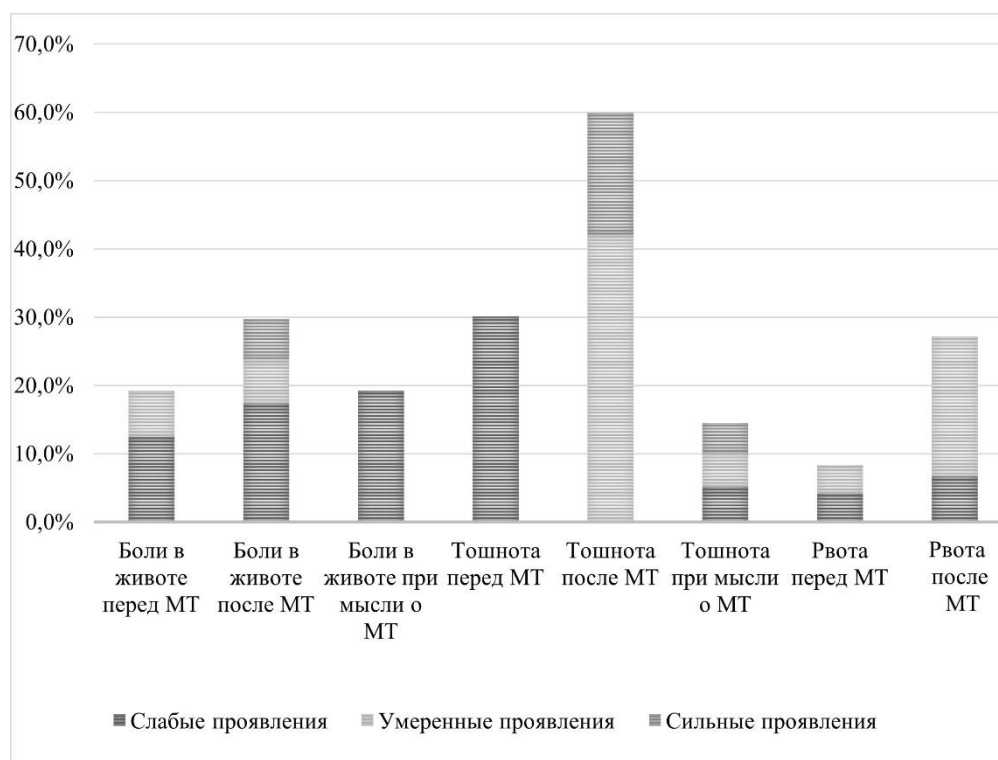


Рисунок 14 – Гастроинтестинальные НЯ, связанные с приемом МТ у исследуемых пациентов, %

Нами была проведена оценка гастроинтестинальной непереносимости МТ у 172 детей (кроме когорты пациентов, которым терапию отменили и которые достигли 18-летнего возраста), получавших данную терапию (Рисунок 14).

Более половины детей (103/172, 59,9%) отмечали тошноту после приема МТ, преимущественно умеренно и сильно выраженную (соответственно 72/103 пациента,

69,9%, и 31/103 пациента, 30,1%). Боли в животе после приема МТ отмечались у трети пациентов (52/172, 30,2%), у половины из них (26/52, 50,0%) боли в животе были слабыми и не вызывали какого-либо дискомфорта. Боли были умеренными у 12 из 52 пациентов (23,1%) и только в 3 случаях (5,8%) носили интенсивный характер. Рвота после введения МТ была выявлена у 48 пациентов (27,9%); только у четверти из них (12/48, 25,0%) рвота была однократной и существенно не влияла на состояние и самочувствие детей. Обращает на себя внимание рвота перед введением МТ у 4 пациентов (8,3%).

У трети пациентов (31/103, 30,1%) осознание предстоящего введения препарата сопровождалось чувством тошноты различной степени выраженности. На боли в животе при мысли о предстоящем введении МТ указали родители 10 пациентов (10/52, 19,2%). У большинства детей (6/10, 60,0%) боли были неинтенсивными.

Беспокойство во время приема МТ зафиксировано у 103 детей (59,9%). Отмечали плаксивость 68 пациентов (68/172, 39,5%), а раздражительность – 111 пациентов (64,5%). Нежелание принимать препарат отмечено у 105 пациентов (61,0%).

Стоит отметить наличие жалоб на боли в животе, тошноту и рвоту перед введением МТ (соответственно 19,2%, 30,1% и 8,3%), что свидетельствует о том, что данные жалобы могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при обострении суставного синдрома.

По результатам проведенного опроса, непереносимость МТ, установленная на основании суммы 6 баллов и более при наличии поведенческих реакций, была выявлена у 55 (32,0%) пациентов.

Таким образом, приведенная актуальность и необходимость подходов профилактики гастроинтестинальной непереносимости МТ диктуют важность применения адаптированной и валидированной русскоязычной версии опросника MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) для широкого использования в условиях реальной клинической практики.

3.1.4. Применение ондансетрона в качестве опции повышения выживаемости терапии метотрексатом

В ходе исследования была отобрана группа из 30 пациентов с гастроинтестинальной непереносимостью МТ, которым с антиэметической целью был назначен препарат ондансетрон. Обязательным критерием включения в исследование было добровольное согласие на участие.

Группа пациентов, получавшая метотрексат, проходила процедуру анкетирования с помощью валидированной версии опросника MISS до приема ондансетрона и через 3 месяца при осмотре в динамике. Данный препарат пациенты принимали постоянно, на протяжении не менее 6-12 месяцев, и эффект препарата, по результатам опроса, был сохранен на протяжении всего срока исследования. Ондансетрон применялся у детей с проявлениями гастроинтестинальной непереносимости различной степени выраженности, в соответствии с инструкцией, в зависимости от возраста пациента: дети в возрасте от 4-11 лет получали 4 мг ондансетрона за 30 минут до приема метотрексата, дети старше 12 лет – 8 мг ондансетрона за 30 минут до приема метотрексата. Кроме того, в группу пациентов, которые получали/не получали ондансетрон, были включены дети, которые не имели гиперферментемии по данным биохимического анализа крови, цитопении в общем анализе крови, аллергических реакций и сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем.

Далее нами представлены результаты гастроинтестинальной непереносимости метотрексата до и после приема ондансетрона (Таблица 7).

Таблица 7 – Гастроинтестинальная непереносимость метотрексата до и после приема ондансетрона

Показатель	До приема ондансетрона	После приема ондансетрона	p
Боли в животе после приема МТ:			
нет	23 (76,6%)	27 (90,0%)	p>0,05
слабые	4 (57,1%)	2 (66,6%)	p>0,05
умеренные	3 (42,9%)	1 (33,4%)	p>0,05
серьезные	0	0	p>0,05

Продолжение Таблицы 7

Боли в животе от нескольких часов до одного дня перед приемом метотрексата:			
нет	25 (83,3%)	29 (96,7%)	p>0,05
слабые	5 (16,7%)	1 (3,3%)	p>0,05
умеренные	0	0	p>0,05
серьезные	0	0	p>0,05
Боли в животе при мысли о метотрексате:			
нет	25 (83,3%)	28 (93,3%)	p>0,05
слабые	5 (16,7%)	1 (3,3%)	p>0,05
умеренные	0	1 (3,3%)	p>0,05
серьезные	0	0	p>0,05
Тошнота после приема метотрексата:			
нет	0	9 (30,0%)	p>0,05
слабая	9 (30,0%)	17 (56,7%)	*p<0,05
умеренная	18 (60,0%)	3 (10,0%)	*p<0,05
серьезная	3(10,0%)	1 (3,3%)	p>0,05
Тошнота от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата:			
нет	13 (43,3%)	17 (56,7%)	p>0,05
слабая	12 (40,0%)	10 (33,3%)	p>0,05
умеренная	4 (13,3%)	2 (6,7%)	p>0,05
серьезная	1 (3,3%)	1 (3,3%)	p>0,05
Тошнота при мысли о метотрексате:			
нет	9 (30,0%)	17 (56,7%)	*p<0,05
слабая	13 (43,3%)	11 (36,7%)	p>0,05
умеренная	3 (10,0%)	0	p>0,05
серьезная	5 (16,7%)	2 (6,7%)	p>0,05
Рвота после приема метотрексата:			
нет	22 (73,3%)	28 (93,3%)	*p<0,05
слабая	6 (20,0%)	2 (6,7%)	p>0,05
умеренная	1 (3,3%)	0	p>0,05
серьезная	1 (3,3%)	0	p>0,05
Рвота от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата:			
нет	28 (93,3%)	30 (100,0%)	p>0,05
слабая	1 (3,3%)	0	p>0,05
умеренная	1 (3,3%)	0	p>0,05
серьезная	0	0	p>0,05
Примечание* – статистически значимые различия значений показателей между 2 группами (при p < 0,05)			

Таким образом, до приема ондансетрона боли в животе после приема метотрексата отмечались у 7 пациентов (7/30, 23,3%), причем 4 пациента (4/7, 57,1%) отмечали боли редкие и слабые, а у 3 пациентов (3/7, 42,9%) боли носили умеренный

характер и оказывали влияние на общее самочувствие. У большинства пациентов (23/30, 76,6%) болей в животе после приема метотрексата не отмечалось.

На фоне приема ондансетрона боли в животе отсутствовали у 27 пациентов (27/30, 90,0%). Лишь у трех пациентов оставались жалобы: у 2 пациентов сохранялись слабые боли (2/3, 66,6%), у 1 пациента боли носили умеренный характер (1/3, 33,4%). В двух группах различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

До приема ондансетрона боли в животе от нескольких часов до одного дня перед приемом МТ отмечались у 5 пациентов (5/30, 16,7%), были слабыми и не влияли на общее состояние. Дополнительно этим пациентам было проведено эндоскопическое обследование в объеме фиброгастродуоденоскопии, по результатам которой был выявлен хронический гастродуоденит в стадии обострения у 3 пациентов, а другие 2 пациента принимали НПВС из-за обострения суставного синдрома. Указанные причины, по нашему мнению, обуславливают жалобы на болевой синдром до приема метотрексата в этой подгруппе.

На фоне приема ондансетрона боли в животе от нескольких часов до одного дня перед приемом метотрексата сохранились лишь у 1 пациента (1/30, 3,3%) и были слабыми. В двух группах различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Слабые боли в животе при мысли о метотрексате были у 5 пациентов (5/30, 16,7%). На фоне приема ондансетрона слабые боли сохранились лишь у 1 пациента (1/30, 3,3%), однако появились умеренные боли у 1 пациента, который ранее болей не отмечал (1/30, 3,3%). Появление данной симптоматики можно связать с параллельным приемом противовоспалительного препарата этим пациентом.

До приема ондансетрона тошнота различной степени выраженности после приема метотрексата отмечалась у всех 30 пациентов, в том числе слабая – у 9 пациентов (9/30, 30,0%), умеренная – у 18 пациентов (18/30, 60,0%) и выраженная – у 3 пациентов (3/30, 10,0%). При приеме ондансетрона в динамике были получены следующие результаты: не было тошноты после приема метотрексата у 9 пациентов (9/30, 30,0%), слабая тошнота сохранялась у 17 пациентов (17/30, 56,7%), умеренная тошнота – у 3 пациентов (3/30, 10,0%), серьезные проявления тошноты были отмечены у 1 пациента (1/30, 3,3%). В двух группах представленные различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты данных опроса по наличию тошноты от нескольких часов до одного дня перед приемом метотрексата в группе, где пациенты не получали ондансетрон, были

следующими: отсутствовала тошнота у 13 пациентов (13/30, 43,3%), слабая тошнота отмечена у 12 пациентов (12/30, 40,0%), умеренные проявления – у 4 пациентов (4/30, 13,3%) и серьезные проявления отмечены у 1 пациента (1/30, 3,3%). В группе пациентов, которые получали ондансетрон, тошнота отсутствовала у 17 пациентов (17/30, 56,7%), слабая тошнота была у 10 пациентов (10/30, 33,3%), умеренная тошнота отмечена у 2 пациентов (2/30, 6,7%) и серьезная тошнота была у 1 пациента (1/30, 3,3%). В двух группах представленные различия были статистически незначимы ($p>0,05$).

Тошнота при мысли о метотрексате до приема ондансетрона была у 21 пациента (21/30, 70,0 %) разной выраженности: слабая – у 13 пациентов (13/30, 43,3%), умеренная – у 3 пациентов (3/30, 10,0%) и серьезные проявления были отмечены у 5 пациентов (5/30, 16,7%). При приеме ондансетрона в динамике были получены следующие результаты: не было тошноты при мысли о метотрексате у 17 пациентов (17/30, 56,7%), что явилось статистически значимым по сравнению с аналогичным показателем группы, где ондансетрон не применялся, слабая тошнота сохранялась у 11 пациентов (11/30, 36,7%), серьезные проявления тошноты были отмечены у 2 пациентов (2/30, 6,7%). Умеренных проявлений тошноты в данной группе не было отмечено.

До приема ондансетрона рвота после метотрексата отсутствовала у 22 пациентов (73,3%), у остальных 8 пациентов (8/30, 26,7%) отмечалась рвота разной выраженности: слабая – у 6 пациентов (6/30, 20,0%), умеренные и серьезные проявления встречались по одному пациенту (3,3%). При приеме ондансетрона в динамике были получены следующие результаты: не было рвоты после приема метотрексата у 28 пациентов (28/30, 93,3%, $p<0,05$), слабые проявления рвоты сохранялась у 2 пациентов (2/30, 6,7%), умеренных и серьезных проявлений рвоты после приема метотрексата в данной группе отмечено не было.

Рвота от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата в группе, где ондансетрон не назначался, была лишь у 2 пациентов (2/30, 6,7 %), и проявления были слабыми и умеренными. На фоне приема ондансетрона рвота была купирована у этих пациентов.

При анализе поведенческих реакций при приеме метотрексата были получены следующие результаты, представленные в Таблице 8.

Таблица 8 – Поведенческие реакции при приеме МТ до и после применения ондансетрона

Показатель	До приема ондансетрона	После приема ондансетрона	p
Беспокойство во время приема метотрексата:			
нет	2 (6,7%)	4 (13,3%)	p>0,05
слабое	5 (16,7%)	21 (70,0%)	*p<0,05
умеренное	17 (56,7%)	3 (10,0%)	*p<0,05
серьезное	6 (20,0%)	2 (6,7%)	p>0,05
Плач при приеме метотрексата:			
нет	3 (10,0%)	8 (26,7%)	p>0,05
слабый	7 (23,3%)	17 (56,7%)	*p<0,05
умеренный	15 (50,0%)	2 (6,7%)	*p<0,05
серьезный	5 (16,7%)	3 (10,0%)	p>0,05
Раздражение при приеме метотрексата:			
нет	2 (6,7%)	3 (10,0%)	p>0,05
слабое	5 (16,7%)	20 (66,7%)	*p<0,05
умеренное	14 (46,7%)	4 (13,3%)	*p<0,05
серьезное	9 (30,0%)	3 (10,0%)	p>0,05
Отказ от приема метотрексата:			
нет	3 (10,0%)	3 (10,0%)	p>0,05
слабый	2 (6,7%)	20 (66,7%)	*p<0,05
умеренный	12 (40,0%)	4 (13,3%)	*p<0,05
серьезный	13 (43,3%)	3 (10,0%)	*p<0,05
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями (при p < 0,05)			

До приема ондансетрона беспокойство во время приема метотрексата отмечалось у 28 пациентов (28/30, 93,3%), причем умеренное беспокойство – практически у половины пациентов (17/30, 56,7%), серьезное беспокойство у 6 пациентов (6/30, 20,0%), а слабые проявления были отмечены лишь у 5 пациентов (5/30, 16,7%). На фоне приема ондансетрона у 4 пациентов ощущение беспокойства было нивелировано (4/30, 13,3%), у большинства пациентов оставались лишь слабые проявления беспокойства (21/30, 70,0%). Умеренные и серьезные проявления беспокойства остались у 3 и 2 пациентов (10,0% и 6,7%) соответственно. В двух группах представленные различия были статистически значимы (p<0,05).

Плач при приеме метотрексата у пациентов, которые не получали ондансетрон, был выявлен у 27 пациентов (27/30, 90,0%), из которых преобладали умеренные проявления у половины пациентов (15/30, 50,0%). Слабые поведенческие реакции в виде

плача отмечены у 7 пациентов (7/30, 23,3%), серьезные – у 5 пациентов (16,7%). На фоне приема ондансетрона 8 пациентов (8/30, 26,7%) заметили отсутствие данной поведенческой реакции, в основном стали преобладать слабые проявления плача – 17 пациентов (17/30, 56,7%). Серьезные проявления сохранялись у 3 пациентов (3/30, 10,0%), умеренные – у 2 пациентов (2/30, 6,7%). В данных группах представленные различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

До приема ондансетрона раздражительность при приеме метотрексата выявлена практически у всех пациентов (28/30, 93,3%), в основном превалировали умеренные проявления у 14 пациентов (14/30, 46,7%). Слабые проявления были у 5 пациентов (5/30, 16,7%), а серьезные – у 9 пациентов (30,0%). При приеме ондансетрона у 3 пациентов (3/30, 10,0%) отсутствовала раздражительность при приеме метотрексата, однако отмечались слабые проявления данной поведенческой реакции у 20 пациентов (20/30, 66,7%). Умеренные проявления зафиксированы у 4 пациентов (4/30, 13,3%), серьезные – у 3 пациентов (3/30, 10,0%). В двух группах представленные различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Данные изменения мы связываем, прежде всего, с полипрагмазией, нежеланием детей принимать дополнительные лекарственные препараты, что ведет к повышению «слабой» раздражительности у пациентов.

До приема ондансетрона отказ принимать метотрексат был выявлен у 27 пациентов (27/30, 90,0%). Серьезные поведенческие реакции, связанные с отказом от приема метотрексата, выявлены у 13 пациентов (13/30, 43,3%), умеренные – у 12 пациентов (12/30, 40,0%), а слабые – у 2 пациентов (2/30, 6,7%). На фоне приема ондансетрона число пациентов, которые готовы были отказаться от терапии метотрексатом, составило также 27 пациентов (27/30, 90,0%), однако в большинстве случаев данная поведенческая реакция имела слабые проявления – у 20 пациентов (20/30, 66,7%). Умеренные проявления встретились у 4 пациентов (4/30, 13,3%), а серьезные – у 3 пациентов (3/30, 10,0%). Указанные результаты не уменьшают число пациентов, готовых отказаться от терапии метотрексатом, однако отмечается преобладание пациентов со слабой мотивацией к отказу. Указанные различия в группах являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

С помощью полученных данных нами был разработан персонализированный алгоритм действий врача-ревматолога при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата (Приложение В).

Резюме

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, позволяют сделать следующие заключения:

–метотрексат является наиболее часто назначаемым базисным противоревматическим препаратом в терапии ЮИА. Выживаемость терапии метотрексатом лучше у группы взрослых пациентов по сравнению с детьми (риски отмены метотрексата уменьшались в группе взрослых пациентов в 2,443 раза);

–такие варианты ювенильного артрита, 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;

–на основании полученного анализа выживаемости терапии метотрексатом необходимо уделять повышенное внимание оценке эффективности терапии в первые 24 месяца, мониторингу побочных эффектов терапии метотрексатом в первые 36 месяцев и учитывать организационные факторы при планировании терапии метотрексатом у пациентов с ЮА;

–в ходе исследования нами адаптирован и валидирован опросник гастроинтестинальной непереносимости метотрексата MISS, с выявлением гастроинтестинальной непереносимости МТ у 55 (32,0%) пациентов;

–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;

–был разработан персонализированный алгоритм действий при выявлении гастроинтестинальной непереносимости метотрексата у детей с ЮА для применения в рутинной практике врача.

3.2. Результаты применения первого генно-инженерного биологического препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом

3.2.1. Краткая характеристика пациентов, получавших стартовый генно-инженерный биологический препарат

Под наблюдением находился 321 пациент, которому была инициирована терапия ГИБП в период с декабря 2005 по апрель 2024 года.

Длительность терапии первым ГИБП составила в среднем 38,2 (22,8-75,0) месяца. Длительность терапии у пациентов, которые продолжали терапию первым препаратом при включении в исследование, составила 40,1 (24,8-90,7) месяцев, а в случае отмены препарата – 31,9 (11,7-58,8) месяцев.

При оценке эффективности стартового ГИБП (n=321) (Рисунок 15) статус неактивного заболевания был установлен у 179 пациентов (55,8%). Минимальная активность заболевания отмечена у 123 пациентов (38,3%), а у 19 детей (5,9%) отсутствовал клинический эффект от лечения первым ГИБП.

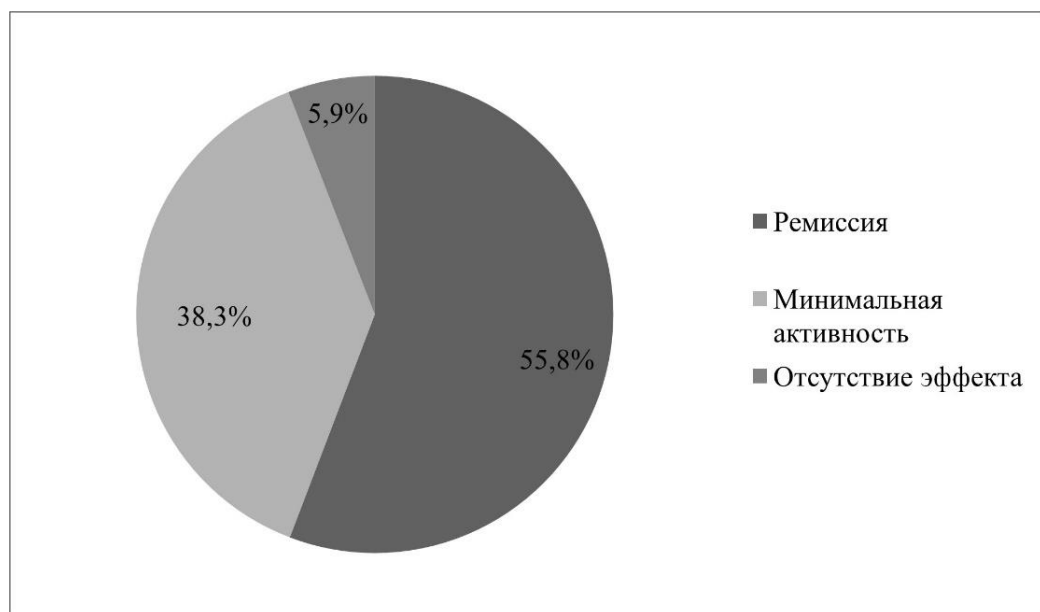


Рисунок 15 – Эффект терапии первым ГИБП

Таким образом, стартовый ГИБП был отменен у 103 человек (32,0%). Практически у половины пациентов (54/103 человека, 52,4%) ведущей причиной отмены терапии явилась неэффективность. Нежелательные явления при приеме первого ГИБП

стали причиной отмены у 6 человек (5,8%). 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%).

Длительность перерыва между отменой 1-го ГИБП и началом 2-го ГИБП составляла $1,1 \pm (0,2-6,0)$ месяца.

3.2.2. Оценка выживаемости терапии стартовым генно-инженерным биологическим препаратом у детей с ювенильными артритами

Нами выполнен анализ общей выживаемости терапии первым ГИБП у пациентов (Рисунок 16).

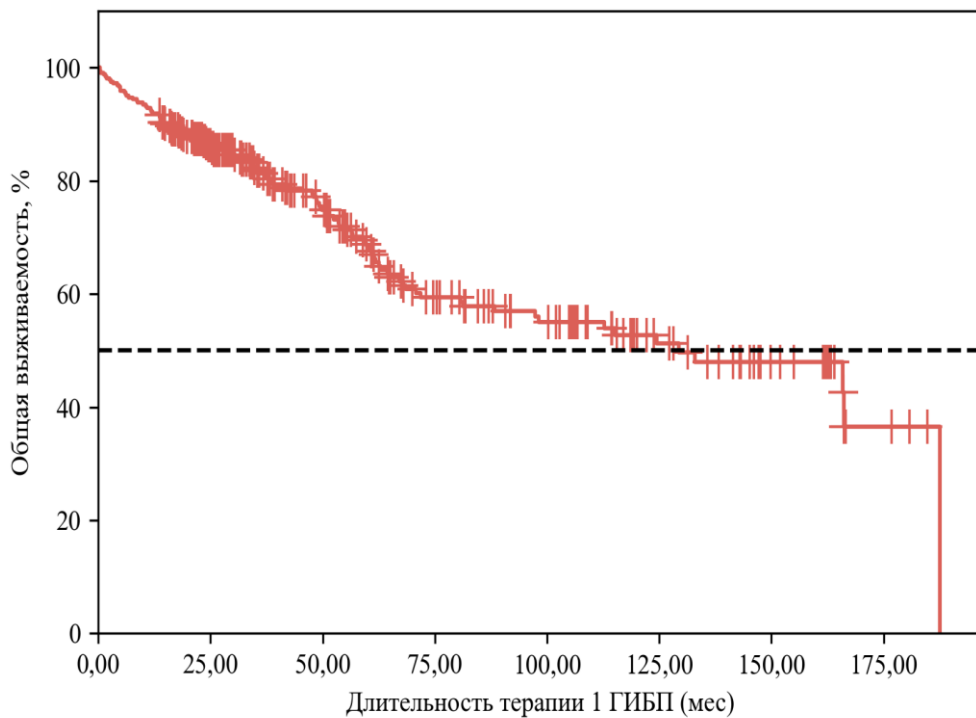


Рисунок 16 – Кривая общей выживаемости терапии первым ГИБП

В ходе анализа выявлено, что медиана выживаемости терапии первым ГИБП составила 129,3 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 88,30-187,60); 25-й процентиль выживаемости терапии составил 49,8 месяца (95% ДИ: 38,70-59,40); 75-й процентиль составил 187,6 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 166,10-187,60).

Далее был проведен анализ выживаемости терапии первым ГИБП в зависимости от применяемого препарата. Общее количество назначений ГИБП первой линии составило 321 эпизод у 321 пациента. Отменили первый ГИБП у 103 пациентов (103/321, 32,1%), продолжили прием первого ГИБП 218 пациентов (218/321, 67,9%) (Таблица 9).

Таблица 9 – Доли препаратов, составлявших первый ГИБП

ГИБП	Показатель
	Число назначений ГИБП в качестве первой линии, общее количество инициаций, из них продолжена терапия и терапия прекращена (% от общего числа назначений)
Этанерцепт	168 124 (73,8%) / 44 (26,2%)
Адалимумаб	58 43 (74,1%) / 15 (25,9%)
Голимумаб	26 19 (73,1%) / 7 (26,9%)
Абатацепт	25 11 (44,0%) / 14 (56,0%)
Тоцилизумаб	14 6 (42,9%) / 8 (57,1%)
Секукинумаб	10 7 (70,0%) / 3 (30,0%)

При приеме этанерцепта, который получали большинство пациентов, медиана выживаемости терапии составила 165,8 месяцев, а при приеме адалимумаба – лишь 80,8 месяцев, то есть почти в 2 раза меньше. Стоит также отметить и другие ГИБП, которые были иницированы пациентам в качестве стартового препарата: инфликсимаб был иницирован 13 пациентам, отменен у 10 пациентов, продолжают получать 3 пациента (10/13, 76,9%) в среднем 16,2 (23,9-11,7) месяцев; тофацитиниб получали 2 пациента, 2 продолжили (2/2, 100,0%); упатацитиниб получали 2 пациента, 2 продолжили (2/2, 100,0%). Одному пациенту была иницирована комбинация двух разных по механизму действия ГИБП – голимумаб + тофацитиниб. Данные о выживаемости терапии стартовыми ГИБП представлены на Рисунке 17.

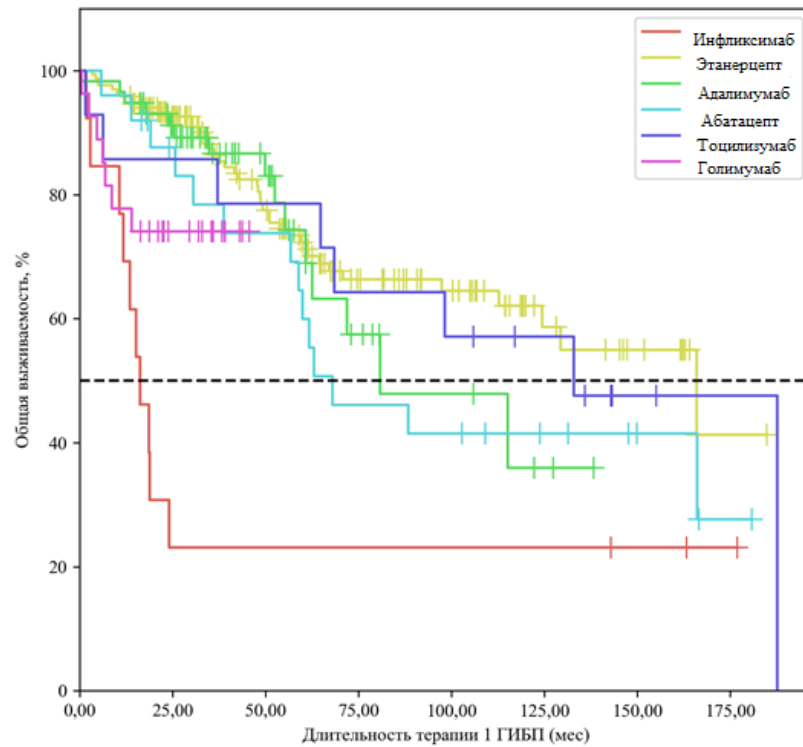


Рисунок 17 – График дожития первого ГИБП

Согласно полученным данным, малое количество пациентов, получающих ритуксимаб и инфликсимаб, прекратили терапию данными ГИБП в течение первого года лечения, что связано с режимом введения указанных препаратов. При первоначальном анализе данных выживаемости терапии стартовым ГИБП при ЮА было получено, что лучшую выживаемость терапии обеспечивают ЭТЦ, АДЛ, ТЦЗ и АБТ.

Нами проведен анализ общей выживаемости терапии стартовым ГИБП у участников исследования в зависимости от варианта первого ГИБП за первые два года терапии (Рисунок 18).

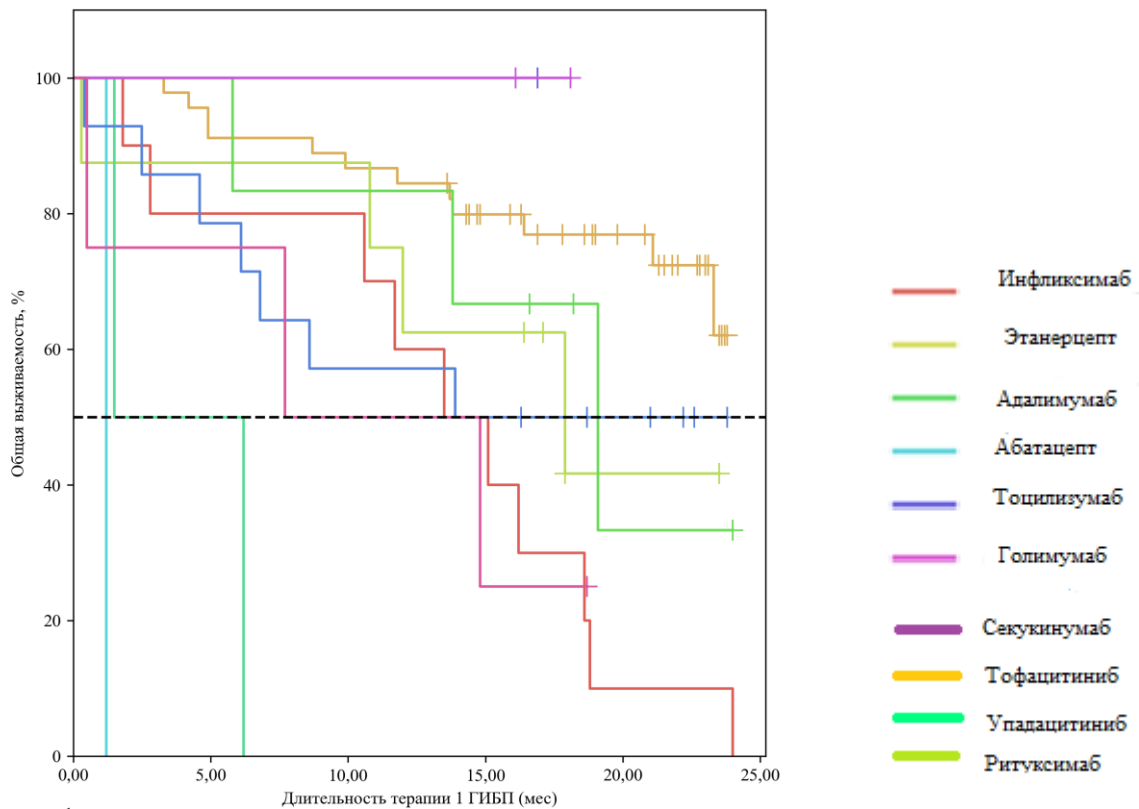


Рисунок 18 – Кривая общей выживаемости терапии стартовым ГИБП в зависимости от первого ГИБП

В ходе анализа было выявлено, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов, получавших в качестве стартового ГИБП инфликсимаб - составила 13,50 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 1,80-18,60), в группе адалимумаба – 17,90 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 0,30- ∞), в группе абатацепта – 19,10 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 5,80- ∞). Стоит отметить, что медианы выживаемости терапии в группах пациентов, получавших тоцилизумаб и ритуксимаб, составили 1,5 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1,50-6,20) и 1,2 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1,20-1,20) соответственно, что свидетельствует о коротком сроке применения данных препаратов. Самый низкий срок применения также зафиксирован в группе секукинумаба, где медиана выживаемости терапии была равна 7,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 0,50- ∞). Медиана выживаемости терапии в группах этанерцепта, голимумаба, тофацитиниба и упадацитиниба не была достигнута, что свидетельствует о том, что к моменту окончания наблюдения большинство пациентов в этих группах продолжали прием данных препаратов.

Различия общей выживаемости были статистически значимыми ($p < 0,001$) (Таблица 10, Рисунок 19).

Таблица 10 – Вариации риска отмены первого ГИБП с учетом терапевтического статуса терапии

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Статус терапии первым ГИБП: отмена первого ГИБП	775592226,083; 0,000-inf	0,994	14,999; 7,144-31,490	< 0,001*
ЭТН	0,363; 0,182-0,726	0,004*	0,882; 0,447-1,741	0,717
АДЛ	0,742; 0,271-2,037	0,563	1,224; 0,443-3,378	0,697
АБТ	0,594; 0,195-1,807	0,358	0,889; 0,292-2,712	0,836
ТЦЗ	4,780; 1,000-22,852	0,050	4,212; 0,898-19,764	0,068
РТК	13,870; 1,280-150,296	0,031*	12,872; 1,203-137,721	0,035*
Гол	0,784; 0,339-1,811	0,568	1,889; 0,800-4,458	0,147
Тофа	0,198; 0,004-9,261	0,409	0,596; 0,004-92,092	0,841
Упада	0,199; 0,013-3,105	0,249	0,599; 0,016-21,858	0,780
Секуки	1,434; 0,430-4,781	0,557	1,756; 0,529-5,824	0,357
Примечание* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

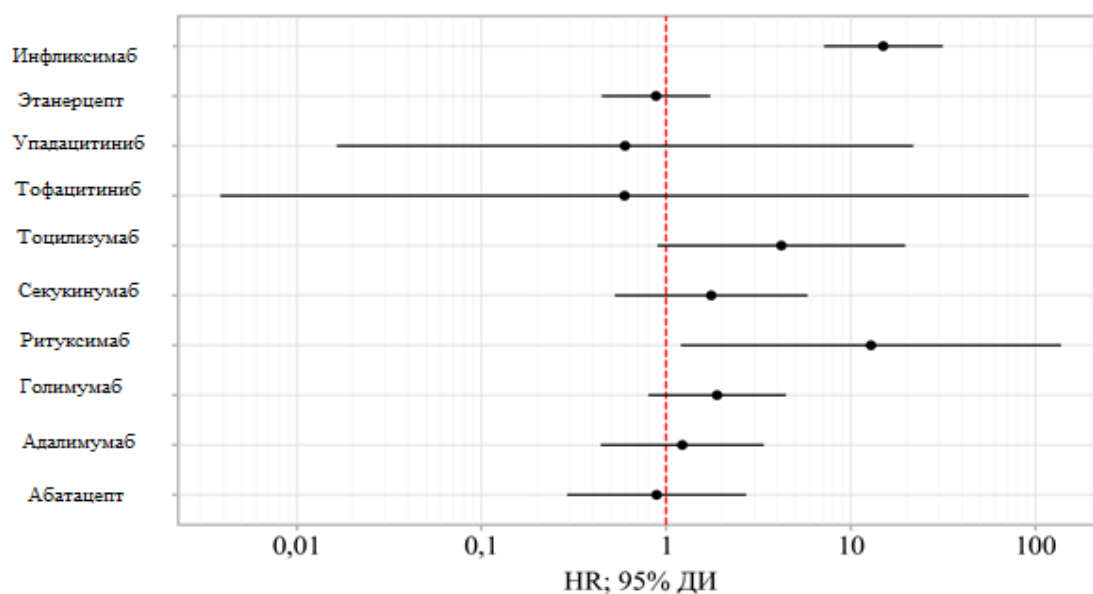


Рисунок 19 – Расчет значений ОР отмены стартового ГИБП

При оценке статуса терапии стартовым ГИБП риски отмены препарата увеличивались при инициации ритуксимаба в 12,872 раза.

Выполнен анализ общей выживаемости терапии стартовым ГИБП у пациентов с поправкой на вариант ЮА (Рисунок 20, Таблица 11).

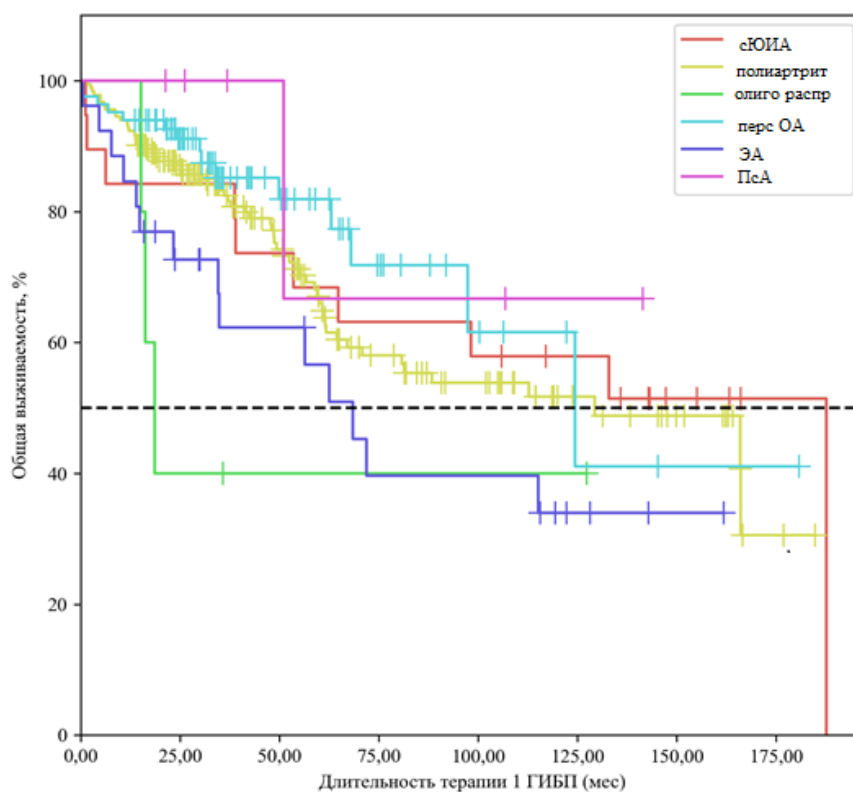


Рисунок 20 – Кривая общей выживаемости терапии первым ГИБП в зависимости от варианта артрита

Таблица 11 – Значения общей выживаемости терапии первым ГИБП в зависимости от подтипа ювенильного артрита

Длит- ть терапи и 1 ГИБП (мес)	системный		полиартрит		олиго распр		персОА		артрит+энтезит		псорА	
	Общ выж- ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	84,2	58,7 – 94,6	87,0	81,1 – 91,2	40,0	5,2 – 75,3	91,1	82,2 – 95,7	72,6	51,0 – 85,9	100,0	100,0 – 100,0
50,0	73,7	47,9 – 88,1	74,2	66,0 – 80,8	40,0	5,2 – 75,3	81,9	68,3 – 90,1	62,3	39,4 – 78,6	100,0	100,0 – 100,0
100,0	57,9	33,2 – 76,3	53,9	43,6 – 63,0	40,0	5,2 – 75,3	61,6	34,9 – 80,0	39,6	18,7 – 60,0	66,7	5,4 – 94,5

Продолжение Таблицы 11

150,0	51,5	27,2 – 71,3	48,8	37,4 – 59,3	40,0	5,2 – 75,3	41,0	9,0 – 71,9	34,0	14,5 – 54,7	66,7	5,4 – 94,5
175,0	51,5	27,2 – 71,3	30,5	11,6 – 52,0	40,0	5,2 – 75,3	41,0	9,0 – 71,9	34,0	14,5 – 54,7	66,7	5,4 – 94,5

При анализе полученных данных выявлено, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов с системным вариантом артрита составила 187,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 38,90-187,60), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания, чем при других вариантах ювенильного артрита. В группе пациентов с полиартритом, медиана выживаемости терапии составила 129,30 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 67,00-∞). В группе пациентов с персОА, медиана выживаемости составила 124,4 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 97,30-∞), в группе пациентов с ЭА - 68,5 месяцев (95% ДИ: 34,60-∞). Наиболее низкая медиана выживаемости терапии первым ГИБП получена в группе пациентов с распрОА - 18,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 15,10-∞), что говорит о более тяжелом течении заболевания среди суставных форм ЮА. Медиана выживаемости терапии в группе пациентов с ПсА, напротив, не достигнута, что позволяет сделать вывод о лучшей выживаемости терапии первым ГИБП в данной группе.

Был осуществлен анализ общей выживаемости у пациентов с учетом статуса терапии метотрексатом: 1-я группа – пациенты, которые получали МТ и ГИБП; 2-я группа – пациенты, у которых МТ был отменен; 3 группа – пациенты, которым МТ не был инициирован, проводилась только монотерапия ГИБП (Рисунок 21, Таблица 12).

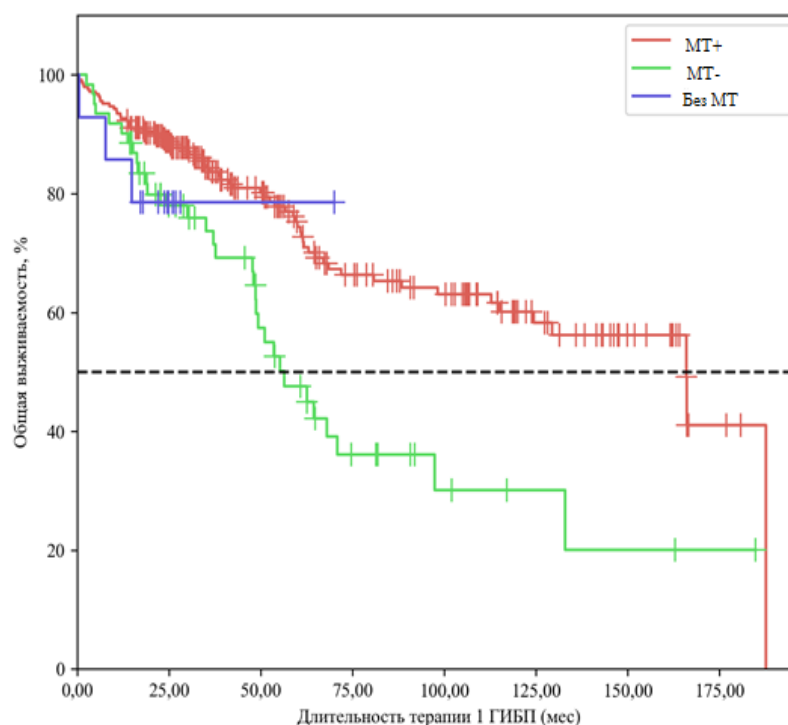


Рисунок 21 – Кривая общей выживаемости в зависимости от статуса терапии метотрексатом

Таблица 12 – Значения общей выживаемости терапии стартовым ГИБП (с учетом МТ)

Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)	получает		отменен		не назначался	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0- 100,0	100,0	100,0- 100,0	100,0	100,0- 100,0
25,0	88,8	84,0- 92,2	78,0	65,0- 86,6	78,6	47,2- 92,5
50,0	80,2	73,8- 85,1	57,4	42,3- 69,9	78,6	47,2- 92,5
75,0	66,4	58,0- 73,5	36,1	21,8- 50,6	78,6	47,2- 92,5
100,0	63,1	54,3- 70,7	30,1	15,1- 46,6	78,6	47,2- 92,5
125,0	58,3	48,4- 66,9	30,1	15,1- 46,6	78,6	47,2- 92,5
150,0	56,3	46,0- 65,3	20,1	5,3-41,5	78,6	47,2- 92,5
175,0	41,0	21,9- 59,3	20,1	5,3-41,5	78,6	47,2- 92,5

Анализ показал, что медиана выживаемости терапии стартовым ГИБП в группе пациентов, получавших терапию метотрексат + ГИБП, составила 165,9 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 124,40-187,60). Медиана выживаемости терапии

стартовым ГИБП в группе пациентов, где метотрексат был отменен, составила 56,4 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 47,90-97,30). Различия общей выживаемости были статистически значимы ($p = 0,002$).

В ходе анализа взаимоотношения общей выживаемости терапии стартовым ГИБП с различными переменными были получены следующие вариации модели рисков отмены стартового ГИБП (Таблица 13, Рисунок 22):

Таблица 13 – Вариации риска отмены стартового ГИБП с учетом статуса терапии МТ

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Статус терапии МТ: отменен	2,237; 1,464-3,420	< 0,001*	2,237; 1,464-3,420	< 0,001*
Статус терапии МТ: не назначался	1,796; 0,557-5,785	0,327	1,796; 0,557-5,785	0,327
Примечание* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

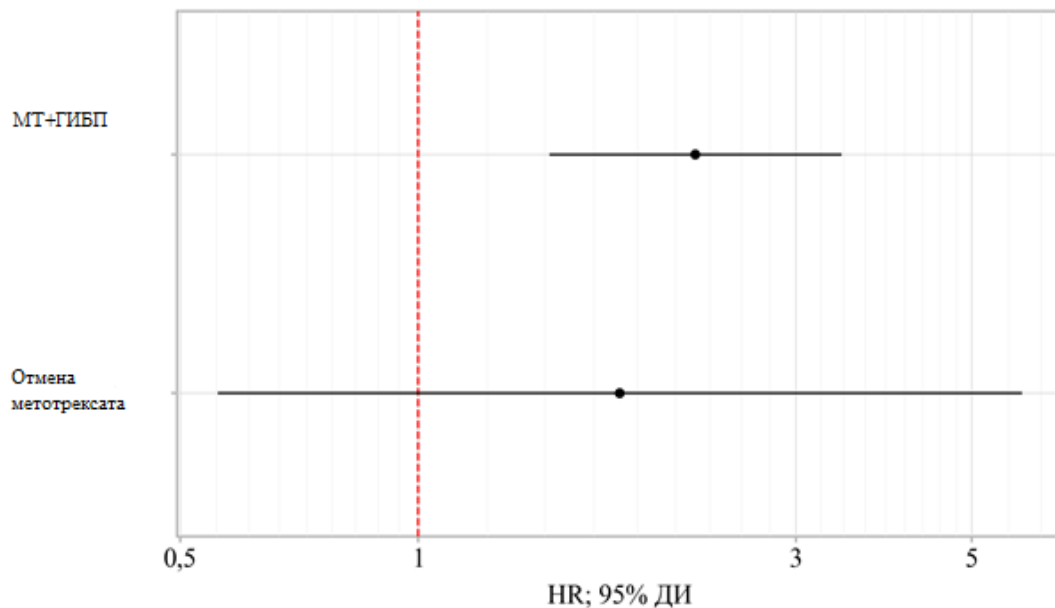


Рисунок 22 – Вариации риска отмены стартового ГИБП при отмене терапии МТ

При оценке статуса комбинированной терапии МТ+ГИБП, риски отмены стартового ГИБП увеличивались при наличии отмены метотрексата в 2,237 раза.

Далее нами был проведен анализ выживаемости терапии стартовым ГИБП в зависимости от причин отмены ГИБП (Рисунок 23, Таблица 14).

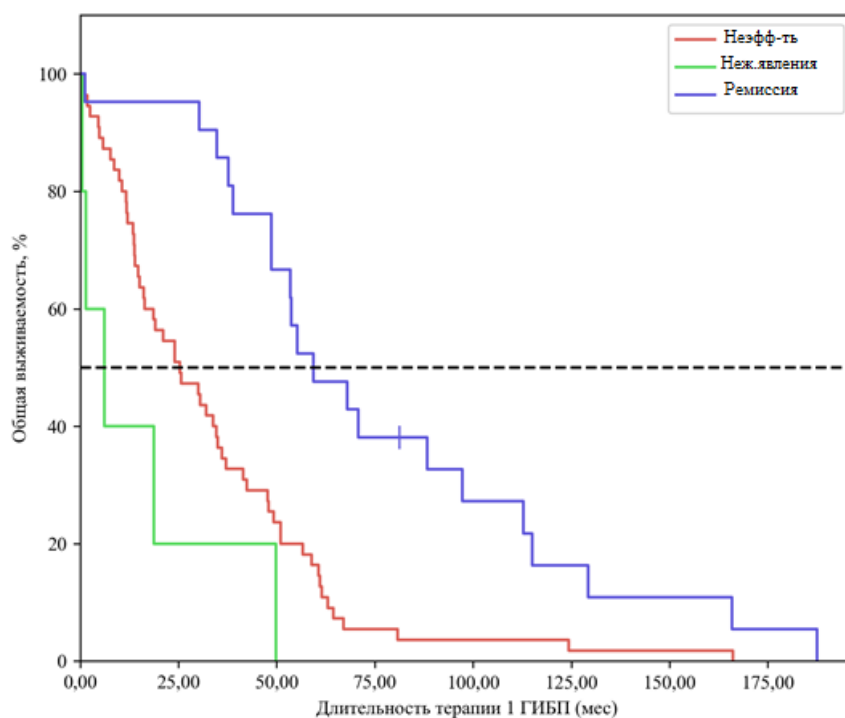


Рисунок 23 – Кривая общей выживаемости терапии ГИБП в зависимости от причины отмены

Таблица 14 – Значения общей выживаемости стартового ГИБП в зависимости от причины отмены

Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)	неэффективность		НЯ		Ремиссия	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0- 100,0	100,0	100,0- 100,0	100,0	100,0- 100,0
25,0	50,9	37,1- 63,1	20,0	0,8- 58,2	95,2	70,7- 99,3
50,0	23,6	13,5- 35,4	0,0	0,0- 0,0	66,7	42,5- 82,5
75,0	5,5	1,4- 13,6	0,0	0,0- 0,0	38,1	18,3- 57,8
100,0	3,6	0,7- 11,1	0,0	0,0- 0,0	27,2	10,4- 47,3
125,0	1,8	0,1- 8,5	0,0	0,0- 0,0	16,3	4,2- 35,5
150,0	1,8	0,1- 8,5	0,0	0,0- 0,0	10,9	1,9- 29,0
175,0	0,0	0,0- 0,0	0,0	0,0- 0,0	5,4	0,4- 21,9

Далее нами выявлено, что медиана выживаемости терапии стартовым ГИБП в у участников исследования с неэффективностью терапии стартовым ГИБП составила 25,3

месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 15,10-35,00), у пациентов с НЯ от проводимого лечения ГИБП, медиана выживаемости терапии составила 6,2 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 0,50-49,80), а в группе пациентов, достигших ремиссии, медиана выживаемости терапии стартовым ГИБП составила 59,4 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 48,60-97,30).

Нами был проведен анализ выживаемости терапии стартовым ГИБП в зависимости от срока назначения ГИБП – в группе пациентов, где стартовыми ГИБП были иФНО-а и по всем ГИБП. Пациенты, получавшие в качестве первого ГИБП ингибиторы ФНО-а, которым инициировали ГИБП в первые 6 месяцев от начала болезни, имели среднее значение выживаемости терапии 83,2 (95% ДИ [68,9; 97,5]) месяца (Рисунок 24).

Пациенты, которым инициировали первый ГИБП – иФНО-а в срок от 7 до 12 месяцев, имели среднее значение выживаемости терапии 109,3 (95% ДИ [85,7; 132,9]) месяца, а кому инициировали иФНО-а после первого года болезни, имели среднее значение выживаемости терапии 120,1 (95% ДИ [107,7; 132,5]) месяца.

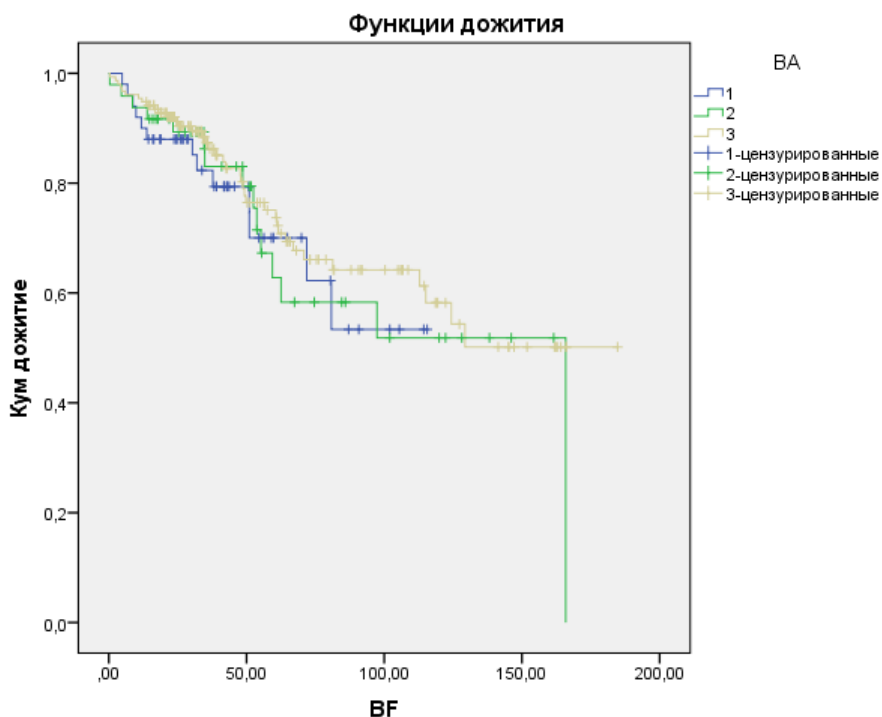


Рисунок 24 – Кривая выживаемости терапии иФНО-а, в зависимости от срока назначения (1 – первое полугодие от начала болезни, 2 – 7-12 месяцев от начала болезни, 3 – после первого года болезни)

Кривая выживаемости терапии стартовым ГИБП в зависимости от срока назначения представлена на Рисунке 25. Пациенты, которым инициировали первый ГИБП в первое полугодие от начала болезни, имели среднее значение выживаемости терапии 94,8 (95% ДИ [78,1; 111,7]) месяца; в срок от 7 до 12 месяцев – 112,0 (95% ДИ [89,9; 134,2]) месяца; в срок с 1 по 2 год болезни – 95,7 (95% ДИ [76,3; 115,2]) месяца. Пациенты, которым инициировали первый ГИБП со 2 года болезни, имели среднее значение выживаемости терапии 116,4 (95% ДИ [102,0; 130,8]) месяца.

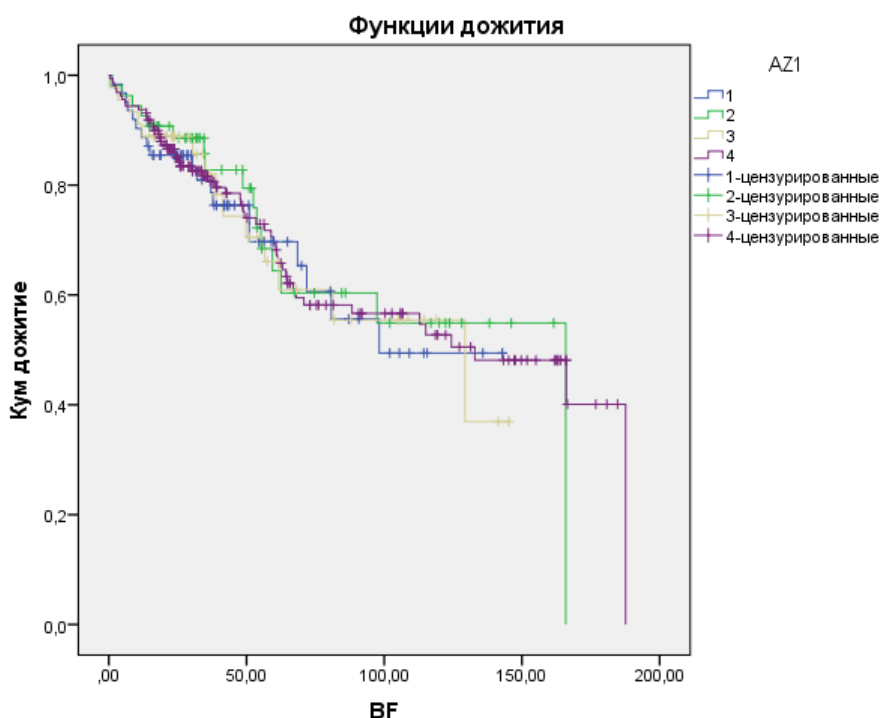


Рисунок 25 – Кривая выживаемости терапии стартовым ГИБП в зависимости от срока назначения (1 – первые 6 месяцев от начала болезни, 2 – 7-12 месяцев от начала болезни, 3 – с 1 по 2 год болезни, 4 – инициация ГИБП после 2 года болезни)

3.2.3. Корреляционный анализ в группе стартового генно-инженерного биологического препарата

Нами был проведен корреляционный анализ для оценки закономерностей между изучаемыми переменными. Изучение тесноты/силы взаимосвязи между явлениями осуществлялось путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) и его 95%-го доверительного интервала. С помощью специальной шкалы Чеддока проводилась интерпретация результатов с определением силы корреляционной связи в

зависимости от полученных значений коэффициента Спирмена. Данная шкала применима как к положительным, так и к отрицательным значениям коэффициента Спирмена (Таблица 15).

Таблица 15 – Шкала Чеддока для качественной оценки показателя тесноты связи

Абсолютное значение r_{xy}	Теснота (сила) корреляционной связи
менее 0,3	слабая
от 0,3 до 0,5	умеренная
от 0,5 до 0,7	заметная
от 0,7 до 0,9	высокая
более 0,9	весьма высокая

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи длительности терапии МТ (год) и длительности терапии первого ГИБП (месяцы) (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи длительности терапии МТ (годы) и длительности терапии первого ГИБП (мес.)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Длительность терапии МТ (лет) – длительность терапии 1 ГИБП (мес.)	0,436	Умеренная	$< 0,001^*$
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями ($p < 0,05$)			

По полученным данным, между длительностью терапии МТ и стартовым ГИБП был получена выявлена умеренная прямая корреляция, которая моделируется следующим уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Длительность терапии МТ (лет)}} = 0,059 \times X_{\text{Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)}} + 4,166$$

При увеличении длительности терапии метотрексатом (год) на 1 следует ожидать увеличения длительности терапии стартовым ГИБП (год) на 0,859 года (~10,3 месяца). Сформированная модель объясняет 21,0% наблюдаемой дисперсии длительности терапии МТ (год) (Рисунок 26).

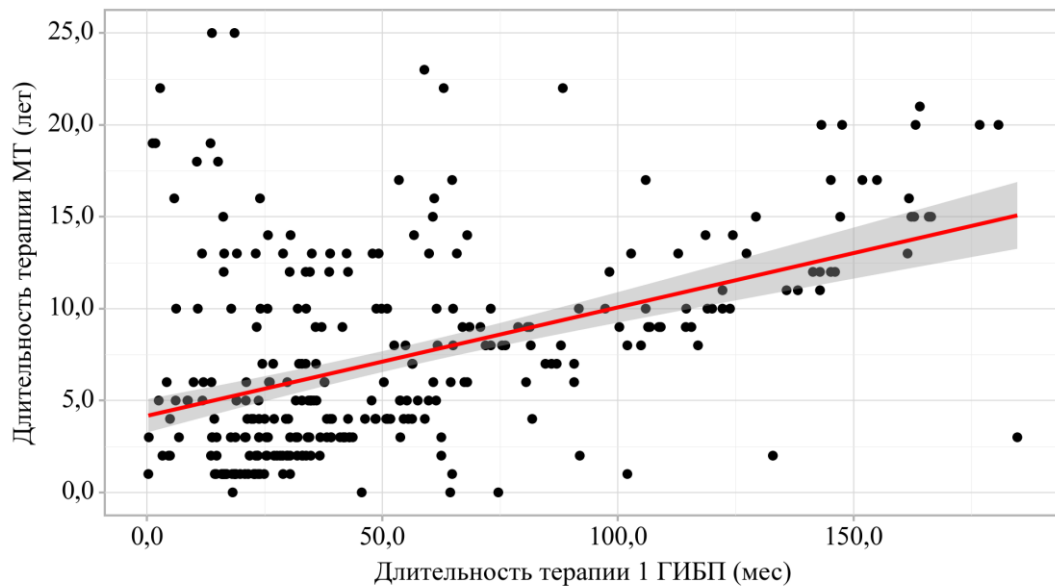


Рисунок 26 – График функции зависимости между длительностью терапии стартовым ГИБП (месяцы) и МТ (годы)

3.2.4. Применение ROC-анализа с целью оценки зависимостей между результатами терапии стартовым генно-инженерным биологическим препаратом и другими причинными факторами

Нами был проведен анализ длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) в зависимости от статуса терапии МТ в двух группах: в первой группе пациенты МТ получали, во второй группе – МТ не назначался (Таблица 17).

Таблица 17 – Оценка продолжительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом статуса терапии МТ

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Статус терапии МТ	получает	39,10	23,73 – 85,58	246	0,001*
	не назначался	24,10	17,30 – 25,98	14	
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями (p < 0,05)					

В ходе анализа, с помощью определения U-критерия Манна – Уитни, получены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (Рисунок 27).

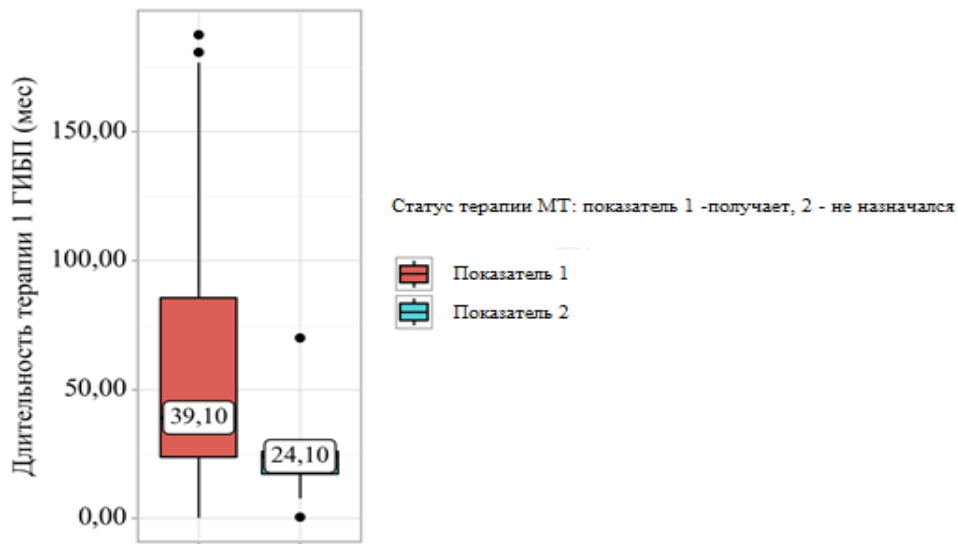


Рисунок 27 – Оценка продолжительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом статуса терапии МТ

ROC-анализ длительности терапии первым ГИБП (мес.) в группе, где МТ не применялся, представлен в виде кривой (Рисунок 28).

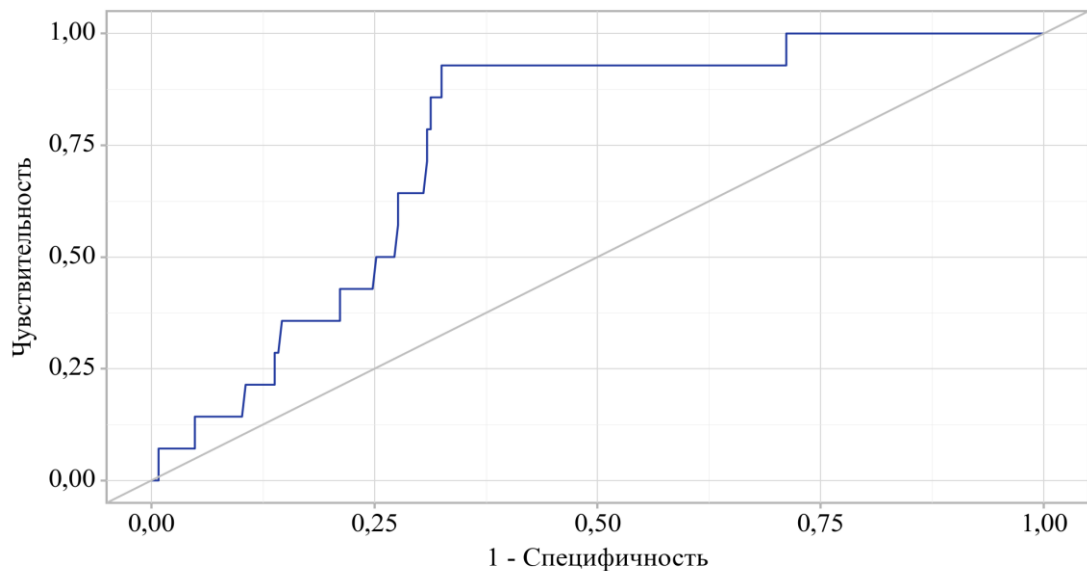


Рисунок 28 – ROC-кривая длительности терапии стартовым ГИБП (мес) для предсказания статуса терапии первым ГИБП у пациентов, где МТ не назначался

Далее, при использовании полученной прогностической модели для предсказания статуса терапии первым ГИБП у пациентов, где МТ не назначался, определена ее чувствительность и специфичность (Рисунок 29, Таблица 18).

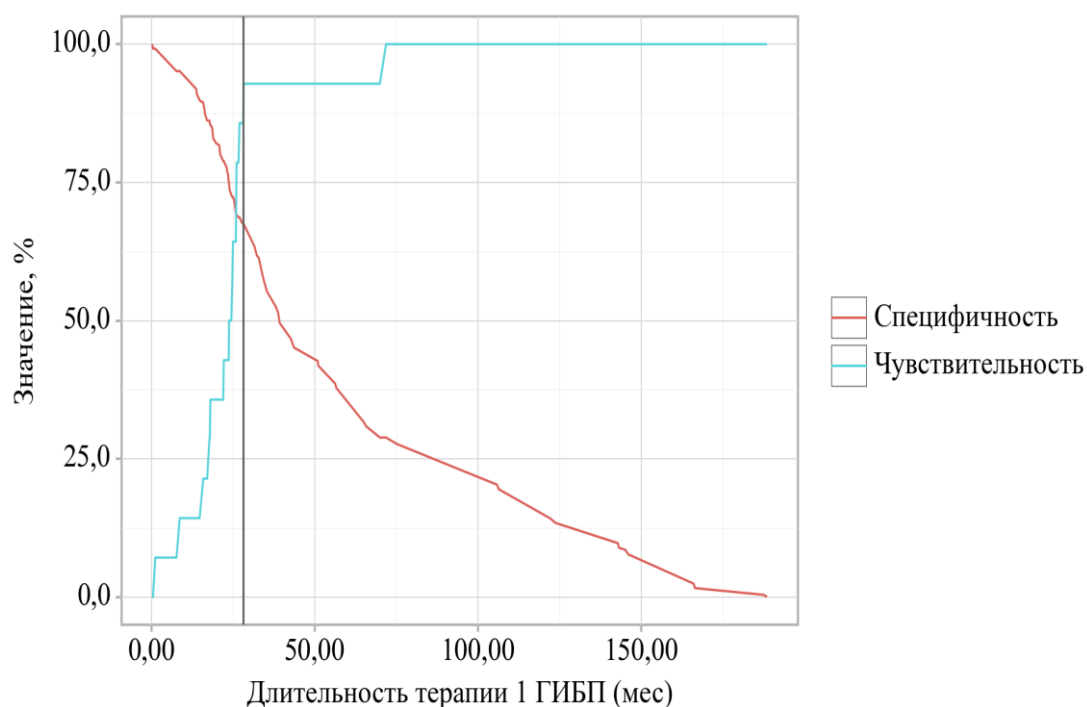


Рисунок 29 – Анализ чувствительности и специфичности полученной модели для предсказания статуса терапии первым ГИБП у пациентов, где МТ не назначался

Таблица 18 – Анализ дискриминационной способности длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы)

Предел	Чувствительность %	Специфичность %	PPV	NPV
38,90	92,9	51,2	9,8	99,2
38,70	92,9	51,6	9,8	99,2
38,20	92,9	52,4	10,0	99,2
35,40	92,9	55,3	10,6	99,3
34,80	92,9	56,5	10,8	99,3
32,30	92,9	61,8	12,1	99,3
31,60	92,9	63,4	12,6	99,4
28,30	92,9	67,5	14,0	99,4
27,00	85,7	68,7	13,5	98,8
26,70	78,6	68,7	12,5	98,3
26,10	78,6	69,1	12,6	98,3
26,00	71,4	69,1	11,6	97,7

Длительность терапии первым ГИБП (мес.) является статистически значимым предиктором статуса терапии МТ в группах пациентов, которые получали и которым не назначался метотрексат (AUC = 0,756; 95% ДИ: 0,650-0,862, $p = 0,001$).

Пороговое значение длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 28,3 месяца. Чаще всего в группе пациентов, где МТ не назначался, длительность терапии первым ГИБП была вероятна при величине ниже полученного порогового значения (чувствительность и специфичность 92,9% и 67,5% соответственно).

Нами было осуществлено изучение длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) в зависимости от причин отмены метотрексата: неэффективности/ремиссии (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка продолжительности терапии первым ГИБП (мес.) с учетом причин отмены метотрексата: неэффективность/ремиссия

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Причина отмены	неэффективность	82,47 ± 25,59	18,90-146,03	3	0,079
	ремиссия	50,60 ± 25,91	34,14-67,06	12	

При анализе длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом представленных причин, не получены статистически значимые различия ($p = 0,079$) (Рисунок 30) (метода анализа: t-критерий Стьюдента).

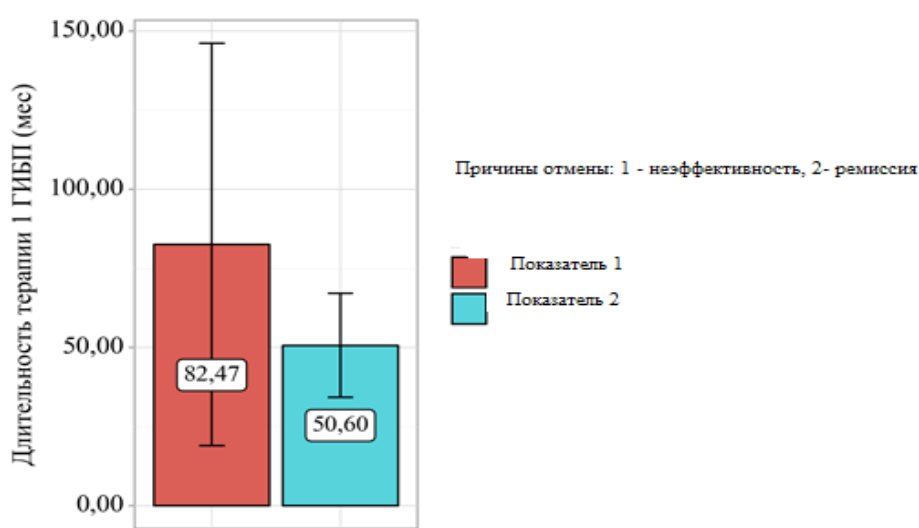


Рисунок 30 – Анализ длительности терапии 1 ГИБП (мес.) в зависимости от причины отмены метотрексата

В группе пациентов, которым произведена отмена МТ по причине достижения статуса ремиссии, с целью оценки диагностической точности показателя, измеряемого продолжительностью терапии стартовым ГИБП (месяцы), был выполнен ROC-анализ, результатом которого стала приведенная ниже кривая с дальнейшим проведением оценки чувствительности и специфичности (Рисунок 31, Рисунок 32).

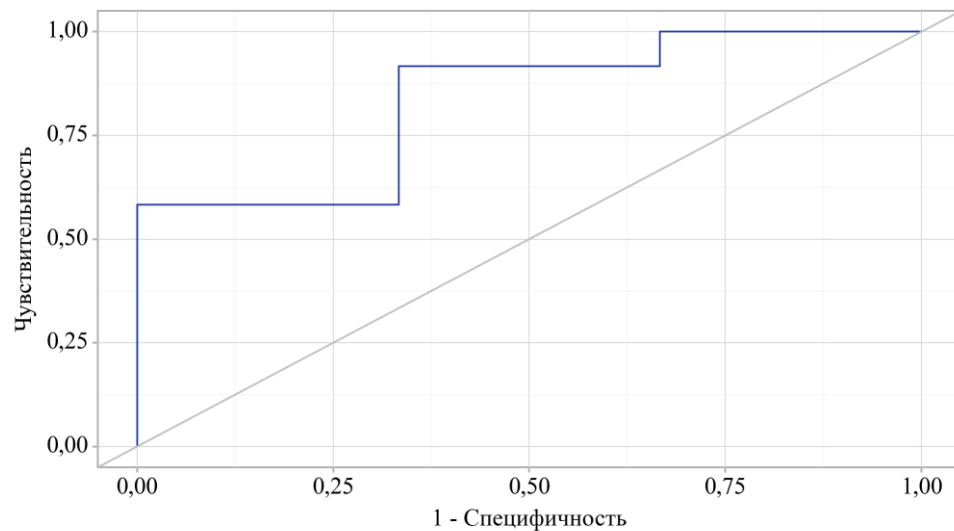


Рисунок 31 – ROC-кривая длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом возможной причины отмены МТ из-за ремиссии

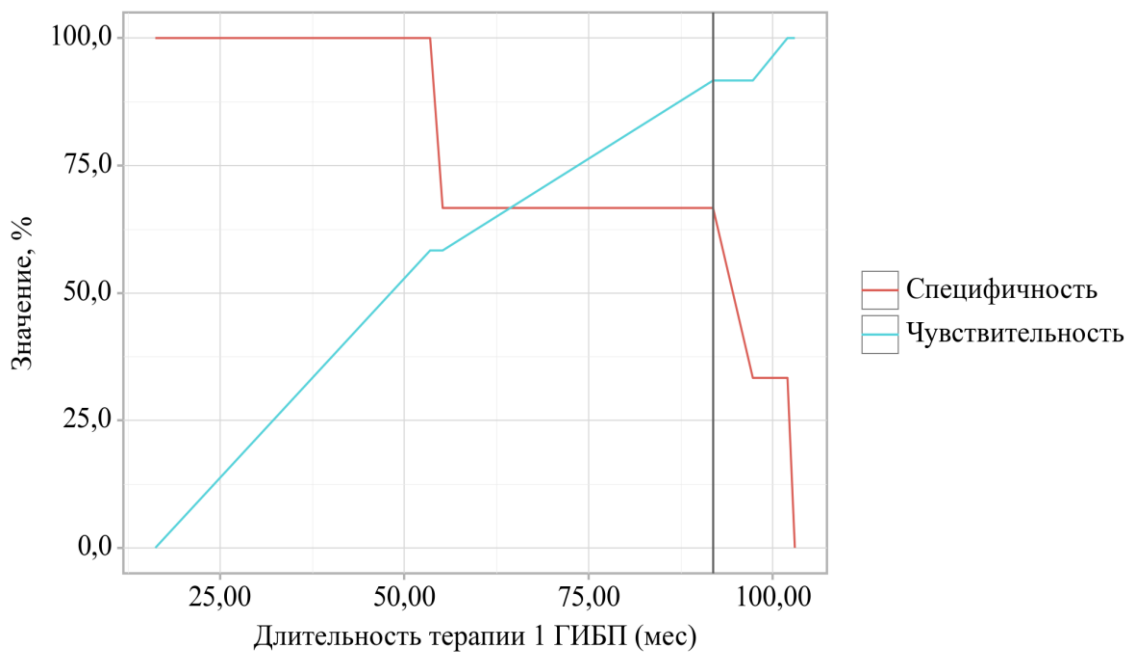


Рисунок 32 – Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом возможной причины отмены МТ из-за ремиссии

Анализ дискриминационной способности длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Анализ дискриминационной способности длительности терапии 1 ГИБП (мес.)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
91,90	91,7	66,7	91,7	66,7
55,20	58,3	66,7	87,5	28,6
53,50	58,3	100,0	100,0	37,5

Таким образом, выявлено, что длительность терапии 1 ГИБП (месяцы) не является статистически значимым предиктором причины отмены метотрексата в группах, где была зарегистрирована неэффективность/ремиссия при приеме МТ (AUC = 0,833; 95% ДИ: 0,528-1,000, $p = 0,083$).

Пороговое значение длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) в точке cut-off составило 91,9 месяцев. Ремиссия заболевания прогнозировалась при значении длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) ниже порогового значения. Чувствительность и специфичность данной прогностической модели составили 91,7% и 66,7%, соответственно.

Следующим этапом было проведение оценки длительности терапии стартовым ГИБП (месяцы) в зависимости от эффекта лечения первым ГИБП: достижение неактивного заболевания / неприемлемого эффекта.

Таблица 21 – Анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от эффекта лечения первым ГИБП: неактивное заболевание / неприемлемый эффект

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Эффект лечения первым ГИБП	Неактивное заболевание	81,50	40,15 – 121,10	123	< 0,001*
	Неприемлемый эффект	16,20	11,85 – 41,25	19	
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями (p < 0,05)					

В ходе интерпретации полученных данных, с помощью расчета U-критерия Манна – Уитни), выявлены статистические значимые различия продолжительности

лечения стартовым ГИБП (месяцы) с учетом эффекта лечения первым ГИБП ($p < 0,001$) (Рисунок 33).

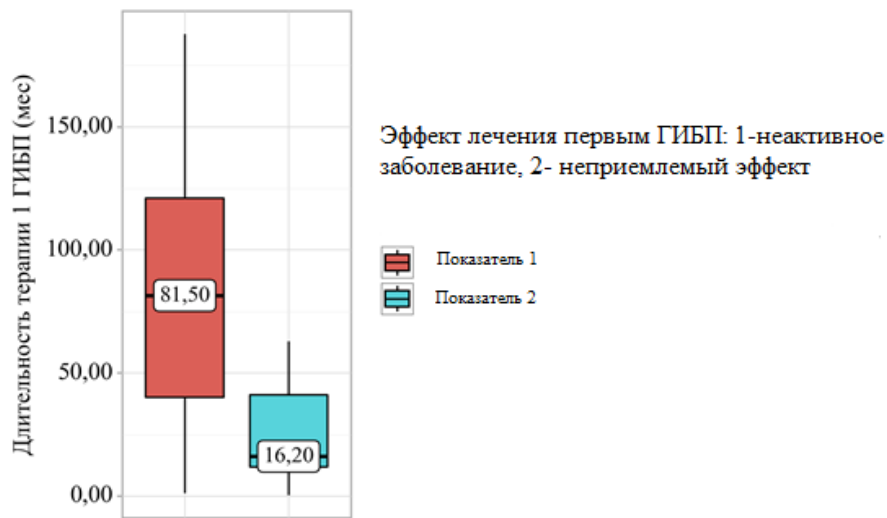


Рисунок 33 – Анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от эффекта лечения (неактивное заболевание / неприемлемый эффект)

С помощью ROC-анализа была проведена оценка дискриминационной способности неприемлемого эффекта от длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с дальнейшей оценкой чувствительности и специфичности прогностической модели (Рисунок 34, Рисунок 35).

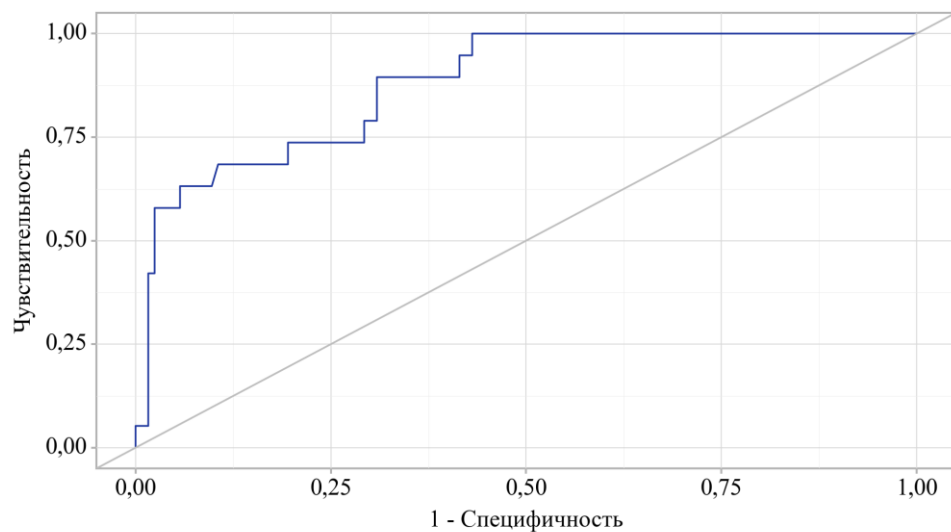


Рисунок 34 – ROC-кривая, отражающая дискриминационную способность продолжительности лечения ГИБП первого ряда (мес.) при прогнозировании неприемлемого эффекта от лечения первым ГИБП

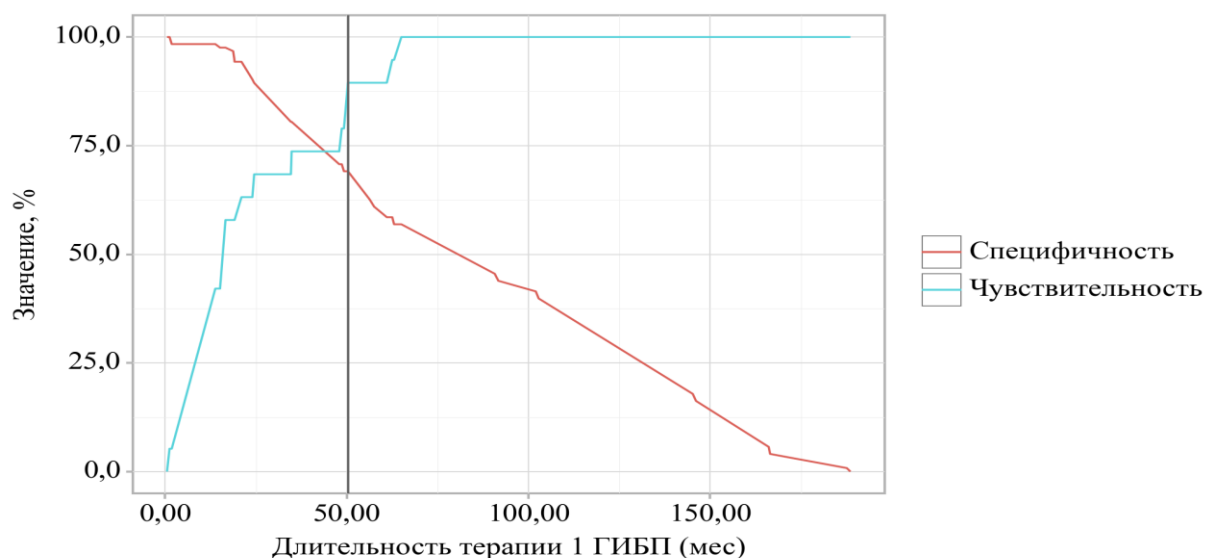


Рисунок 35 – Оценка чувствительности и специфичности прогностической модели при прогнозировании непереносимого эффекта лечения первым ГИБП

Анализ дискриминационной способности длительности терапии 1 ГИБП (месяцы) при прогнозировании эффекта лечения первого ГИБП: 1 – НЗ, 2 – непереносим. эффект, представлен в Таблице 22.

Таблица 22 – Анализ дискриминационной способности длительности терапии 1 ГИБП (мес.)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
65,00	100,0	56,9	26,4	100,0
63,00	94,7	56,9	25,4	98,6
62,50	94,7	58,5	26,1	98,6
57,50	89,5	61,0	26,2	97,4
50,30	89,5	69,1	30,9	97,7
47,90	73,7	70,7	28,0	94,6
34,80	73,7	80,5	36,8	95,2
24,50	68,4	89,4	50,0	94,8
19,10	57,9	94,3	61,1	93,5

Длительность терапии первым ГИБП (мес.) является статистически значимым предиктором эффекта лечения в виде непереносимого исхода ($AUC = 0,879$; 95% ДИ:

0,816-0,942, $p < 0,001$). Пороговое значение длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 50,3 месяцев. Неприемлемый эффект прогнозировался ниже порогового значения (чувствительность и специфичность - 89,5% и 69,1% соответственно). Далее, был выполнен анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от эффекта терапии: неактивное заболевание и минимальная активность болезни (Таблица 23).

Таблица 23 – Анализ длительности терапии первым ГИБП (мес.) в зависимости от эффекта лечения первым ГИБП: неактивное заболевание / минимальная активность

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Эффект лечения первым ГИБП:	Неактивное заболевание	81,50	40,15 – 121,10	123	< 0,001*
	Минимальная активность	29,80	18,95 – 49,75	179	
Примечание* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленными результатами нами были выявлены различия, которые были статистически значимые ($p < 0,001$) (Рисунок 36) (метод статистики: U-критерий Манна – Уитни).

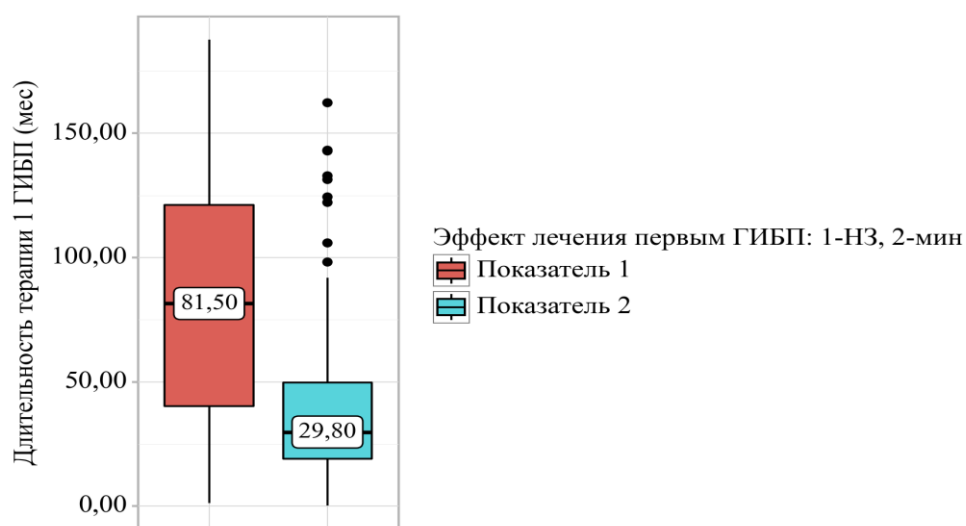


Рисунок 36 – Анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от эффекта лечения первого ГИБП (минимальная активность)

В группе пациентов с минимальной активностью болезни, при помощи ROC-анализа, была проанализирована дискриминационная способность длительности терапии первым ГИБП (Рисунок 37).

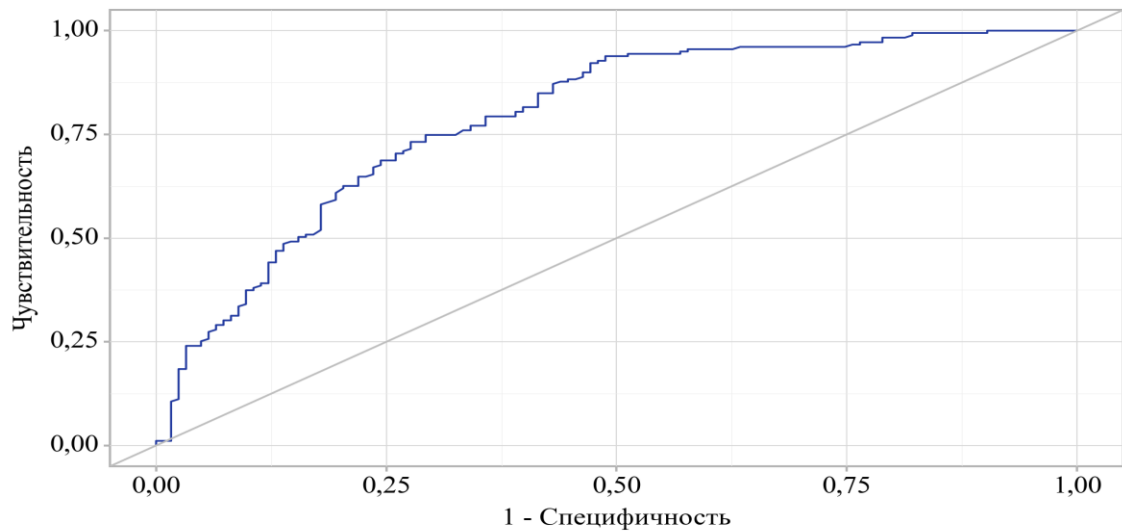


Рисунок 37 – ROC-кривая дискриминационной способности длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) при прогнозировании минимальной активности при терапии первым ГИБП

Далее нами был выполнен анализ чувствительности и специфичности полученной модели длительности терапии стартовым ГИБП при прогнозировании минимальной активности при лечении первым ГИБП (Рисунок 38).

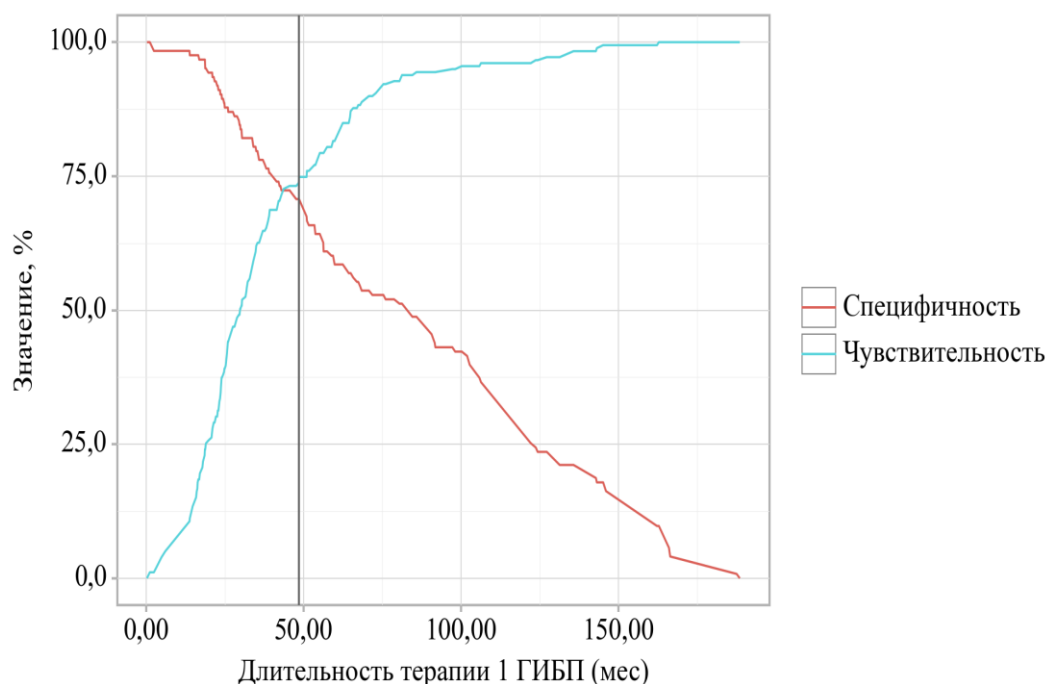


Рисунок 38 – Анализ чувствительности и специфичности полученной модели прогнозирования длительности терапии первым ГИБП и минимальной активностью при терапии первым ГИБП

Длительность терапии стартовым ГИБП (мес.) является статистически значимым предиктором эффекта лечения в виде достижения минимального эффекта ($AUC = 0,791$; 95% ДИ: 0,737-0,845, $p < 0,001$).

Пороговое значение длительности терапии первым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 48,6 месяцев. Минимальная активность прогнозировалась при значении продолжительности терапии стартовым ГИБП (мес.) ниже полученного порогового значения - чувствительность и специфичность 74,9% и 70,7% соответственно.

Нами проведен анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с учетом следующих причин прекращения терапии: наличие неэффективности/ремиссии (Таблица 24).

Таблица 24 – Оценка длительности лечения стартовым ГИБП (мес.) с учетом причин отмены: неэффективность / ремиссия

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес)			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Причина отмены	ремиссия	59,40	48,60 – 97,30	21	< 0,001*
	неэффективность	25,30	12,75 – 48,55	55	

Примечание* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В ходе интерпретации данных, нами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (Рисунок 39)

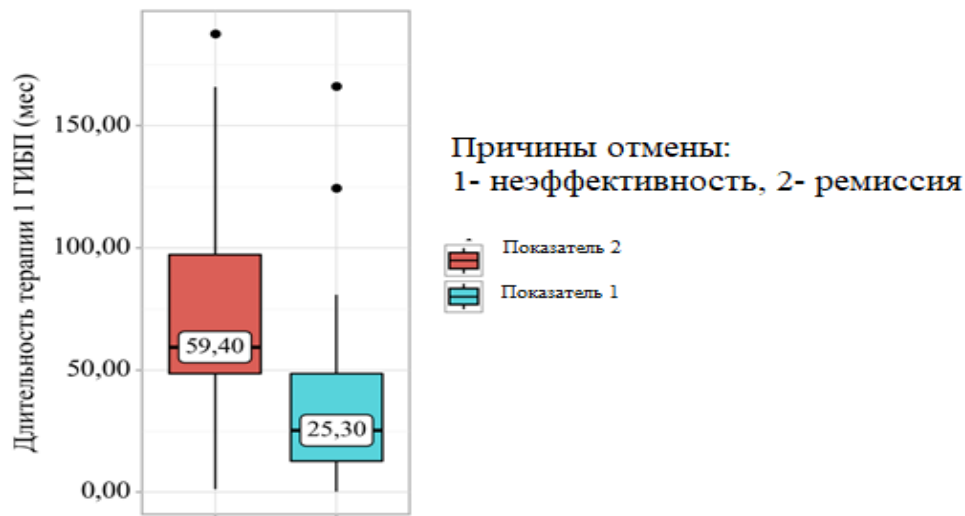


Рисунок 39 – Оценка продолжительности терапии первым ГИБП (мес.) с учетом причины отмены (неэффективность / ремиссия)

В группе пациентов с неэффективностью терапии первым ГИБП (мес.) проведена оценка дискриминационной способности показателя длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) с использованием ROC-анализа, с дальнейшим выполнением оценки чувствительности и специфичности полученной модели (Рисунок 40, Рисунок 41).

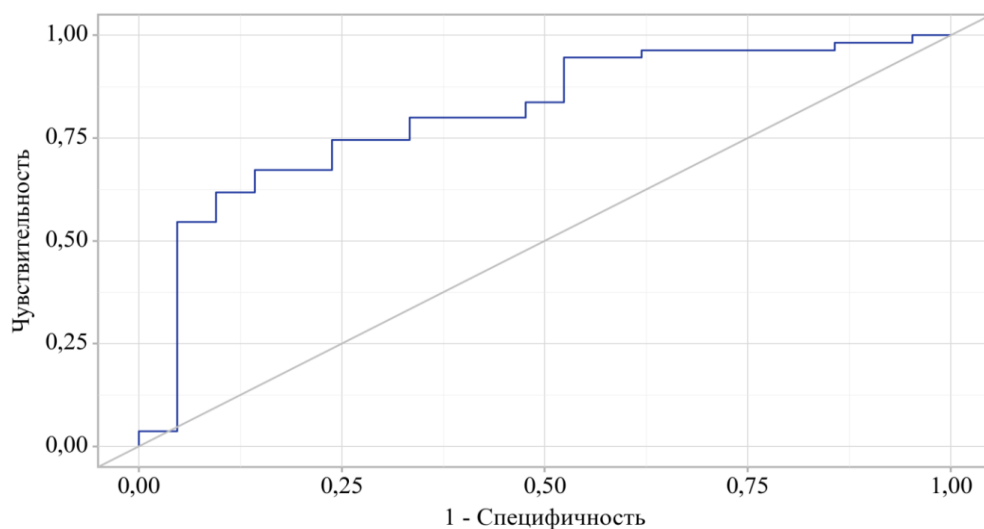


Рисунок 40 – ROC-кривая, иллюстрирующая отношения между длительностью терапии первым ГИБП (мес.) и вероятностью неэффективности терапии - как причины отмены стартового ГИБП

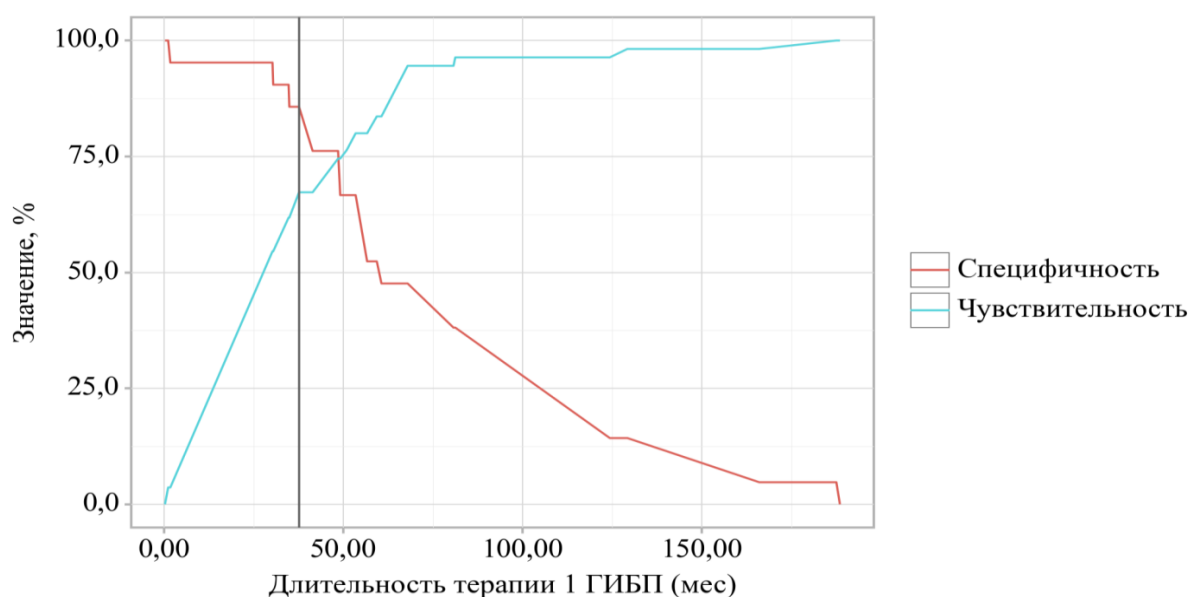


Рисунок 41 – Анализ чувствительности и специфичности данной модели

Анализ дискриминационной способности длительности терапии стартовыми ГИБП в зависимости от причины отмены из-за неэффективности представлен в Таблице 25.

Таблица 25 – Анализ дискриминационной способности длительности терапии первым ГИБП (мес.)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
59,40	83,6	52,4	82,1	55,0
56,70	80,0	52,4	81,5	50,0
53,50	80,0	66,7	86,3	56,0
51,00	76,4	66,7	85,7	51,9
49,20	74,5	66,7	85,4	50,0
48,60	74,5	76,2	89,1	53,3
41,50	67,3	76,2	88,1	47,1
34,80	61,8	90,5	94,4	47,5
30,50	54,5	90,5	93,8	43,2
30,30	54,5	95,2	96,8	44,4

Длительность терапии стартовым ГИБП (мес.) является статистически значимым предиктором причины отмены в из-за неэффективности стартового ГИБП ($AUC = 0,807$;

95% ДИ: 0,686-0,928, $p < 0,001$). Пороговое значение длительности терапии первым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 37,7 месяцев. Неэффективность терапии прогнозировалась при значении длительности терапии 1 ГИБП (мес.) ниже порогового значения с чувствительностью и специфичностью полученной прогностической модели в 67,3% и 85,7% соответственно.

Проведено исследование продолжительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от причины отмены первого ГИБП: нежелательные явления (НЯ) или ремиссия (Таблица 26).

Таблица 26 – Анализ длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от причины отмены: НЯ / ремиссия

Показатель	Категории	Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Причина отмены	НЯ	15,36 ± 20,58	-10,20 – 40,92	5	0,010*
	Ремиссия	75,16 ± 46,04	54,20 – 96,12	21	
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями (p < 0,05)					

В ходе проведения интерпретации данных, с помощью t-критерия Стьюдента, между ними установлены статистически значимые различия ($p = 0,010$) (Рисунок 42)

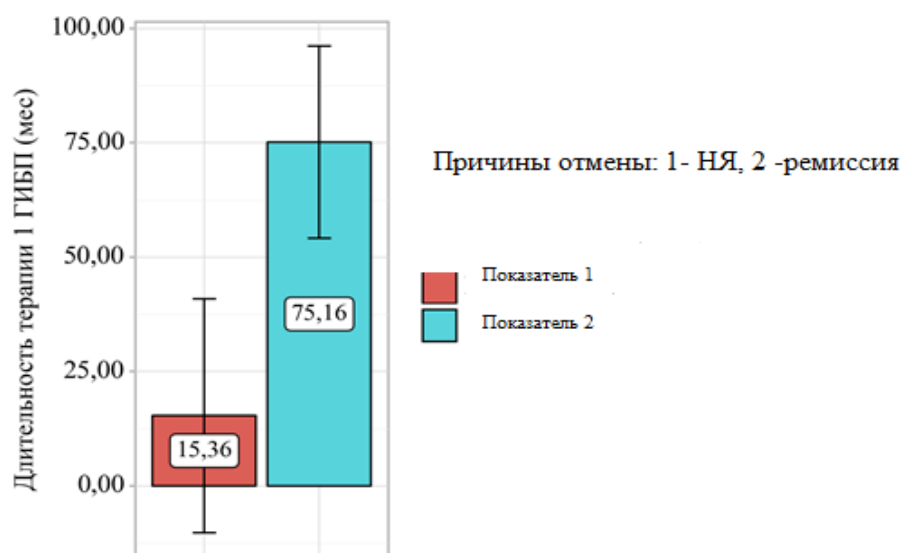


Рисунок 42 – Анализ продолжительности лечения стартовым ГИБП (мес.) в зависимости от причины отмены (НЯ / ремиссия)

Выполнен ROC-анализ с целью оценки дискриминационной способности показателя в группе пациентов с неактивным заболеванием (Рисунок 43).

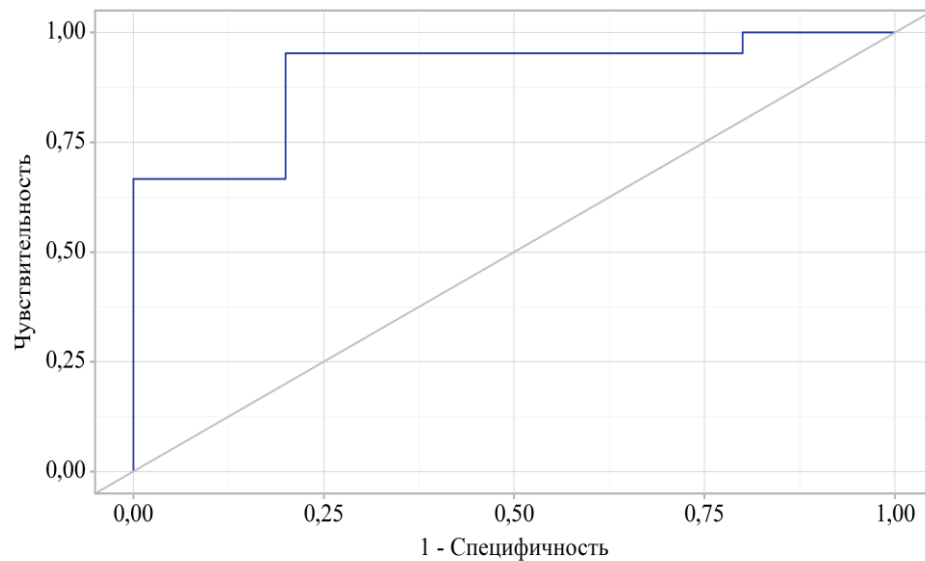


Рисунок 43 – ROC-кривая длительности терапии первым ГИБП (мес.) для оценки дискриминационной способности в группе пациентов с ремиссией

Далее нами была выполнена оценка чувствительности и специфичности прогностической модели длительности терапии первым ГИБП в группе пациентов с ремиссией, которая представлена на Рисунке 44 и в Таблице 27.

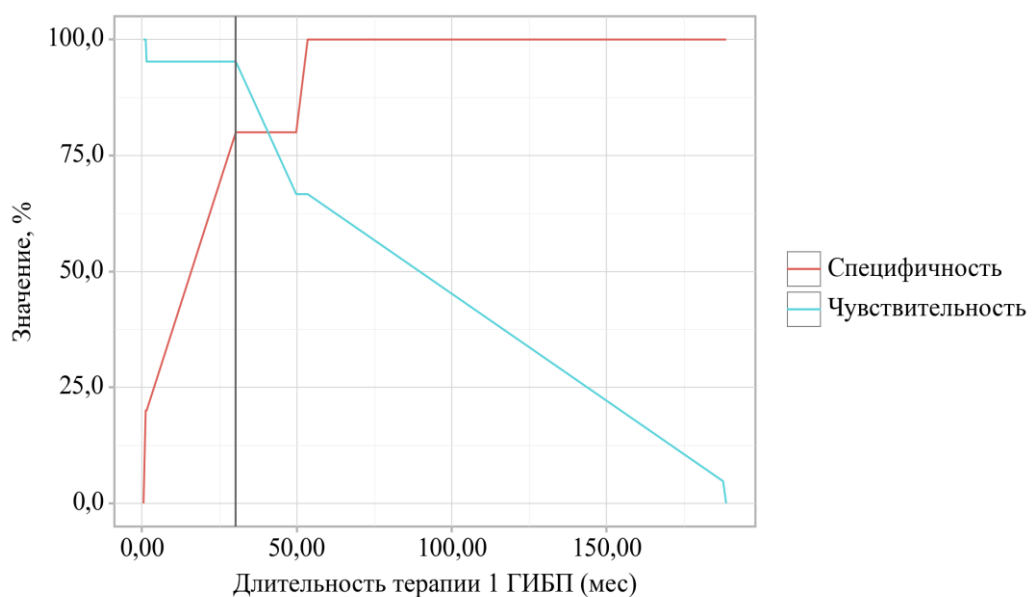


Рисунок 44 – Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели длительности терапии первым ГИБП в группе пациентов с ремиссией

Таблица 27 – Анализ дискриминационной способности длительности терапии стартовым ГИБП (мес.)

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
53,50	66,7	100,0	100,0	41,7
49,80	66,7	80,0	93,3	36,4
30,30	95,2	80,0	95,2	80,0

Длительность терапии первым ГИБП (мес.) является статистически значимым предиктором наступления ремиссии (AUC = 0,905; 95% ДИ: 0,784-1,000, $p = 0,006$).

Пороговое значение длительности терапии первым ГИБП (мес.) в точке cut-off составило 30,3 месяцев. Ремиссия прогнозировалась при значении длительности терапии стартовым ГИБП (мес.) выше или равное полученному пороговому значению (чувствительность и специфичность прогностической модели составили 95,2% и 80,0% соответственно).

3.2.5. Прогнозирование возможных исходов терапии первым генно-инженерным биологическим препаратом

С целью прогнозирования причин возможного продолжения/отмены первого ГИБП был проведен анализ Вальда [7] с определением диагностических коэффициентов разных медико-биологических, социальных и временных факторов (Таблица 28). Если сумма диагностических коэффициентов (ДК) больше 13 баллов, то с вероятностью 95% можно утверждать, что пациент будет продолжать прием первого ГИБП.

Таблица 28 – Качественные признаки для прогнозирования выживаемости терапии стартовым ГИБП

№	Показатель	Значение признака	Инф	ДК (окр.)
1	Пол	Мужской	0,02	1
		Женский	0,01	0
2	Возрастная категория	дети	0,37	2
		взрослые	0,78	-5
3	Вариант артрита	СЮА	0,11	-4
		полиартрит	0,0	0
		Распр. ОА	0,05	-5
		Перс ОА	0,27	3
		Энтезит-ассоциированный	0,26	-4
		Псориат. артрит	0,02	4
4	Возрастные периоды:	преддошкольный (старший ясельный) период (от 1 до 3 лет)	0	0
		дошкольный период (с 3 до 6 лет);	0	0
		младший школьный период (с 7 до 11 лет)	0,26	4
		старший школьный период (с 12 до 17–18 лет)	0,04	1
		Взрослые (18 лет и старше)	0,78	-5
5	Продолжительность заболевания до верификации диагноза	0-3 мес. – ранняя постановка диагноза	0	0
		4-6 – средняя постановка диагноза	0,04	-2
		7-12 мес. – поздняя постановка диагноза	0	0
6	Продолжительность заболевания	0-12 мес. – первый год болезни	0,29	2
		13-24 мес. – второй год болезни	0,54	-4
		25- 36 мес.– третий год болезни	0,28	-10
7	Длительность болезни до назначения метотрексата	0-6 мес. – короткий срок	0	0
		7-12 мес. – средний срок	0	0
		12 и более мес. –длительный срок	0	-1
8	Статус терапии метотрексатом	получает	0,12	1
		отменен	0,34	-4
		не назначался	0,02	2
9	Прием преднизолона в анамнезе	Да	0,32	-3
		Нет	0,02	0
10	Прием циклоспорина в анамнезе	Да	0,62	-7
		Нет	0,07	1
11	Прием сульфасалазина в анамнезе	Да	0,28	-1
		Нет	0	0

Установлено, что для прогнозирования возможного продолжения/отмены терапии первым ГИБП имеют значение некоторые 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.

С целью прогнозирования признаков, согласно которым можно прогнозировать достижение неприемлемого эффекта от терапии первым ГИБП, был проведен анализ Вальда между группами, где первая группа пациентов достигла стадии неактивного либо минимальной активности заболевания, и группой пациентов с неприемлемым эффектом (Таблица 29).

Таблица 29 – Качественные признаки между группами с неактивной или минимальной активностью болезни и группой с неприемлемым эффектом терапии

№	Показатель	Значение признака	Инф.	ДК (окр.)
1	Пол	Мужской	0,3	3
		Женский	0,09	-1
2	Возрастная категория	дети	1,13	5
		взрослые	1,18	-5
3	Вариант артрита	СЮА	0	0
		полиартрит	0,02	0
		Распр. ОА	0,49	-10
		Перс ОА	0,12	2
		Энтезит-ассоциированный	0,02	-1
		Псориат. артрит	0	0
4	Длительность болезни	0-12 мес. – первый год болезни	1,67	6
		13-24 мес. – второй год болезни	1,33	-5
		25- 36 мес.– третий год болезни	0,41	-9
5	Статус терапии метотрексатом	получает	0,16	1
		отменен	0,47	-4
		не назначался	0	-1
6	Прием преднизолона в анамнезе	Да	0,29	-3
		Нет	0,04	1
7	Прием циклоспорина в анамнезе	Да	2,28	-9
		Нет	0,85	3
8	Прием сульфасалазина в анамнезе	Да	0,27	-2
		Нет	0,02	0

Установлено, что для прогнозирования возможного достижения статуса неактивного заболевания/неприемлемого эффекта терапии первым ГИБП имеют

значение некоторые половозрастные, временные, социальные и медико-биологические факторы. Например, пол (мужской), возрастная категория (пациенты старше 18 лет) – у взрослых пациентов тенденция к неэффективности выше, чем у детей, наличие «распространившегося» олигоартрита, длительность болезни 2 года и более, статус терапии метотрексатом (отмена метотрексата, в частности, отмена после 3 лет приема), прием других БПРП (например, сульфасалазин) и сопутствующей терапии (такие препараты, как преднизолон, циклоспорин).

Резюме

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, позволяют сделать следующие выводы:

–длительность терапии первым ГИБП составила в среднем 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) месяцев, 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;

–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;

–в ходе анализа выявлено, 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)). 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), 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 неприемлемый 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%);

–выявлено, что как для возможного продолжения / отмены терапии стартовым ГИБП, так и для оценки возможного эффекта терапии ГИБП в виде достижения неактивного заболевания / неприемлемого 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.

3.3. Результаты применения второго генно-инженерного биологического препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом

3.3.1. Краткая характеристика данных пациентов, получавших второй генно-инженерный биологический препарат

В процессе наблюдения 77 пациентам было проведено переключение на другой ГИБП. Из них 62 пациента переключились по медицинским показаниям (неэффективность и/или непереносимость первого ГИБП), а 15 пациентов – по немедицинским показаниям (организационные причины). Кроме того, было проведено внутригрупповое переключение по немедицинским показаниям (90 пациентов были переведены на биосимиляры адалимумаба).

При переключении со стартового на другой ГИБП (77 пациентов, 24,0%) основной группой оставались ингибиторы ФНО-α. В том числе адалимумаб получали 31 пациент (40,2%), этанерцепт и голимумаб – по 12 пациентов (15,6%). В единичных случаях (по 1,3%) назначались инфликсимаб и цертолизумаб-пэгол. Препараты тофацитиниб и упадацитиниб получали 5 (6,5%) и 2 (2,6%) пациента соответственно. Ингибиторы ИЛ-6 были иницированы у 4 пациентов (5,2%): тоцилизумаб и левилимаб

– по 2 пациента, 2,6%. Антагонист ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) получали 4 пациента (5,2%), ингибитор Ил-17 (препарат секукинумаб) – 2 пациента (2,6%). Ритуксимаб был назначен 1 пациенту (1,3%) во взрослой сети. По причине сохранения клинико-лабораторной активности заболевания и наличия частых обострений увеита 1 пациент получал комбинацию двух ГИБП: тоцилизумаб + упадацитиниб.

Длительность терапии вторым ГИБП составила в среднем 2,8 (1,6-5,1) года. При оценке эффективности терапии вторым ГИБП (n=77) (Рисунок 45) у 39 пациентов (50,6%) было достигнуто полное устранение всех проявлений заболевания, минимальная активность сохранялась у 31 пациента (40,3%). Эффект терапии вторым ГИБП считался неприемлемым у 7 пациентов (9,1%).

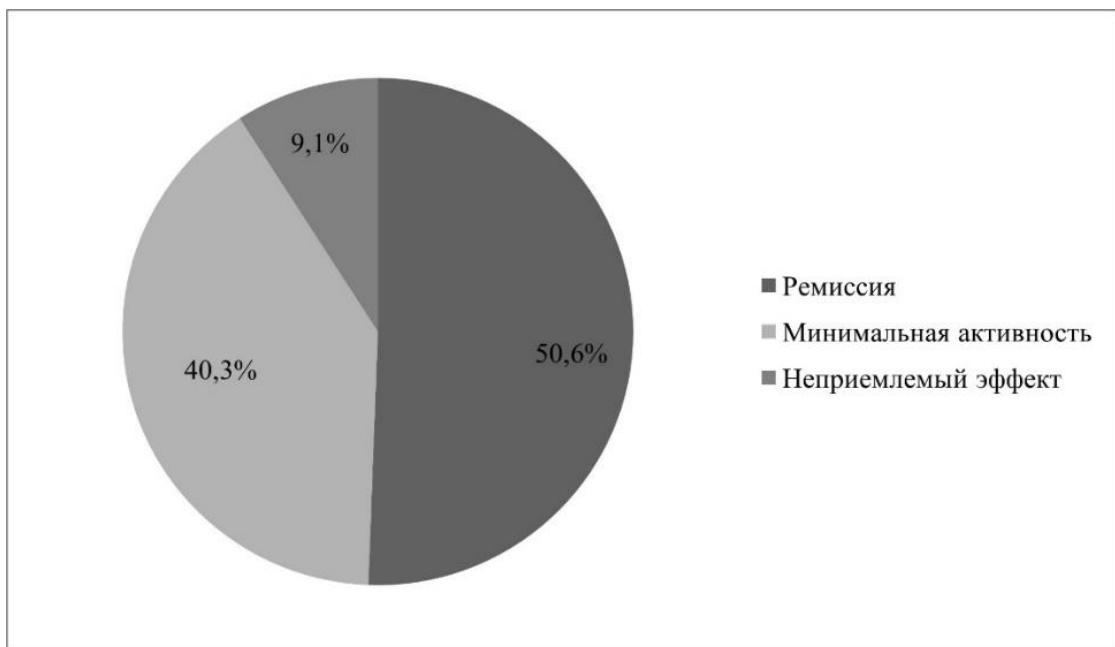


Рисунок 45 – Эффект терапии вторым ГИБП

Таким образом, ввиду совокупности разных причин терапия вторым ГИБП была отменена у 24 человек (31,2%). Основными причинами были: неэффективность (11 пациентов, 45,8%), организационные причины (8 пациентов, 33,3%), нежелательные явления (1 пациент, 4,2%). Учитывая картину достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, отсутствие активного увеита, терапия вторым ГИБП была отменена у 4 пациентов (16,7%).

3.3.2. Оценка выживаемости терапии вторым генно-инженерным биологическим препаратом у детей с ювенильными артритами

Проведен анализ общей выживаемости у пациентов, получавших второй ГИБП (n=77) (Рисунок 46, Таблица 30).

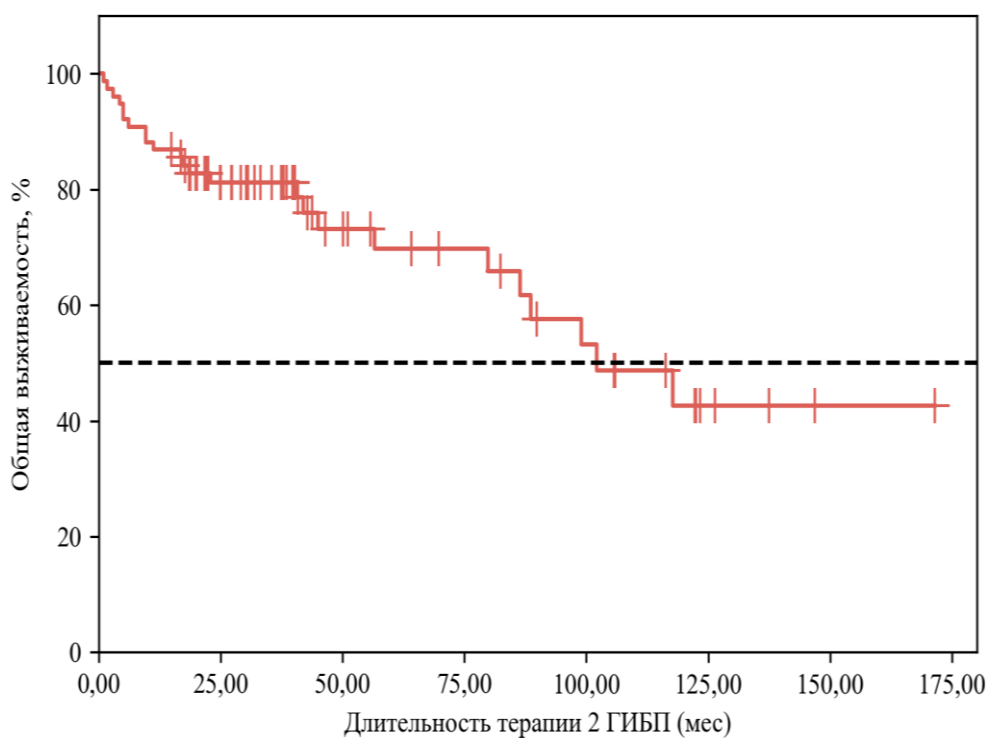


Рисунок 46 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП

Таблица 30 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП

Длительность терапии 2 ГИБП (мес.)	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	81,1	70,2 – 88,4
50,0	73,2	59,3 – 83,0
75,0	69,7	54,5 – 80,7
100,0	53,2	34,7 – 68,6
125,0	42,6	23,5 – 60,6
150,0	42,6	23,5 – 60,6
175,0	42,6	23,5 – 60,6

При проведении анализа получено, что медиана выживаемости терапии вторым ГИБП составила 102,1 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 79,80 – ∞). В целом,

результаты указывают на относительно длительную выживаемость терапии вторым ГИБП для половины пациентов, включенных в исследование.

Нами выполнен анализ общей выживаемости терапии вторым ГИБП у пациентов с учетом применяемого второго ГИБП (Рисунок 47).

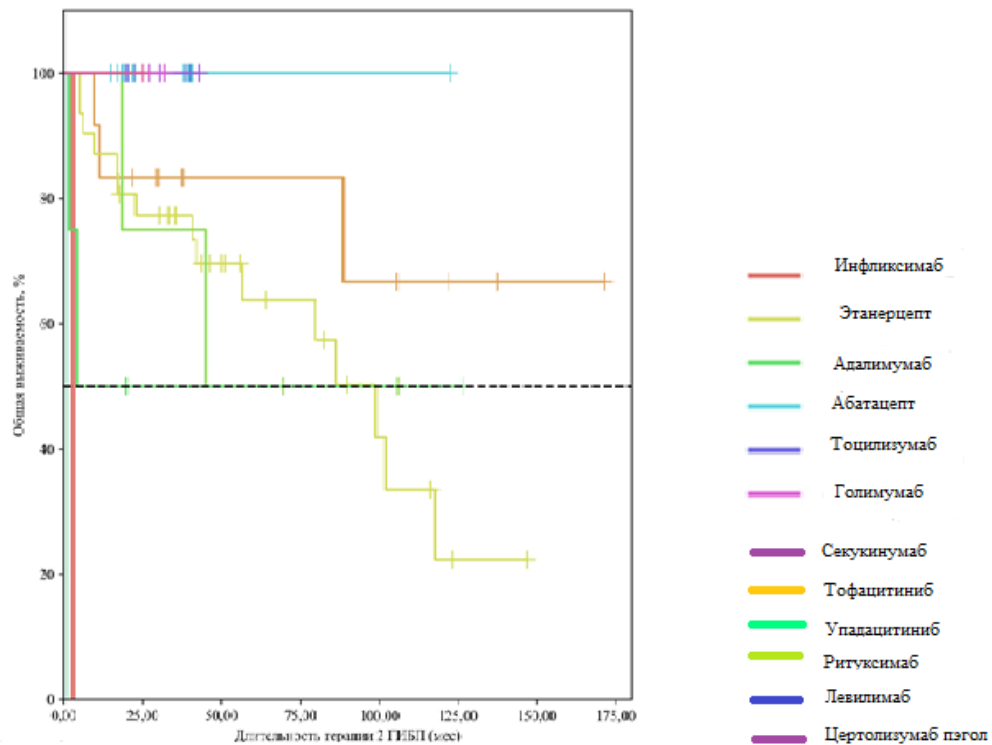


Рисунок 47 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от терапевтической опции

В группе пациентов, получавших АДЛ (n=31 пациент), медиана выживаемости терапии вторым ГИБП составила 99,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 41,90-117,70), что явилось самой высокой медианой по сравнению с другими применяемыми ГИБП.

При анализе данных в группе ЭТЦ (n=12 пациентов) медиана выживаемости терапии не была достигнута. Это свидетельствует о том, что к моменту окончания наблюдения половина пациентов продолжает применять ЭТЦ в качестве второго ГИБП, однако примерно к 7 годам приема данного препарата 75 % пациентов достигли завершения проводимой терапии.

Медиана выживаемости терапии в группе пациентов, получавших в качестве второго ГИБП препарат абатацепт (n=4 пациента), составила 45,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 18,50-∞). В данной группе неограниченная верхняя граница ДИ

медианы выживаемости терапии говорит о том, что часть пациентов продолжает принимать данный препарат и не достигла его отмены.

В группе пациентов, принимавших тоцилизумаб (n=4 пациента), медиана выживаемости терапии составила 4,3 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1,70-∞). Данные результаты могут быть связаны с малым количеством пациентов в данной группе.

При анализе показателей общей выживаемости терапии вторым ГИБП, в группе пациентов, получавших инфликсимаб (n=1 пациент), медиана выживаемости терапии составила 3,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 3,00-3,00), что демонстрирует низкую выживаемость данной терапии у пациента.

Медиана выживаемости терапии в группе ритуксимаба (n=1 пациент) составила 1,0 месяц от начала наблюдения (95% ДИ: 1,00-1,00). Данный результат также отражает самую низкую выживаемость терапии вторым ГИБП среди остальных биологических препаратов. В группах пациентов, получавших голимумаб (n=12 пациентов), тофацитиниб (n=4 пациента), упадацитиниб (n=3 пациента) и секукинумаб (n=2 пациента), медиана выживаемости терапии не была достигнута, что говорит об отсутствии отмены терапии данными препаратами у пациентов.

Различия общей выживаемости терапии вторым ГИБП были статистически значимы (p=0,003) (Таблица 31, Рисунок 48).

Таблица 31 – Модификация рисков прерывания терапии вторым ГИБП с учетом влияния различных факторов

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Этанерцепт	0,010; 0,001-0,192	0,002*	0,010; 0,001-0,192	0,002*
Адалимумаб	0,022; 0,001-0,361	0,007*	0,022; 0,001-0,361	0,007*
Абатацепт	0,021; 0,001-0,457	0,014*	0,021; 0,001-0,457	0,014*
Тоцилизумаб	0,031; 0,001-0,667	0,026*	0,031; 0,001-0,667	0,026*
Ритуксимаб	1017505402,038; 0,000-inf	0,999	1017505402,038; 0,000-inf	0,999
Голимумаб	0,000; 0,000-inf	0,995	0,000; 0,000-inf	0,995
Тофацитиниб	0,000; 0,000-inf	0,998	0,000; 0,000-inf	0,998
Упадацитиниб	0,000; 0,000-inf	0,998	0,000; 0,000-inf	0,998
Секукинумаб	0,000; 0,000-inf	0,998	0,000; 0,000-inf	0,998
Левилимаб	0,000; 0,000-inf	0,998	0,000; 0,000-inf	0,998
Цертолизумаб пэгол	0,000; 0,000-inf	0,999	0,000; 0,000-inf	0,999
Примечание* – статистически значимые изменения показателей (p < 0,05)				

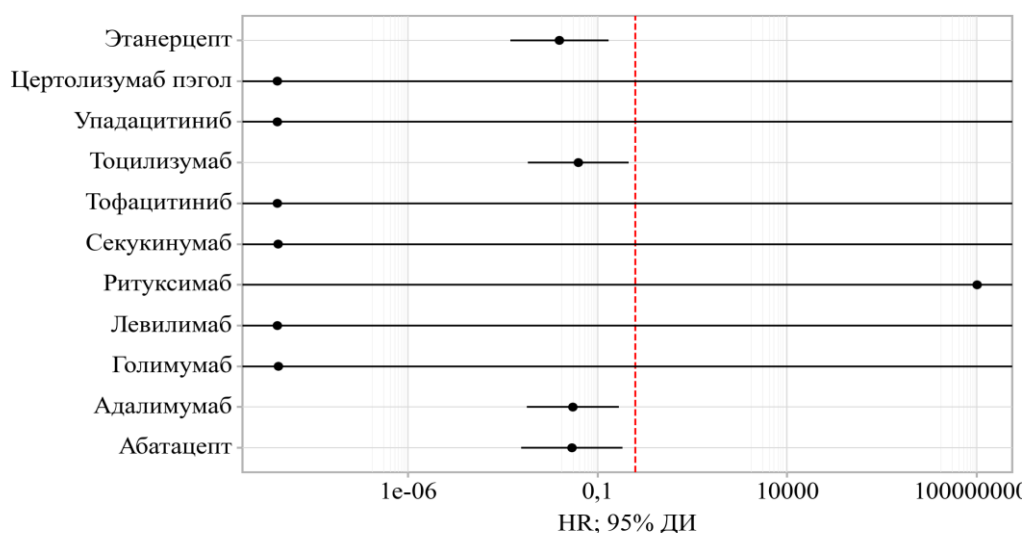


Рисунок 48 – Расчет отношения рисков с 95% ДИ в контексте прекращения терапии вторым ГИБП

При оценке терапии вторым ГИБП риски отмены терапии уменьшались: при назначении ЭТЦ – в 101,8 раза, АДЛ – в 44,9 раза, АБТ – в 47,4 раза, ТЦЗ – в 32,2 раза.

Нами далее выполнен анализ общей выживаемости терапии вторым ГИБП у пациентов с учетом варианта ЮА (Рисунок 49, Таблица 32).

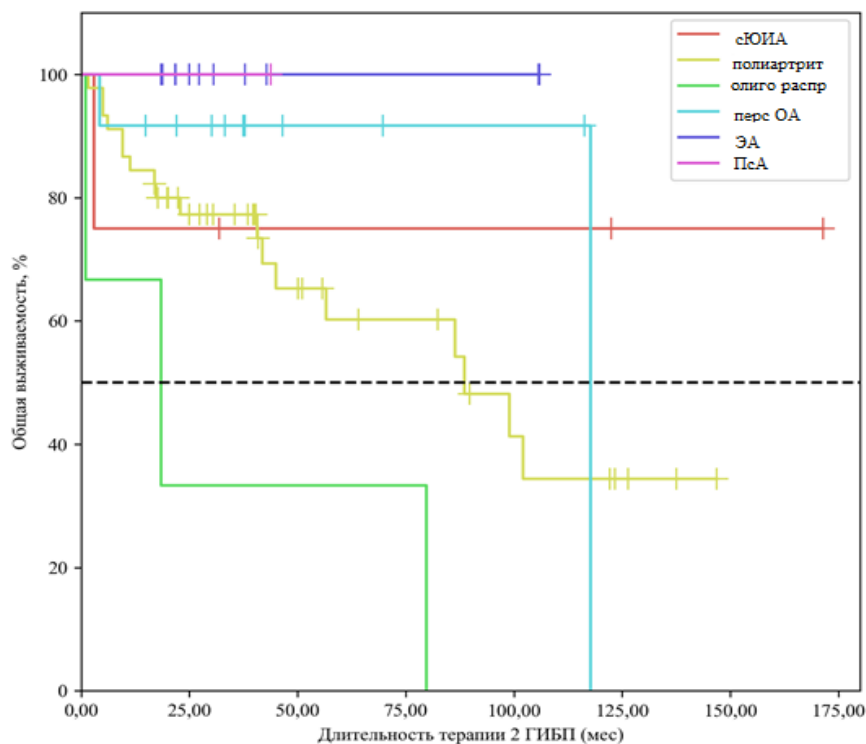


Рисунок 49 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от варианта ювенильного артрита

Таблица 32 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от варианта ювенильного артрита

Длит-ть терапии 2 ГИБП (мес)	системный		полиартрит		олиго распр		персОА		артрит+энтезит		псорА	
	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	75,0	12,8 – 96,1	77,3	61,8 – 87,1	33,3	0,9 – 77,4	91,7	53,9 – 98,8	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
50,0	75,0	12,8 – 96,1	65,3	46,4 – 78,9	33,3	0,9 – 77,4	91,7	53,9 – 98,8	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
100,0	75,0	12,8 – 96,1	41,3	20,2 – 61,3	0,0	0,0 – 0,0	91,7	53,9 – 98,8	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
150,0	75,0	12,8 – 96,1	34,4	14,5 – 55,5	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0

В группе пациентов с персОА, медиана выживаемости терапии составила 117,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 117,70-117,70).

Медиана выживаемости терапии в группе пациентов с полиартритом составила 88,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 45,00-∞). В данной группе широкий доверительный интервал для медианы выживаемости терапии, что говорит о значительной вариабельности данных или относительно небольшом числе отмен терапии вторым ГИБП.

Медиана выживаемости терапии ГИБП второго ряда в группе пациентов с распрОА составила 18,5 месяцев (95% ДИ: 1,00-79,80). В группе этих участников исследования, медиана выживаемости терапии вторым ГИБП ниже, чем среди остальных вариантов ювенильного артрита, что говорит о более тяжелом течении заболевания у пациентов, получавших второй ГИБП. В ходе анализа полученных данных было также выявлено, что в группах пациентов с системным вариантом ювенильного артрита, артрита, ассоциированного с энтезитом, и псориатическим артритом, медиана выживаемости терапии вторым ГИБП не была достигнута, что говорит о необходимости продолжения наблюдения за данными группами.

Нами была изучена общая выживаемость терапии вторым ГИБП у пациентов с учетом статуса терапии МТ (получает терапию МТ или терапия МТ была отменена) (Рисунок 50, Таблица 33).

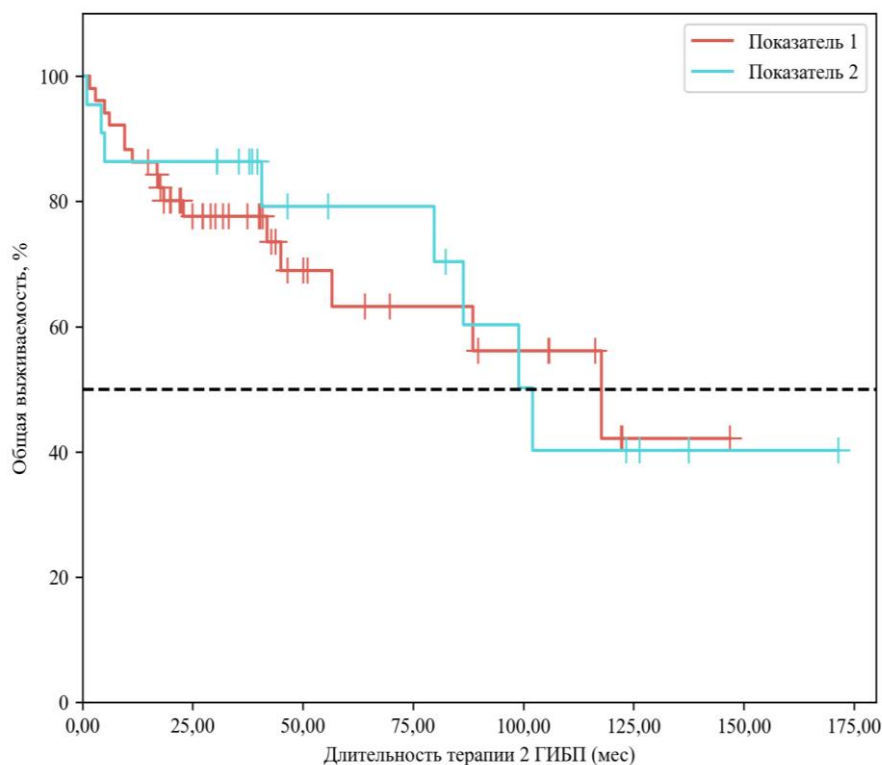


Рисунок 50 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП у исследуемых, в зависимости от статуса терапии МТ (показатель 1 – метотрексат получает, показатель 2 – терапия метотрексатом отменена)

Таблица 33 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП у исследуемых, в зависимости от статуса терапии МТ

Длительность терапии 2 ГИБП (мес.)	получает		отменен	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0-100,0	100,0	100,0-100,0
25,0	77,6	63,1-87,0	86,4	63,4-95,4
50,0	68,9	50,7-81,6	79,2	52,3-91,9
75,0	63,2	42,8-78,0	79,2	52,3-91,9
100,0	56,2	33,8-73,6	50,3	20,5-74,2
125,0	42,1	15,2-67,2	40,2	13,4-66,2
150,0	42,1	15,2-67,2	40,2	13,4-66,2
175,0	42,1	15,2-67,2	40,2	13,4-66,2

В ходе анализа получено, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов, получавших метотрексат и второй ГИБП, составила 117,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 56,60- ∞). В группе пациентов, которые получали второй ГИБП и которым была проведена отмена терапии МТ, медиана выживаемости монотерапии вторым ГИБП составила 102,1 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 79,80- ∞). Таким образом, пациенты, которые получали второй ГИБП вместе с метотрексатом, имели более высокую медиану выживаемости терапии по сравнению с другой группой, в которой МТ был отменен. Это диктует необходимость сохранения МТ в терапии второго ГИБП.

Нами проведен анализ общей выживаемости терапии вторым ГИБП у исследуемых с учетом причины отмены второго ГИБП (Рисунок 51, Таблица 34).

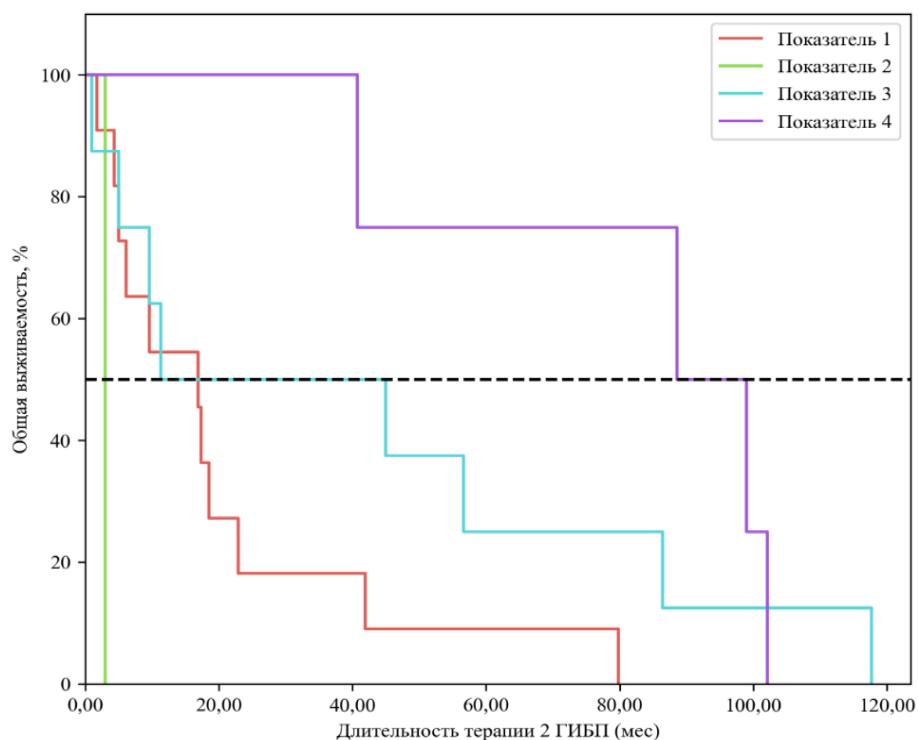


Рисунок 51 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от причины отмены данной терапии, где показатель 1 – неэффективность терапии, показатель 2 – нежелательные явления, показатель 3 – организационные причины, показатель 4 – ремиссия

Таблица 34 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от причины отмены

Длит-ть терапии 2 ГИБП (мес)	неэффективность		НЯ		Орг.причины		Ремиссия	
	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ	Общ выж-ть	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
20,0	27,3	6,5 – 53,9	0,0	0,0 – 0,0	50,0	15,2 – 77,5	100,0	100,0 – 100,0
40,0	18,2	2,9 – 44,2	0,0	0,0 – 0,0	50,0	15,2 – 77,5	100,0	100,0 – 100,0
60,0	9,1	0,5 – 33,3	0,0	0,0 – 0,0	25,0	3,7 – 55,8	75,0	12,8 – 96,1
80,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	25,0	3,7 – 55,8	75,0	12,8 – 96,1
120,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0

Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов, достигших ремиссии, составила 88,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 40,70-102,10). В данной группе отмечена самая высокая выживаемость терапии вторым ГИБП, что говорит о благоприятном прогнозе при достижении стадии ремиссии.

Медиана выживаемости терапии в группе пациентов, у которых отмена второго ГИБП произошла вследствие организационных причин, составила 45,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 1,00-86,40). В данной группе отмечен значительный разброс данных касемо выживаемости терапии ГИБП, так как есть пациенты с длительным периодом терапии вторым ГИБП.

Анализ показал, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов с неэффективностью терапии вторым ГИБП, составила 16,9 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 4,30-22,90). В данной группе более длительная выживаемость терапии, например, по сравнению с группой нежелательных явлений, но ниже, чем в группе пациентов с ремиссией. Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов с нежелательными явлениями составила 3,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 3,00-3,00). В данной группе одинаковые значения для анализируемых

показателей, что говорит о том, что все пациенты прекратили терапию в течение 3 месяцев от начала терапии вторым ГИБП.

Выполнен анализ общей выживаемости терапии вторым ГИБП у пациентов с учетом эффектов проведенной терапии (Рисунок 52, Таблица 35).

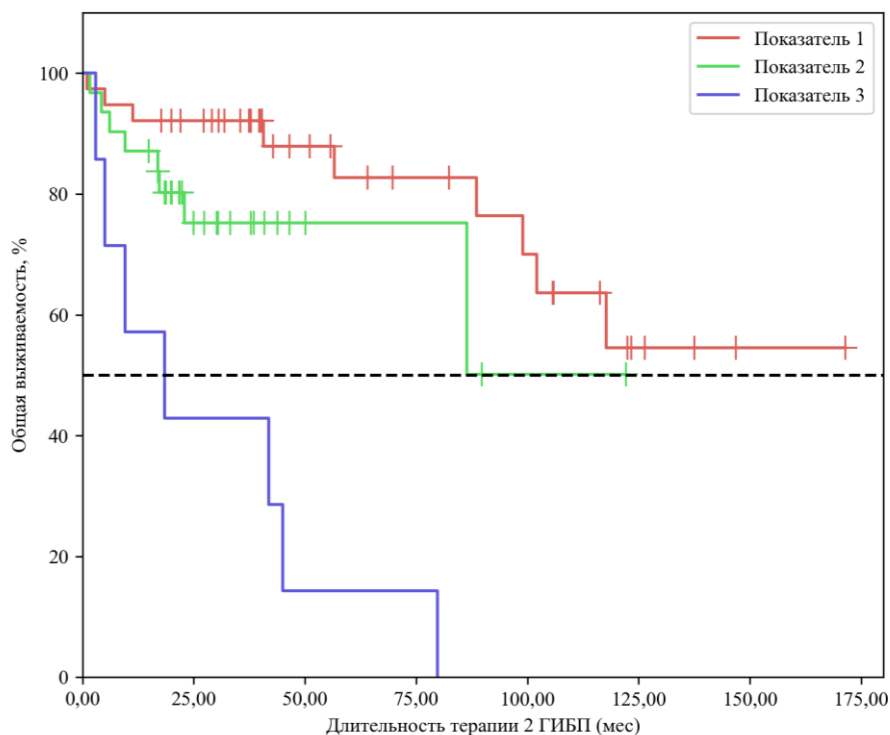


Рисунок 52 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от эффекта лечения (показатель 1 – неактивное заболевание, показатель 2 – минимальная активность, показатель 3 – неприемлемый эффект)

Таблица 35 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП в зависимости от эффекта лечения

Длительность терапии 2 ГИБП (мес.)	Неактивное заболевание		Минимальная активность		Неприемлемый эффект	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	92,1	77,5 – 97,4	75,2	54,3 – 87,6	42,9	9,8 – 73,4
50,0	87,9	70,2 – 95,4	75,2	54,3 – 87,6	14,3	0,7 – 46,5
75,0	82,7	61,8 – 92,8	75,2	54,3 – 87,6	14,3	0,7 – 46,5
100,0	70,0	44,6 – 85,4	50,2	10,1 – 81,3	0,0	0,0 – 0,0
125,0	54,6	27,4 – 75,3	50,2	10,1 – 81,3	0,0	0,0 – 0,0
150,0	54,6	27,4 – 75,3	50,2	10,1 – 81,3	0,0	0,0 – 0,0
175,0	54,6	27,4 – 75,3	50,2	10,1 – 81,3	0,0	0,0 – 0,0

При анализе данных получено, что медиана выживаемости терапии вторым ГИБП составила 99,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 40,70-∞). Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов с минимальной активностью заболевания составила 86,4 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 6,10-∞), что демонстрирует практически аналогичные данные с предыдущей анализируемой группой. Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП в группе пациентов с неприемлемым эффектом от проводимой терапии, составила 18,5 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 3,00-45,00).

Различия общей выживаемости терапии вторым ГИБП были статистически значимы ($p < 0,001$). При оценке взаимосвязи общей выживаемости терапии вторым ГИБП с изучаемыми факторами, были получены следующие модели пропорциональных рисков отмены терапии вторым ГИБП (Таблица 36, Рисунок 53).

Таблица 36 – Изменения рисков отмены терапии вторым ГИБП с учетом полученных эффектов терапии ГИБП второго ряда (минимальная активность/неприемлемый эффект)

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Минимальная активность	2,339; 0,847 – 6,461	0,101	2,339; 0,847 – 6,461	0,101
Неприемлемый эффект	10,943; 3,648 – 32,827	< 0,001*	10,943; 3,648 – 32,827	< 0,001*
Примечание* – значения показателей со статистическими значимыми различиями ($p < 0,05$)				

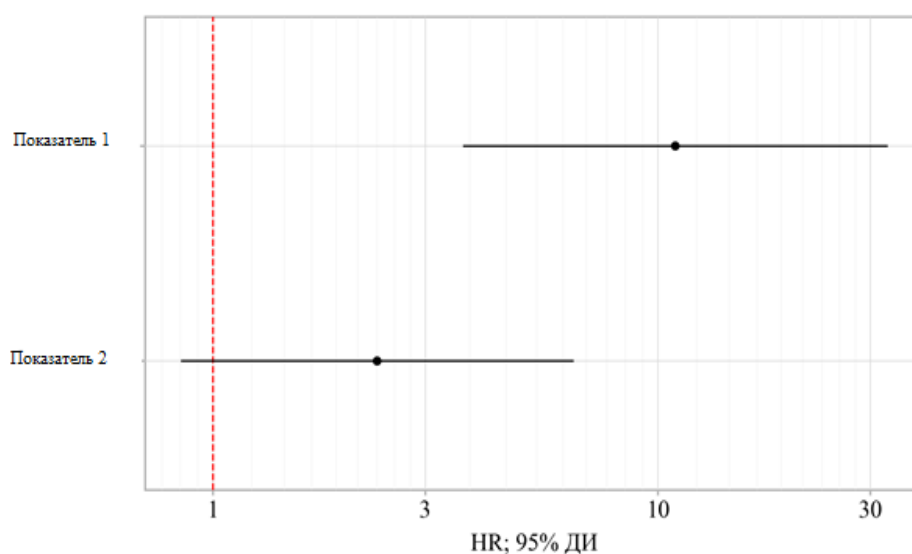


Рисунок 53 – Оценка ОР с 95% ДИ для представленных параметров, где показатель 1 – терапия ГИБП второго ряда продолжается, показатель 2 – терапия прекращена

При оценке эффекта лечения вторым ГИБП риски отмены терапии вторым ГИБП увеличивались при наличии непереносимого эффекта в 10,943 раза.

Резюме

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, позволяют сделать следующие заключения:

– длительность терапии вторым ГИБП составила в среднем 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 101,866 раза, адалимумаба – в 44,970 раза, абатацепта – в 47,454 раза, при назначении тоцилизумаба – в 32,205 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 распространенным олигоартритом, 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 говорит о более тяжелом течении заболевания у пациентов с таким вариантом артрита, получавших терапию вторым ГИБП;

– в ходе анализа выявлено, что выживаемость терапии вторым ГИБП также выше в группе пациентов, которые получали комбинированную терапию (МТ+ГИБП). Здесь медиана выживаемости терапии составила 117,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 56,60-∞)), в отличие от группы пациентов, где метотрексат был отменен (медиана выживаемости терапии равна 102,1 месяцу от начала наблюдения (95% ДИ: 79,80-∞)).

Данные результаты свидетельствуют о необходимости сохранения терапии метотрексатом 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 есть в группе есть пациенты с длительным периодом терапии вторым ГИБП. В ходе анализа 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.

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

В Республике Башкортостан применение биосимиляров адалимумаба началось в 2023 году. Согласно полученным данным, препарат адалимумаб применялся у 90 пациентов, включенных в исследование (38,6%), в том числе в качестве первого ГИБП – у 58 детей (58/90, 64,5%), при переключении на второй ГИБП – у 31 пациента (31/90, 34,4%), в качестве третьего ГИБП – только у 1 пациента (1/90, 1,1%) (Рисунок 54).

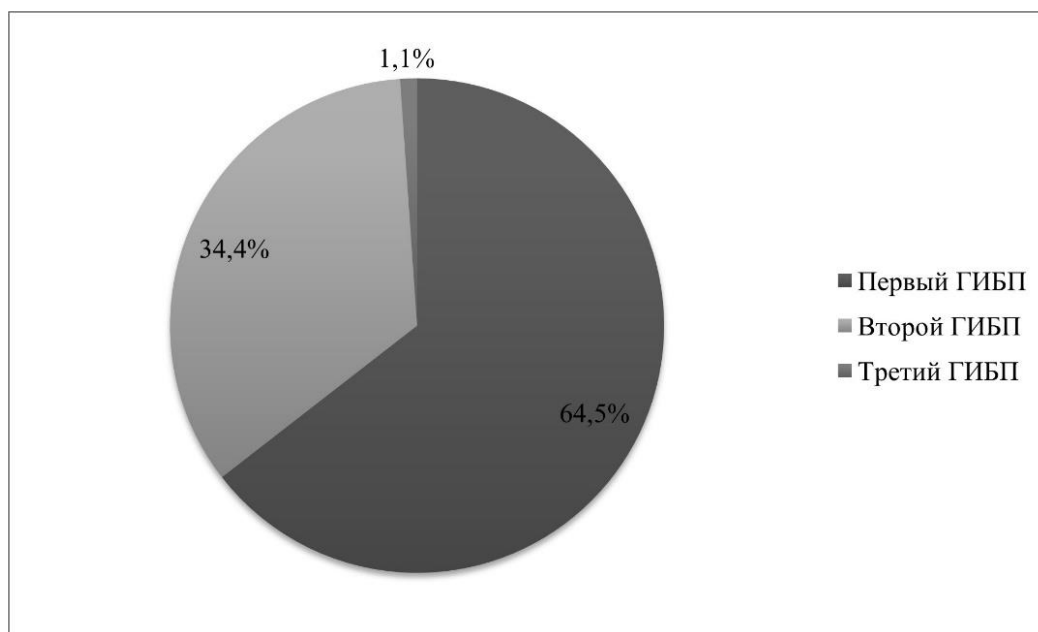


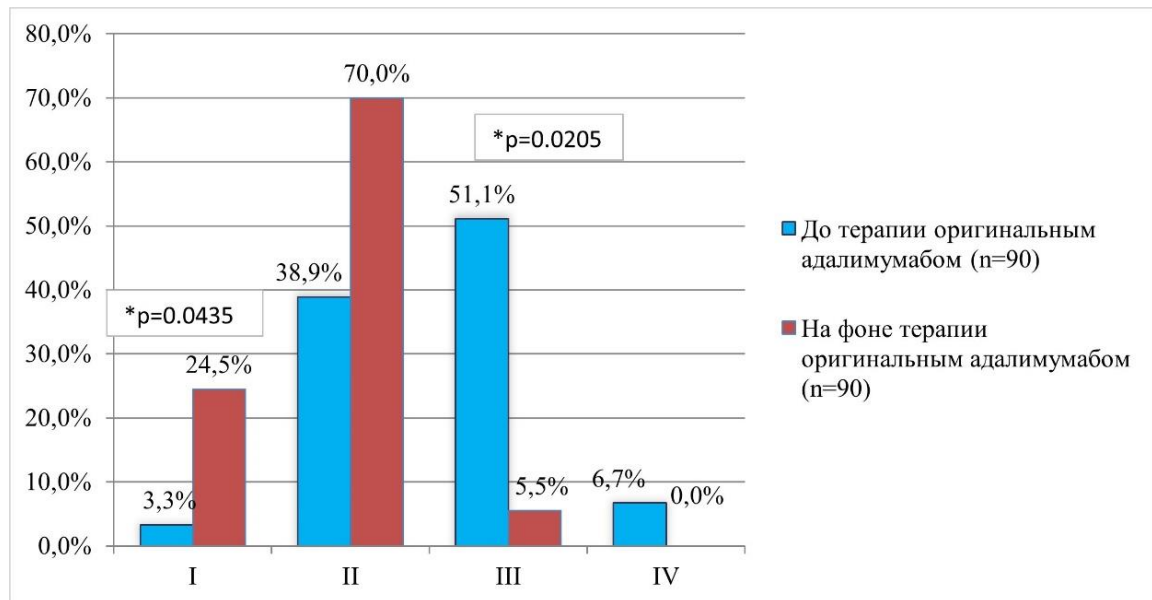
Рисунок 54 – Структура терапии адалимумабом в качестве стартового и последующих ГИБП у детей, включенных в исследование, %

До начала терапии оригинальным препаратом адалимумаб распределение пациентов по функциональным классам было следующим (Рисунок 55): у половины пациентов (46/90, 51,1%) имелись функциональные нарушения, требовавшие помощи посторонних при выполнении регулярных повседневных действий (ФК III). Функциональные нарушения, которые не приводили к ограничению способности к самообслуживанию (ФК II), были отмечены у 35 пациентов (35/90, 38,9%). Пациенты с выраженными функциональными нарушениями, неспособные обходиться без посторонней помощи (ФК IV), были единичны (6/90, 6,7%). Лишь у 3 пациентов (3/90, 3,3%) функциональные нарушения отсутствовали.

В качестве стартового ГИБП адалимумаб получали 58 детей, включенных в исследование (58/90, 64,4%). Общая длительность терапии стартовым ГИБП составила в среднем 2,7 (1,5-3,2) года. Стартовыми ГИБП у пациентов, которые в дальнейшем были переключены на адалимумаб, были другие препараты из группы ингибиторов ФНО-а: этанерцепт (28/233, 12,0% пациентов,) и голимумаб (4/233, 1,7 %). У пациентов, ранее получавших этанерцепт и голимумаб (32 пациента), терапия была отменена по причине отсутствия эффекта от проводимого лечения. Данной группе было проведено переключение на другой ингибитор ФНО-а – адалимумаб.

На фоне терапии оригинальным препаратом адалимумаб у большинства пациентов (63/90, 70,0%) ФН соответствовала II стадии. ФН I стадии была отмечена у 22

пациентов (22/90, 24,5%). В ходе исследования было выявлено, что у 5 пациентов (5/90, 5,5%) отмечались функциональные нарушения, которые требовали посторонней помощи при выполнении обычных повседневных действий (ФН III). Пациентов со стадией ФН IV отмечено не было.



Примечание* – различия значений статистически значимые (при $p < 0,05$)

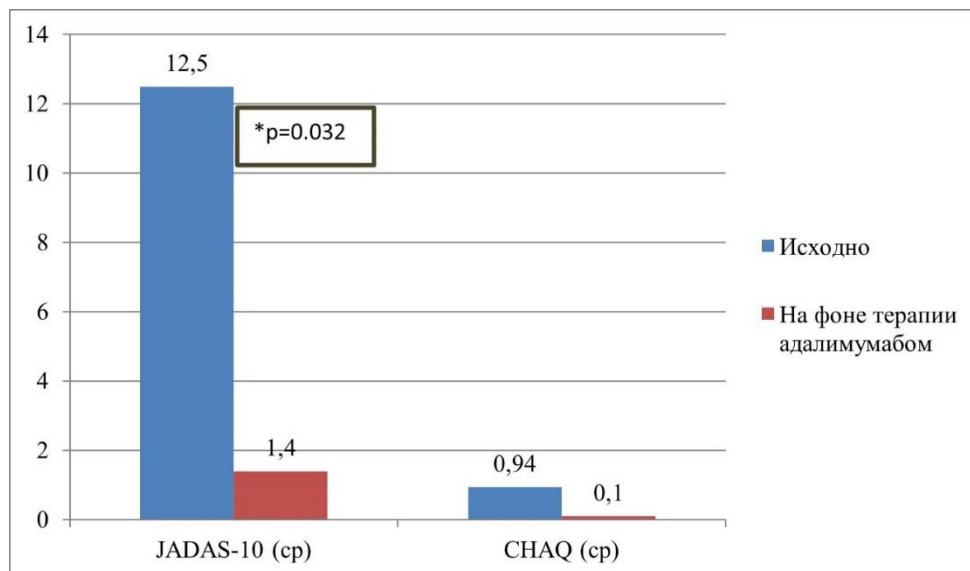
Рисунок 55 – Состав пациентов по представленным классам ФН, до и на фоне терапии оригинальным препаратом адалимумаб, %

До начала терапии препаратом адалимумаб среднее число активных суставов составляло 4 (3-7), уровень СОЭ – 30 (16-50) мм/ч, индекс JADAS-10 – 12,5 (8,0-27,0) балла, индекс функциональной активности СНАQ – 0,94 (0,58-1,6) балла. Оценка состояния здоровья родителем пациента по 100 мм шкале ВАШ составляла в среднем 75,0 (65,0-92,0) мм, ВАШ врача – 70,0 (65,0-90,0) мм. На момент включения в исследование у 27 пациентов (27/90, 30,0%) был диагностирован активный увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза).

Для всех пациентов применялась комбинированная противоревматическая терапия, включающая противовоспалительные и базисные синтетические средства. В качестве симптоматического лечения использовались НПВС в стандартных дозах согласно инструкциям к лекарственному препарату. Практически все пациенты (88/90, 97,8%) в качестве базисного препарата принимали метотрексат, и только у 2 пациентов (2/90, 2,2%) метотрексат не назначался, так как в дебюте заболевания был

диагностирован ревматоидный увеит высокой степени активности, вследствие чего была инициирована терапия ГИБП сразу после верификации диагноза. Согласно анализируемым данным, метотрексат был отменен у 10 пациентов (10/88, 11,4%) из-за развития нежелательных явлений, связанных с непереносимостью метотрексата.

Пациенты, которые получали в качестве стартового и последующего ГИБП оригинальный препарат адалимумаб (90 пациентов, 100,0%), при переключении на биосимиляр имели следующие клинические характеристики: среднее число активных суставов составило 0 (0-2), показатель СОЭ снизился до 4 (0-10) мм/ч, значения индекса JADAS-10 также уменьшились и составили 1,4 (0-2,4), значения индекса CHAQ снизились и составили 0,1 (0-0,5). Тенденция к снижению активности заболевания прослеживается и при оценке состояния здоровья: состояние здоровья по шкале ВАШ (мнение родителя пациента) составило в среднем 15,0 (10,0-30,0), по мнению врача по шкале ВАШ – 20,0 (10,0-30,0). Таким образом, после начала и продолжения терапии оригинальным препаратом адалимумаб показатели, отражающие активность воспалительного процесса, функциональную недостаточность и общую оценку состояния здоровья ребенка по мнению врача и родителя, стали лучше, что говорит об эффективности предшествующей терапии оригинальным препаратом (Рисунок 56).



Примечание* – статистически значимые различия значений показателей (при $p < 0,05$)

Рисунок 56 – Оценка активности болезни и функциональной недостаточности у пациентов с ЮА до начала и на фоне приема оригинального препарата АДЛ

Отмечено снижение активности заболевания по индексу JADAS-10 до начала терапии и на фоне применяемого стартового ГИБП – препарата адалимумаб, причем снижение было статистически значимым ($p=0,032$).

Таким образом, при приеме оригинального препарата адалимумаб статус неактивного заболевания был зафиксирован у 75 человек (75/90, 83,3%), лишь у 15 человек (15/90, 16,6%) сохранялась минимальная активность болезни.

С весны 2023 года у пациентов с ЮА в Республике Башкортостан было проведено немедицинское переключение с оригинального препарата адалимумаб на биосимиляры. Биосимиляры адалимумаба были представлены двумя препаратами – препарат № 1 и препарат № 2. В проведенном исследовании разделение когорты пациентов на 2 группы сравнения, получавших различные биосимиляры адалимумаба (препарат №1 и препарат №2), было невозможным, так как были проведены немедицинские переключения внутри самой группы биосимиляров. Кроме того, отсутствовала информация о торговом названии препаратов в Республиканской медико-информационной аналитической системе (РМИАС) при проведении данного исследования.

По результатам применения указанных биосимиляров были получены следующие результаты: среднее число активных суставов составило 1 (0-2,0), показатель СОЭ составлял в среднем 9 (2-12) мм/ч, значения индекса JADAS-10 составили 1,7 (1,4-2,5), значения индекса СНАQ были равны 0,48 (0,15-0,9). Оценка состояния здоровья по шкале ВАШ (мнение родителя пациента) составила в среднем 30,0 (10,0-40,0), по мнению врача по шкале ВАШ – 30,4 (10,0-40,0). Исходя из анализа полученных данных, эффект лечения биосимилярами был получен в виде удержания статуса неактивного заболевания практически у половины пациентов (42/90, 46,7%), минимальная активность отмечена у трети пациентов (28/90, 31,1%). Отметим, что у части пациентов (17/90, 18,9%) терапия биосимилярами не имела клинического эффекта и была отменена, а 3 пациента (3/90, 3,3%) самостоятельно отказались от инициации терапии биосимилярами. Средняя длительность терапии биосимилярами составила 1,8 (0,6 -2,1) лет.

Нами было проведено сравнение активности заболевания и функциональной недостаточности у пациентов, получавших терапию оригинальным препаратом адалимумаб и его биосимилярами (Рисунок 57).

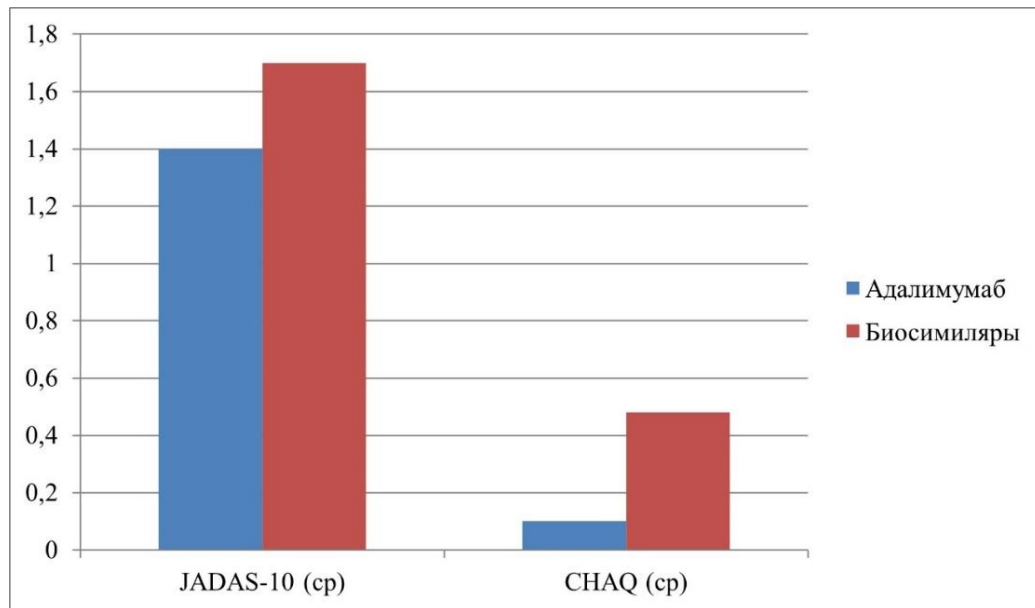


Рисунок 57 – Оценка активности заболевания, функциональной недостаточности у пациентов с ЮА на фоне приема биосимиляров адалимумаба

Статистически значимых различий в степени активности заболевания и функциональной недостаточности по индексу JADAS-10 и CHAQ на фоне терапии оригинальным препаратом адалимумаб и его биосимилярами не было выявлено ($p > 0,05$).

Основные причины отмены биосимиляров были следующими: обострение заболевания зафиксировано у 11 человек (11/90, 12,2%), нежелательные явления от приема биосимиляров возникли у 6 пациентов (6/90, 6,7%).

На фоне терапии биосимилярами у 11 пациентов (11/90, 12,2%) возникло обострение заболевания: у 8 пациентов (8/11, 72,7%) – обострение суставного синдрома без рецидива увеита (среднее число активных суставов составило 2 (0-4,0), показатель СОЭ составил 26 (15,0-45,0) мм/ч, значения индекса JADAS-10 составили 4,2 (3,5-5,0) – высокая активность заболевания, индекс CHAQ – 1,4 (0,7-1,7) балла, оценка по ВАШ родителя составила в среднем 50,0 (10,0-70,0), по мнению врача по шкале ВАШ – 45,0 (10,0-60,0). Отметим, что у 3 пациентов (3/11, 27,3%), помимо обострения суставного синдрома, возникло обострение увеита.

В ходе исследования зафиксированы нежелательные явления (НЯ) у 6 пациентов (6/90, 6,7%), которые имели непосредственную причинно-следственную связь с введением одного из биосимиляров. Данные НЯ были нами зарегистрированы на портале Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) с

оформлением Извещения о нежелательной реакции. НЯ были распределены следующим образом: у 3 пациентов (3/6, 50,0%) отмечалась периодическая тошнота и головная боль на фоне приема одного из биосимиляров, что расценивалось как НЯ легкой степени тяжести (событие, которое привело к легкому дискомфорту, без влияния на повседневную активность и не требовавшее вмешательства лечащего врача). НЯ средней степени тяжести в виде длительной рвоты после введения одного из биосимиляров были зарегистрированы у 2 пациентов (2/6, 33,4%), и было зафиксировано 1 серьезное НЯ (1/6, 16,6%), которое потребовало экстренной госпитализации в кардиоревматологическое отделение ГБУЗ РДКБ по причине обострения заболевания.

Учитывая наличие неэффективности проводимой терапии, наличие НЯ у данных 17 пациентов (17/90, 18,9%), было проведено медицинское переключение на другой ГИБП: 10 пациентов (10/17, 58,8%) были переведены на голимумаб, 3 пациента (3/17, 17,6%) переведены на упадацитиниб, 2 пациента (2/17, 11,8%) переключены на тофацитиниб, и по 1 пациенту были переключены на абатацепт и тоцилизумаб соответственно (по 5,9%). При дальнейшем наблюдении у всех данных пациентов был достигнут статус неактивного заболевания (суставов с активным артритом не отмечалось, показатель СОЭ составлял в среднем 8,0 (5,0-15,0) мм/ч, значения индекса JADAS-10 и индекса CHAQ составили 0 баллов, оценка состояния здоровья по шкале ВАШ врача/родителя составила в среднем 10,0 (0-20,0) мм.

Учитывая наличие 3 пациентов, которые самостоятельно отказались от инициации терапии биосимилярами и требовали продолжения терапии оригинальным препаратом адалимумаб, были проведены соответствующие заседания Врачебной комиссии. Согласно решениям Врачебных комиссий, 3 пациентам (3/90, 3,3%) была возобновлена терапия оригинальным препаратом адалимумаб с дальнейшей эффективностью – достижение стадии неактивной болезни по критериям С. Wallace (показатели активности заболевания, такие как число активных суставов – отсутствовало, показатель СОЭ в среднем был равен 6,0 (2,0-8,0) мм/ч, значения индекса JADAS-10 и индекса CHAQ были равны нулю).

Резюме

Согласно результатам проведенного исследования, применение биосимиляров адалимумаба позволяет сохранить статус неактивного заболевания лишь у половины

пациентов, минимальной активности болезни – у трети пациентов, что демонстрирует меньшую эффективность терапии по сравнению с оригинальным препаратом. Стоит также отметить, что нежелательные явления были причиной отмены неоригинального препарата у 6,7% пациентов. Причинами 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.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько важных ограничений. Это относительно малое число пациентов в исследовании. В данном исследовании не ставилась задача по анализу выживаемости терапии оригинальным препаратом и биосимилярами, что представляет собой актуальное направление дальнейших исследований.

Таким образом, проведенное исследование выявило достижение стадии неактивного заболевания почти у половины пациентов, минимальной активности достигла треть исследуемых. В то же время почти у четверти больных терапия биосимилярами не имела клинического эффекта и была отменена. В исследование также были включены 4,2% пациентов, которые самостоятельно отказались от инициации терапии биосимилярами.

3.5. Приверженность к лечению родителей детей с ювенильными артритами

Приверженность к лечению обозначает степень, в которой пациент соблюдает рекомендации врача относительно времени приема, частоты и дозировки лекарства, а также следовать указанным рекомендациям по изменению образа жизни [41]. Термин «приверженность» включает в себя такие понятия, как «compliance» (комплаентность), «adherence» (точное соблюдение), «concordance» (согласованность), «persistence» (устойчивость) [3, 38].

В настоящее время для оценки приверженности терапии разработан метод комплексной оценки приверженности терапии с помощью опросника КОП-25 [30]. В случаях когда невозможно точно определить фактическую либо потенциальную

приверженность пациента, применяется особый подход. Прежде всего, это касается детей. В этих случаях важно оценивать приверженность к терапии со стороны представителей (родители/законные представители) несовершеннолетних пациентов. Для таких ситуаций была создана отдельная шкала КОП-25, предназначенная для оценки приверженности этих лиц [30].

Нами было проведено анкетирование родителей 233 детей с ЮИА, включенных в диссертационную работу, с применением опросника КОП-25. Также были включены дополнительные вопросы с выбором одного варианта ответа: частота посещения лечащего врача (1 раз в 3 месяца и чаще либо реже 1 раза в 3 месяца); наблюдение пациента с диагнозом ЮА (поликлиника по месту жительства или поликлиника РДКБ, где есть врач-ревматолог); количество обострений за год (не было обострений, 1 обострение за год или 2 и более обострений); источники информации о заболевании (лечащий врач, интернет, специальная литература либо посещения школы для пациентов с ЮА); блок вопросов о причинах пропуска или прекращения приема рекомендованного лекарственного препарата. Следующий блок вопросов был посвящен принимаемым пациентами мерам самонаблюдения и напоминания о приеме назначенных лекарственных средств (представлены вопросы открытого типа).

Подсчет баллов по данным опросника КОП-25 МН1 показал, что приверженными лечению являются 202 родителя (202/233, 86,7%), недостаточно приверженными и, соответственно, находящимися в группе риска по развитию неприверженности – 20 человек (20/233, 8,6%), 11 родителей пациентов с ЮИА (11/233, 4,7%) являются неприверженными лечению (Рисунок 58). Общая оценка приверженности к лекарственной терапии составила 82,0%, к медицинскому сопровождению – 81,0%, к изменению образа жизни – 80,0%.



Рисунок 58 – Приверженность лечению родителей больных ЮА по данным опросника КОП-25 МН1

В ходе опроса выявлено, что 215 родителей детей (215/233, 92,3%) посещают своего лечащего врача 1 раз в 3 месяца и чаще, лишь 18 семей (18/233, 7,7%) – реже 1 раза в 3 месяца. При этом в поликлинике РДКБ на постоянной основе наблюдаются 208 пациентов (208/233, 89,3%), и лишь 15 детей (15/233, 6,4%) – в поликлинике по месту жительства. Данные результаты связаны, прежде всего, с удаленностью районов в связи с географическими особенностями Республики Башкортостан. Согласно опросу, у большинства респондентов (180/233, 77,3%) за последний год не отмечалось обострений суставного синдрома, у 42 больных (42/233, 18,0%) – 1 обострение за год, лишь у 11 больных (11/233, 4,7%) – 2 или более обострений за год (Рисунок 59).

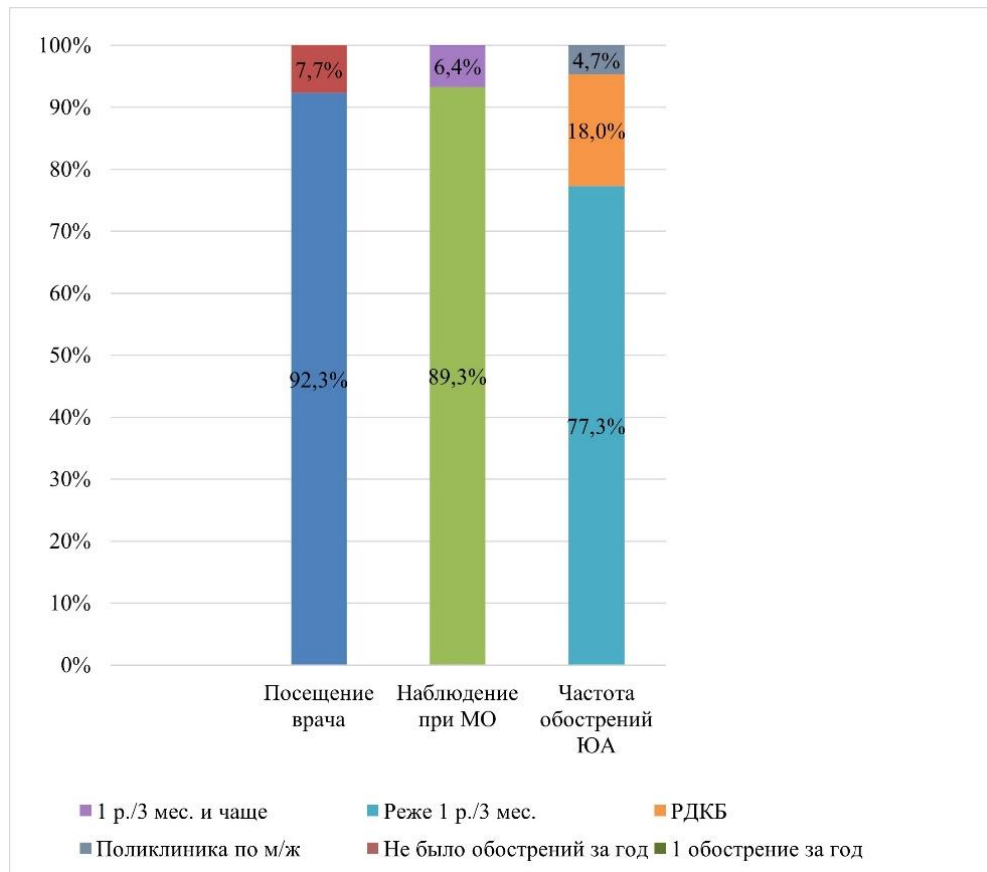


Рисунок 59 – Данные пациентов с ЮА

По результатам анкетирования, все родители знают диагноз своего ребенка (233/233, 100,0%). Полностью проинформированы о заболевании ребенка, хорошо ориентированы в способах контроля и лечения 212 родителей (212/233, 90,1%). Лишь 11 человек (11/233, 4,7%) мало знают о болезни, возможных осложнениях, современных методах медикаментозного и немедикаментозного лечения. Практически все родители – 226 человек (226/233, 97,0%) – были проинформированы о препаратах, которые получают дети. Основную информацию о диагнозе и заболевании от лечащего врача получили 200 опрошенных (200/233, 85,8%), 17 человек – из Интернета (17/233, 7,3%), по 8 человек – в аптеке и из специализированной медицинской литературы (журналы, буклеты) (по 8/233, 3,4%). Школу здоровья для пациентов с ЮИА регулярно посещала примерно треть семей – 65 (65/233, 27,9%) (Рисунок 60).

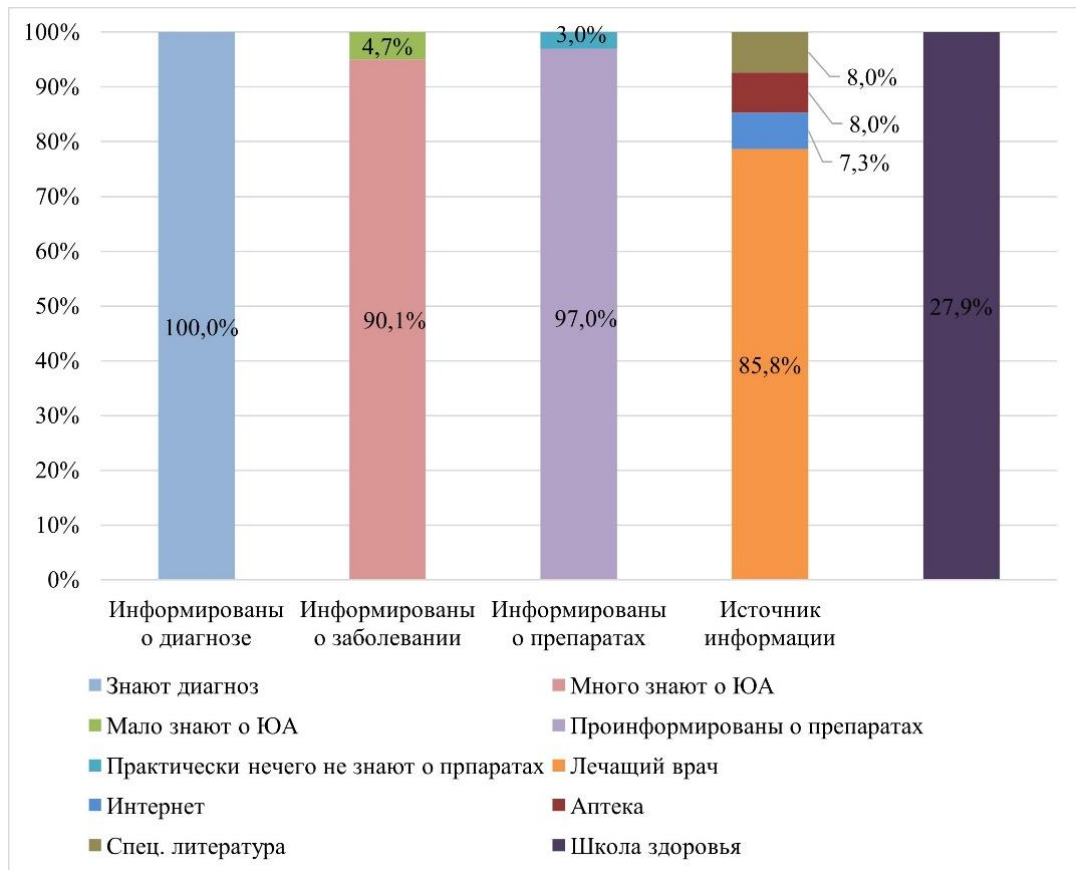


Рисунок 60 – Информированность родителей пациентов о заболевании

В отношении лекарственной терапии: 201 семья пациентов с ЮА (201/233, 86,3%) готова к длительной или пожизненной терапии, а родители 32 пациентов с ЮА (32/233, 13,7%) не готовы к длительному приему лекарственных средств. Согласно анализу опроса, выявлено, что 189 родителей (189/233, 81,1%) отмечают у своего ребенка нежелание принимать лекарственные препараты, лишь 44 родителя (44/233, 18,8%) такого не фиксировали. Режим терапии ЮА для своего ребенка считают удобным 212 семей (212/233, 90,9%) считают удобным, и лишь 21 родитель (21/233, 9,0%) посчитал терапию достаточно сложной и столкнулся с трудностями при приеме препаратов (Рисунок 61).

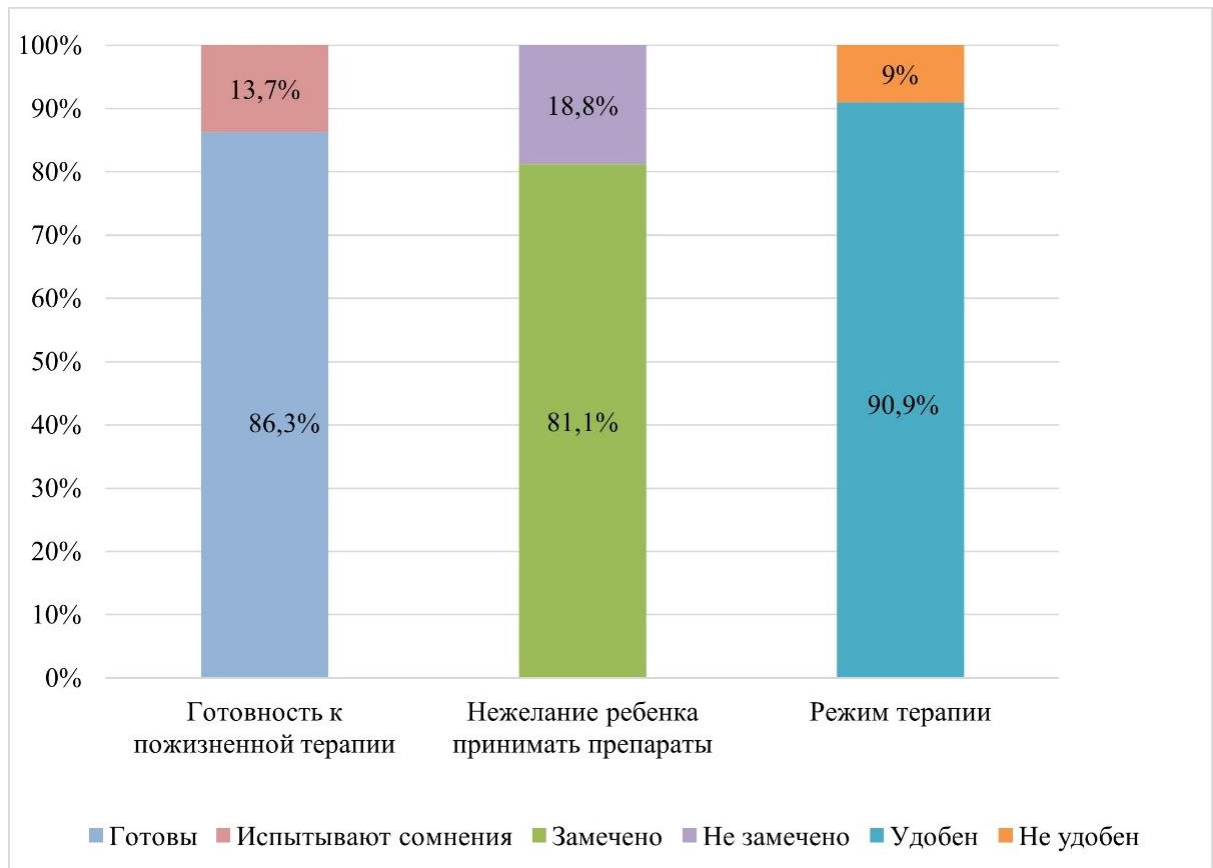


Рисунок 61 – Отношение анкетированных к длительности и режиму терапии ЮА

Большинство пациентов (191/233, 82,0%) принимают препараты согласно рекомендациям лечащего врача, что говорит о достаточной приверженности к лекарственной терапии. Согласно результатам опроса родителей (Рисунок 62), 27 анкетированных (27/233, 11,6%) ответили, что дети принимают препараты нерегулярно и могут даже самостоятельно прекратить прием. Лишь семьи 15 пациентов (15/233, 6,4%) периодически забывают принимать назначенные лекарственные препараты. Результаты анкетирования родителей пациентов демонстрируют, что более чем в половине случаев (18/27, 66,6%) причиной пропуска или прекращения приема рекомендованного лекарственного препарата является опасение побочных эффектов и потенциальный вред длительной терапии (Рисунок 62). Это свидетельствует о недостаточной информированности пациентов и их семей о необходимости непрерывной терапии для достижения стойкой ремиссии заболевания. Тем не менее, все опрошенные родители считают, что пропуск в приеме лекарственных препаратов не является безопасным для здоровья ребенка.

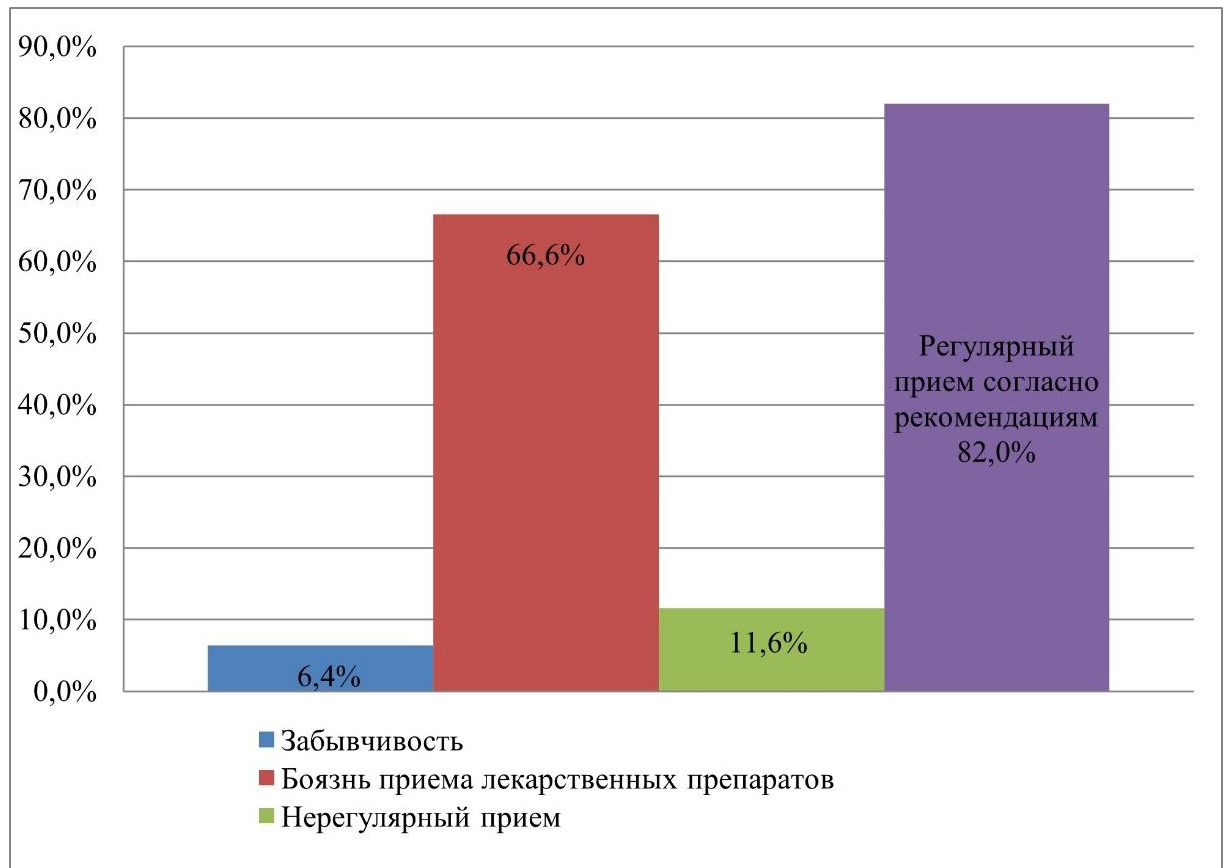


Рисунок 62 – Приверженность к лекарственной терапии

В процессе анализа было определено, что 197 родителей пациентов (197/233, 84,5%) используют письменные или распечатанные инструкции, напоминающие о необходимости приема лекарственного препарата, а 18 семей (18/233, 7,8%) используют для напоминания о приеме препарата электронные средства, программы для смартфона. 11 опрошенных (11/233, 4,7%) используют помощь родителей для напоминания о приеме лекарств (Рисунок 63). Полагаются на свою память в регулярном приеме лекарств лишь 7 родителей пациентов (7/233, 3,0%). Кроме того, большинство анкетированных (205/233, 87,8%) ведут дневник самонаблюдения, что говорит о высокой вовлеченности родителей в процесс лечения детей с ЮА.

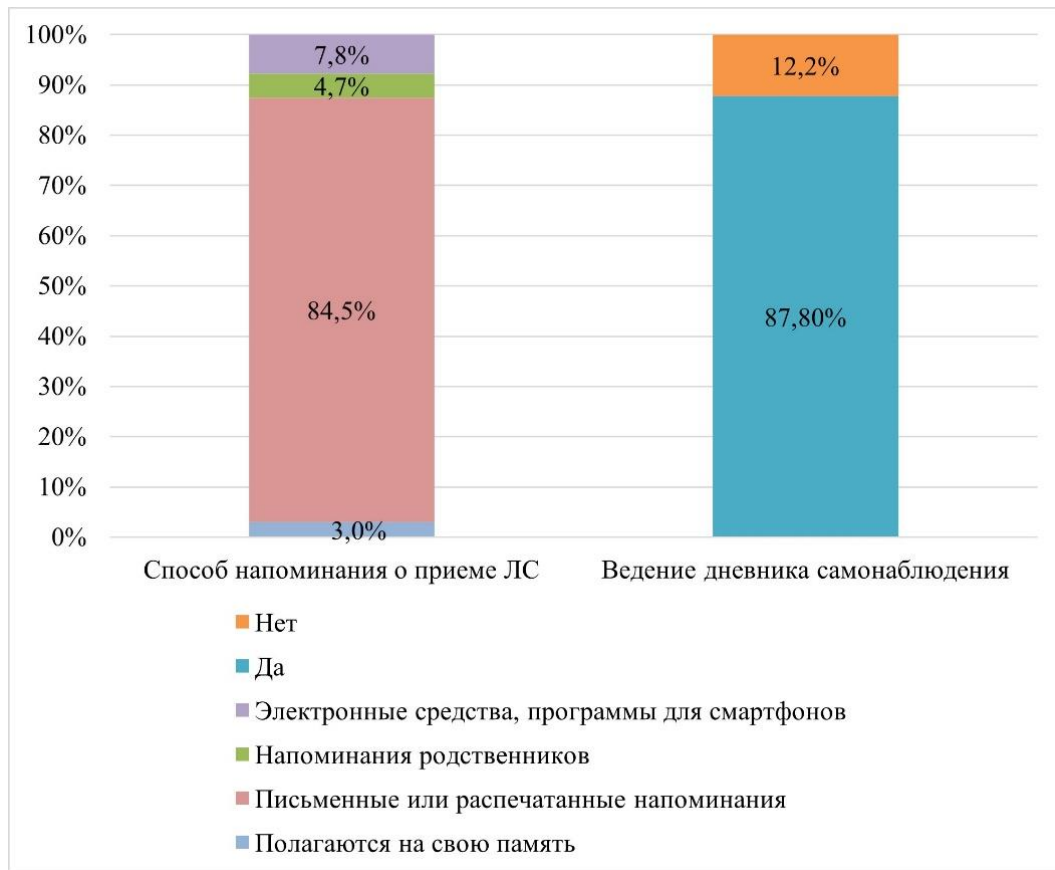


Рисунок 63 – Принимаемые пациентами меры напоминания и самоконтроля о приеме лекарственных препаратов

Далее были определен комплекс мероприятий, которые могли бы повысить соблюдение всех врачебных назначений. По мнению самих респондентов, наиболее эффективными мерами повышения приверженности лечению являются:

- образовательные мероприятия для пациентов и членов их семей, включающие индивидуальное и групповое обучение в школах пациента с ювенильным артритом, обучение в аудиовизуальной, письменной форме, по телефону, электронной почте или во время домашних посещений – мнение 100 родителей (100/233, 42,9%);
- повышение доступности медицинской помощи и взаимопонимание между лечащим врачом и пациентом – 60 пациентов (60/233, 25,8%);
- специальные приемы напоминания – связать приём ЛС со специализированной программой для смартфона, электронных часов и др. – 58 человек (58/233, 24,9%);
- совершенствование лекарственных форм и режима дозирования препаратов – мнение 15 семей (15/233, 6,4%).

Отметим, что четверть опрошенных (58/233, 24,9%) считают, что использование специального приложения для смартфона помогло бы ребенку в соблюдении режима

приема лекарственных препаратов, что в настоящее время нашло реализацию в виде разработанного Ассоциацией детских ревматологов приложения для контроля состояния у пациента с ЮА [48]. Проведенное исследование 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.

3.6. Исходы ювенильных артритов во взрослом возрасте

3.6.1. Медико-демографическая характеристика взрослых пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

В исследование были включены взрослые пациенты в возрасте от 18 до 28 лет (88 человек, 27,4%), получавшие терапию генно-инженерными биологическими препаратами.

При анализе структуры взрослых пациентов по подтипам артритов после достижения совершеннолетнего возраста половину случаев (47/88, 53,4%) составили

больные с полиартикулярным вариантом ЮИА (Рисунок 64). Энтезит-ассоциированный артрит имели 15 пациентов (15/88, 17,0%). Системный артрит установлен у 14 пациентов (14/88, 15,9%). Олигоартикулярный вариант имели лишь 10 пациентов (10/88, 11,4%), включая персистирующий (6 пациентов, 6,8%) и распространившийся (4 пациента, 4,5%) олигоартриты. Псориатический артрит верифицирован только у 2 пациентов (2,3%).



Рисунок 64 – Структура взрослых пациентов по подтипам ювенильных идиопатических артритов, %

Возрастная характеристика взрослых пациентов и длительность терапии представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Характеристика взрослых пациентов и длительность терапии ювенильного артрита (n=88)

Показатель	Значение	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃
Мужчины, абс. (%)	34 (38,6%)	28,4 – 49,6
Женщины, абс. (%)	54 (61,4%)	50,4 – 71,6
Возраст пациентов, включенных в исследование, годы, M ± SD	23,91 ± 3,21 Min 19,20 Max 31,10	23,23 – 24,59

Продолжение Таблицы 37

Длительность болезни, год, $M \pm SD$	$16,17 \pm 5,23$ Min 7,0 Max 28,0	15,06 – 17,28
Длительность терапии метотрексатом (мес.), $M \pm SD$	$159,1 \pm 68,2$ Min 10,8 Max 303,2	144,6 – 173,6
Длительность болезни до назначения ГИБП, мес., Me	43,5 Min 1,0 Max 171,0	15,00 – 90,25

Средний возраст пациентов старше 18 лет был равен 23,4 (21,2-26,6) года. Средняя длительность заболевания составила 16,1 (7,0-28,0) года. Длительность терапии метотрексатом составила 159,1 (10,8-303,2) месяца. Длительность болезни до назначения ГИБП была в среднем 43,5 месяцев (1,0 -171,0).

На фоне терапии ювенильного артрита у большинства пациентов, достигших 18-летнего возраста (55/88, 62,5%), не было никаких функциональных нарушений. У 16 пациентов (16/88, 18,2%) функциональные нарушения не приводили к ограничению самообслуживания. У 10 пациентов (10/88, 11,4%) были сохранены возможности самообслуживания, но имелись ограничения в занятиях как непрофессиональной, так и профессиональной деятельностью. Лишь у 7 взрослых пациентов (7/88, 7,9%) осталась потребность в посторонней помощи (Рисунок 65).

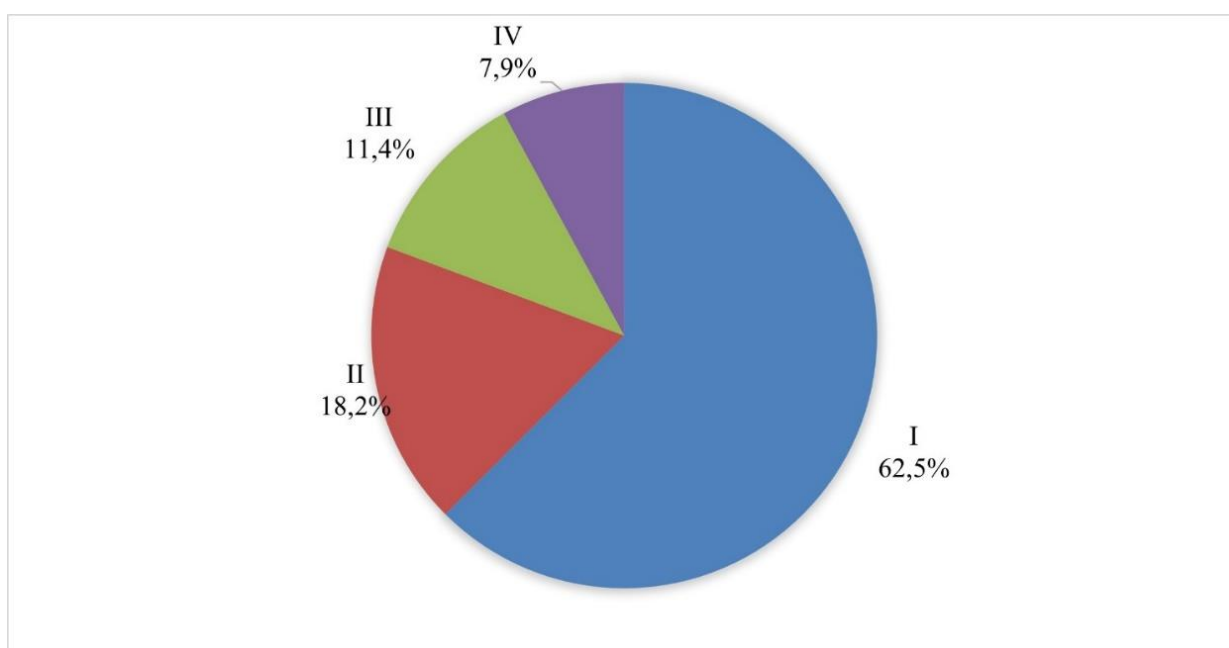


Рисунок 65 – Структура взрослых пациентов с ЮА по функциональным классам, %

Метотрексат продолжают получать 77 пациентов (77/88, 87,5%), отмена метотрексата была проведена у 11 человек (11/88, 12,5%) взрослым ревматологом после достижения совершеннолетия. Причиной отмены метотрексата явилось наступление ремиссии – 7 пациентов (7/11, 63,6%), у 4 пациентов (4/11, 36,4%) отказ от приема метотрексата был самовольным (Рисунок 66).

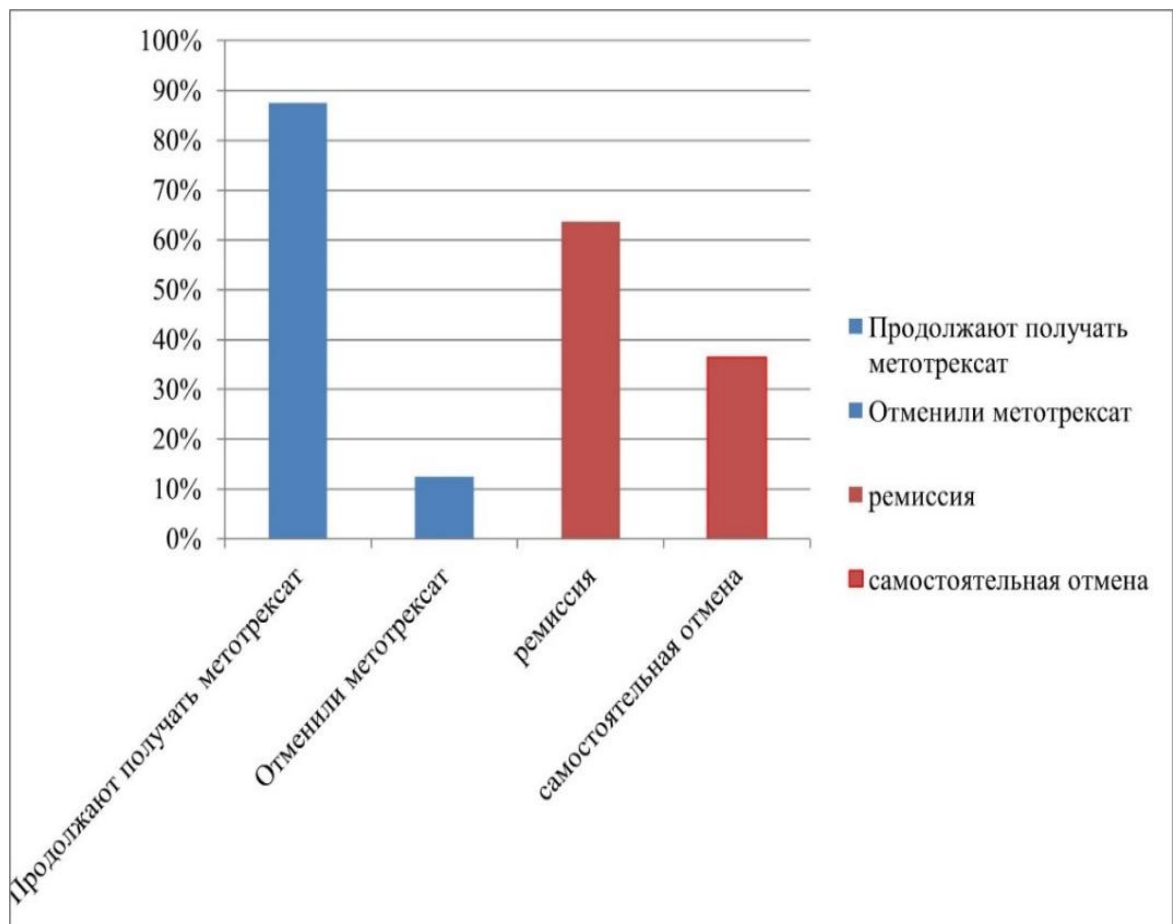


Рисунок 66 – Статус терапии метотрексатом и причины отмены во взрослом возрасте, %

3.6.2. Выживаемость терапии у взрослых пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Далее, нами был проведен анализ общей выживаемости терапии метотрексатом у взрослых пациентов с ЮИА (Рисунок 67, Таблица 38).

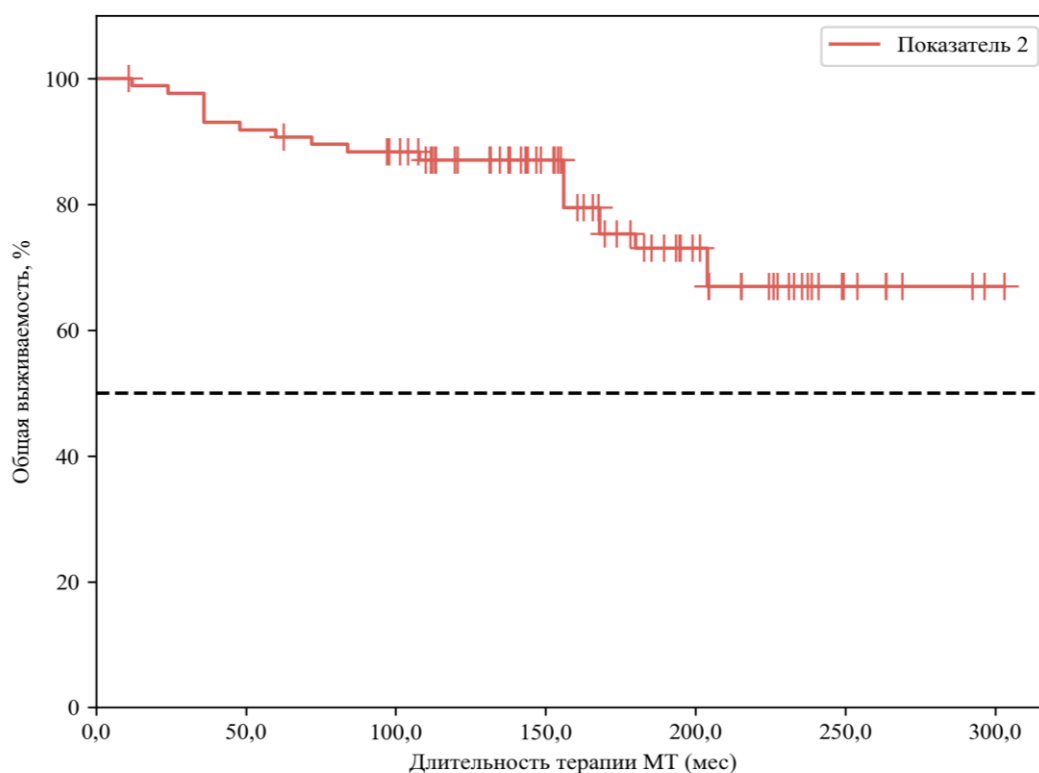


Рисунок 67 – Кривая общей выживаемости терапии МТ у взрослых пациентов с диагнозом ЮА

Таблица 38 – Значения общей выживаемости терапии МТ у взрослых пациентов с диагнозом ЮА

Длительность терапии МТ (мес.)	Взрослые	
	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0
50,0	91,9	83,7 – 96,0
100,0	88,3	79,4 – 93,6
150,0	87,1	77,8 – 92,6
200,0	73,0	59,8 – 82,5
250,0	66,9	52,0 – 78,2
300,0	66,9	52,0 – 78,2

Было выявлено, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов, получавших МТ, не была достигнута, что говорит о высокой приверженности терапии и стабильном течении заболевания. Полученные различия общей выживаемости терапии МТ не были статистически значимы, вероятно по причине недостаточной мощности исследования (малый объем выборки).

Первый ГИБП, назначенный еще до совершеннолетия, продолжает получать 41 пациент (41/88, 47,0%). Достижение стадии неактивного заболевания и дальнейшая

отмена ГИБП были зафиксированы во взрослой сети у 21 пациента (21/88, 23,9%). 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, и в настоящее время данные пациенты ГИБП не получают.

Был проведен анализ общей выживаемости терапии ГИБП у взрослых пациентов с анамнезом ЮА в зависимости от статуса терапии первого ГИБП: терапия продолжается или прекращена (Рисунок 68, Таблица 39).

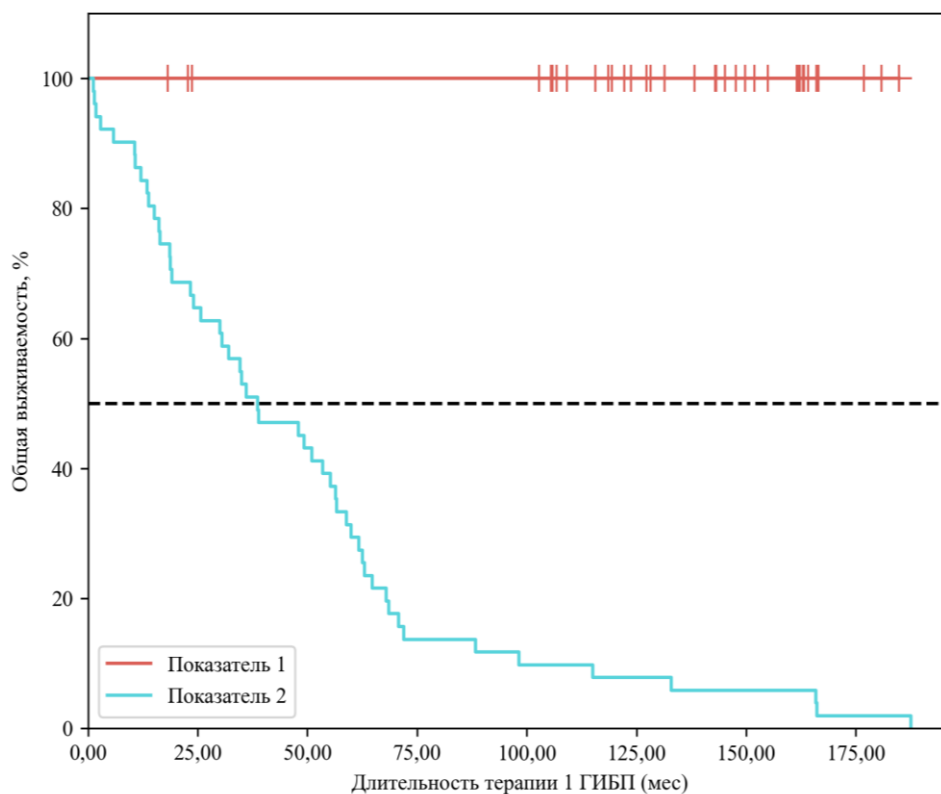


Рисунок 68 – Кривая общей выживаемости терапии первым ГИБП в зависимости от статуса терапии (показатель 1 – терапия первым ГИБП продолжается, показатель 2 – терапия первым ГИБП прекращена)

Таблица 39 – Значения общей выживаемости терапии первым ГИБП

Длительность терапии 1 ГИБП (мес.)	продолжает		отмена	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	100,0	100,0 – 100,0	64,7	50,0 – 76,1
50,0	100,0	100,0 – 100,0	43,1	29,4 – 56,1

Продолжение Таблицы 39

75,0	100,0	100,0 – 100,0	13,7	6,0 – 24,6
100,0	100,0	100,0 – 100,0	9,8	3,6 – 19,7
125,0	100,0	100,0 – 100,0	7,8	2,5 – 17,2
150,0	100,0	100,0 – 100,0	5,9	1,5 – 14,6
175,0	100,0	100,0 – 100,0	2,0	0,2 – 9,1

В ходе проведенного анализа выявлено, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов, продолжавших терапию первым ГИБП, не была достигнута, так как практически половина пациентов продолжила терапию первым ГИБП. Медиана выживаемости терапии в группе пациентов с отменой первого ГИБП равна 38,7 месяцам от начала наблюдения (95% ДИ: 24,00 – 56,40), что может свидетельствовать о существенной доле ранних прекращений терапии.

Нами изучена общая выживаемость терапии вторым ГИБП у взрослых пациентов с учетом терапевтических опций второго ГИБП (Рисунок 69).

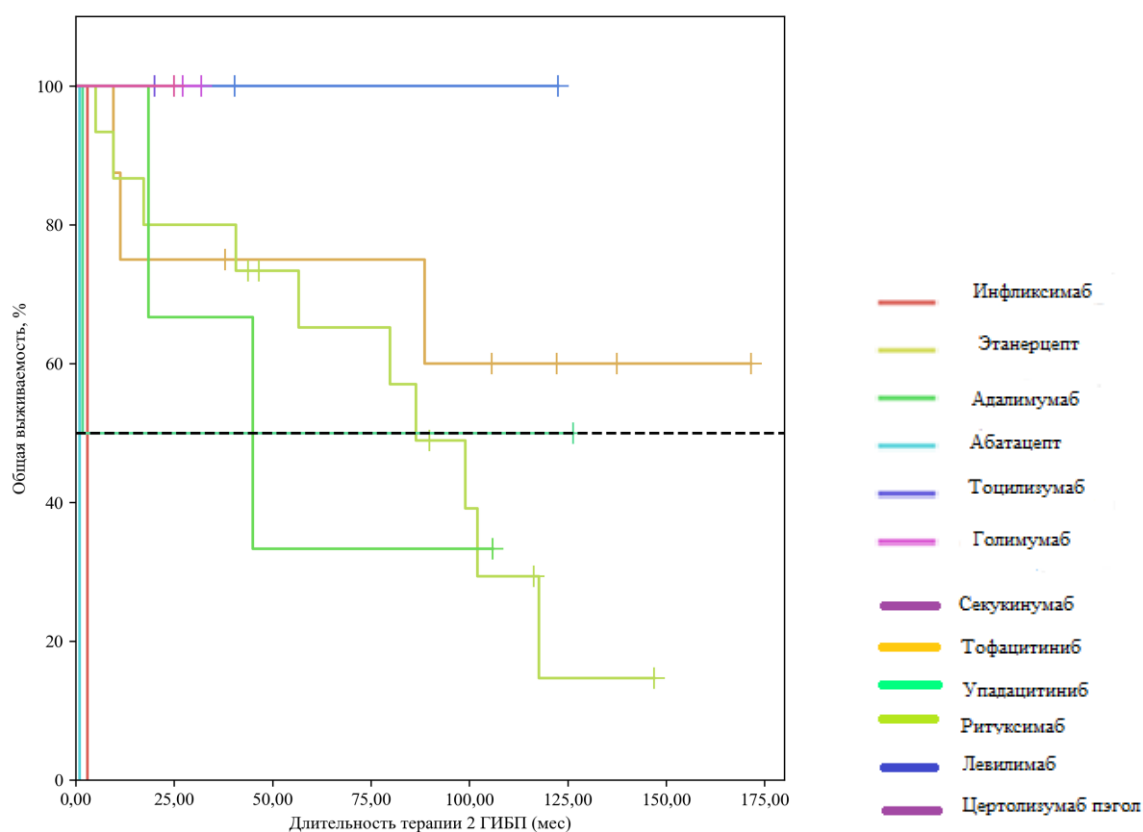


Рисунок 69 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП у взрослых пациентов в зависимости от препарата

В группе пациентов, получавших этанерцепт ($n=8$), медиана выживаемости терапии не была достигнута. Учитывая недостижение медианы, можно предположить, что к моменту окончания наблюдения половина пациентов продолжает применять этанерцепт в качестве второго ГИБП. Однако примерно к 7 годам приема данного препарата 75 % пациентов завершили проводимую терапию.

Медиана выживаемости терапии в группе адалимумаба ($n=15$) составила 86,4 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 17,30-117,70).

Медиана выживаемости терапии в группе абатацепта ($n=3$) составила 45,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 18,50- ∞). Неограниченная верхняя граница ДИ медианы выживаемости терапии АБТ в данной группе говорит о том, что часть пациентов продолжает принимать данный препарат и не достигла его отмены.

При анализе полученных данных выявлено, что медиана выживаемости терапии в группе инфликсимаба ($n=1$) составила лишь 3,0 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 3,00-3,00). Все три анализируемых показателя имеют одинаковое значение (3 месяца), что подтверждает низкую выживаемость терапии данным препаратом у взрослых пациентов.

Медиана выживаемости терапии в группе тоцилизумаба ($n=2$) составила 1,7 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1,70- ∞). Данные результаты могут быть связаны с малым количеством пациентов в данной группе.

Медиана выживаемости терапии вторым ГИБП, в группе ритуксимаба ($n=1$) составила 1,0 месяц от начала наблюдения (95% ДИ: 1,00-1,00), то есть пациент прекратил терапию в первый месяц лечения.

Медиана выживаемости терапии, 25-й и 75-й процентиля в группах голимумаба ($n=2$), упадацитиниба ($n=1$), левилимаба ($n=2$), цертолизумаба пэгола ($n=1$) не были достигнуты, что говорит о продолжении терапии данными препаратами и, отчасти, о высокой приверженности терапии у пациентов, получающих эти препараты).

Таким образом, препараты с более высокой выживаемостью (этанерцепт, голимумаб, упадацитиниб, левилимаб, цертолизумаб пэгол) обеспечивают долгосрочный контроль над заболеванием. Это может быть связано как с хорошей переносимостью, так и с устойчивым клиническим эффектом. Адалимумаб и абатацепт показали смешанные результаты: часть пациентов прекращает терапию рано, часть сохраняет ее длительно, что указывает на необходимость персонализации терапии

ГИБП и проведение усиленного контроля в «критические» периоды: для адалимумаба это первые 3-4 года, для абатацепта – первые 1,5 года применения.

Различия общей выживаемости терапии вторым ГИБП были статистически значимыми ($p = 0,040$).

Было проведено изучение взаимоотношений общей выживаемости терапии вторым ГИБП с учетом различных факторов, в результате чего была выведена модель пропорциональных рисков (Таблица 40, Рисунок 70).

Таблица 40 – Вариации вероятности прекращения терапии вторым ГИБП с учетом различных факторов

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Этанерцепт	0,020; 0,001 – 0,393	0,010*	0,020; 0,001 – 0,393	0,010*
Адалимумаб	0,043; 0,003 – 0,707	0,028*	0,043; 0,003 – 0,707	0,028*
Абатацепт	0,047; 0,002 – 0,998	0,050*	0,047; 0,002 – 0,998	0,050*
Тоцилизумаб	0,033; 0,001 – 0,978	0,049*	0,033; 0,001 – 0,978	0,049*
Ритуксимаб	3967737293,419; 0,000 – inf	1,000	3967737293,419; 0,000 – inf	1,000
Голimumаб	0,000; 0,000 – inf	0,996	0,000; 0,000 – inf	0,996
Упадацитиниб	0,000; 0,000 – inf	0,998	0,000; 0,000 – inf	0,998
Левилимаб	0,000; 0,000 – inf	0,998	0,000; 0,000 – inf	0,998
Цертолизумаб пэгол	0,000; 0,000 – inf	0,998	0,000; 0,000 – inf	0,998
Примечание* – значения показателей со статистически значимыми различиями ($p < 0,05$)				

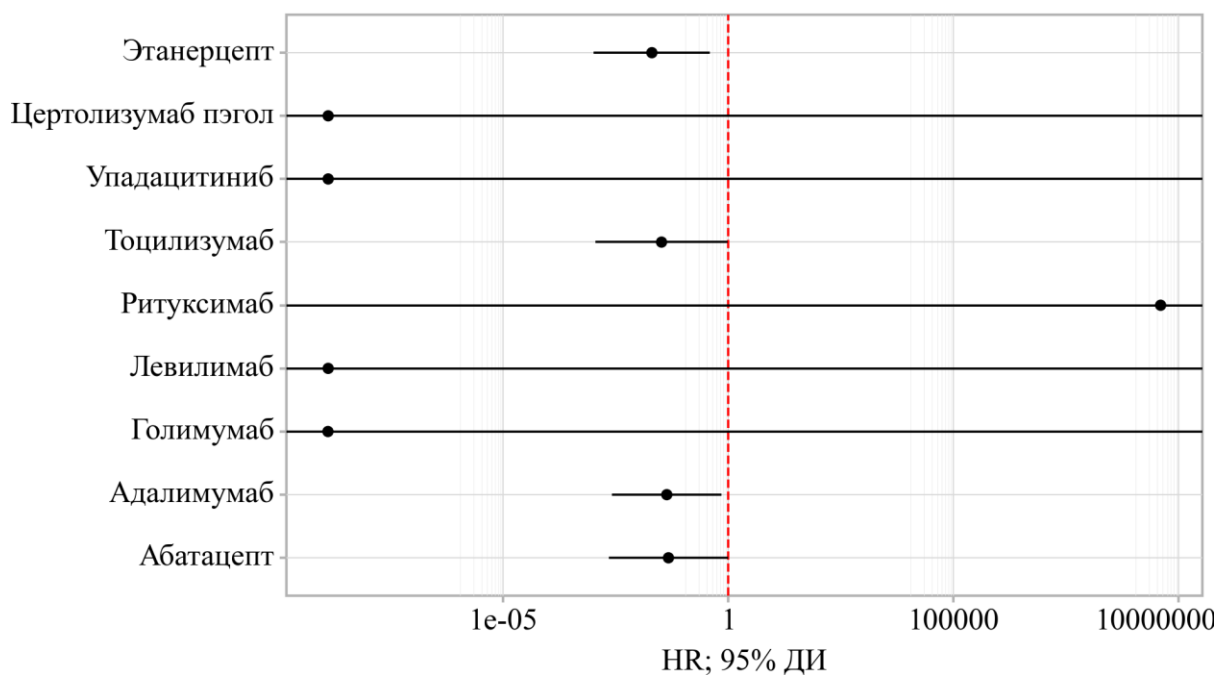


Рисунок 70 – Анализ ОР с 95% ДИ при отмене терапии ГИБП второго ряда

При анализе полученных данных риски отмены терапии вторым ГИБП значительно уменьшались: в группе пациентов, получавших ЭТЦ – в 49,5 раза; АДЛ– в 23,1 раза, АБТ – в 21,3 раза, ТЦЗ– в 30,3 раза.

Нами изучена общая выживаемость терапии вторым ГИБП у взрослых пациентов с учетом статуса терапии МТ (Рисунок 71, Таблица 41).

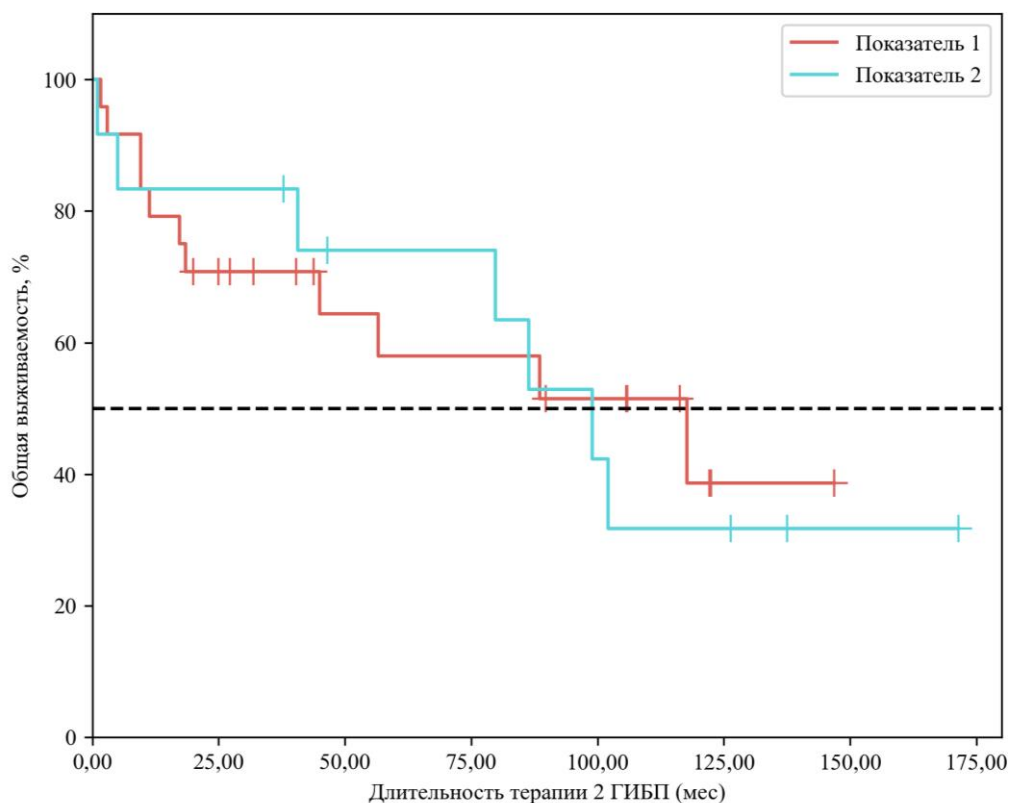


Рисунок 71 – Кривая общей выживаемости терапии вторым ГИБП у взрослых пациентов в зависимости от статуса терапии МТ (показатель 1 – получает МТ, показатель 2 – отмена МТ)

Таблица 41 – Значения общей выживаемости терапии вторым ГИБП у взрослых пациентов в зависимости от статуса терапии МТ

Длительность терапии 2 ГИБП (мес.)	получает		отменен	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
25,0	70,8	48,4 – 84,9	83,3	48,2 – 95,6
50,0	64,4	40,4 – 80,7	74,1	39,1 – 90,9
75,0	58,0	33,5 – 76,2	74,1	39,1 – 90,9
100,0	51,5	27,4 – 71,2	42,3	13,5 – 69,1
125,0	38,6	13,2 – 64,0	31,7	7,7 – 59,8
150,0	38,6	13,2 – 64,0	31,7	7,7 – 59,8
175,0	38,6	13,2 – 64,0	31,7	7,7 – 59,8

Анализ показал, что медиана выживаемости терапии в группе пациентов, получавших комбинацию МТ + ГИБП, составила 117,7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 18,50-∞). Медиана выживаемости терапии в группе пациентов, где МТ был отменен, составила 99,0 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 5,00-∞), что говорит о

более низкой приверженности, чем в группе МТ+ГИБП, но с высокой вариабельностью полученных значений, учитывая данные ДИ.

Таким образом, в настоящее время минимальная активность сохраняется у 51 пациента (51/88, 58,0%), статус неактивного заболевания установлен у 21 пациента (21/88, 23,9%), средняя активность отмечается у 16 пациентов (16/88, 18,2%).

3.6.3. Приверженность к лечению и исходы ювенильных артритов во взрослом возрасте

Следующей задачей нашего исследования была оценка приверженности терапии и исходов ювенильных артритов у взрослых пациентов. Для этой цели было проведено одномоментное онлайн-анкетирование 88 пациентов, достигших совершеннолетнего возраста (54 женщины, 61,4% и 34 мужчины, 38,6%). Нозологические варианты артритов были представлены в основном серонегативным полиартритом (34/88, 38,6%). Олигоартикулярный вариант фигурировал у 18 пациентов (18/88, 20,6%), системный вариант артрита отмечен у 13 больных (13/88, 14,7%). Энтезит-ассоциированный вариант был представлен у 12 пациентов (12/88, 13,6%), а псориатический артрит был – у 11 больных (11/88, 12,5%).

Комбинированную терапию противоревматическими препаратами (МТ+ГИБП) продолжают получать 57 пациентов (57/88, 64,7%). Монотерапия ГИБП проводится у 10 пациентов (10/88, 11,4%).

Оценка приверженности терапии взрослых пациентов проводилась с помощью анкеты КОП-25 А1 [30], также были добавлены вопросы, касающиеся социального статуса, семейного положения, частоты посещения врача-ревматолога и информации о медицинской организации, ведущей наблюдение совершеннолетнего пациента, частоты обострений суставного синдрома.

Согласно полученным данным при анализе ответов пациентов на вопросы опросника КОП-25 А1 получено, что приверженными лечению являются 56 взрослых 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 (Рисунок 72). Данные результаты приверженности терапии можно интерпретировать как

среднюю приверженность – медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут.

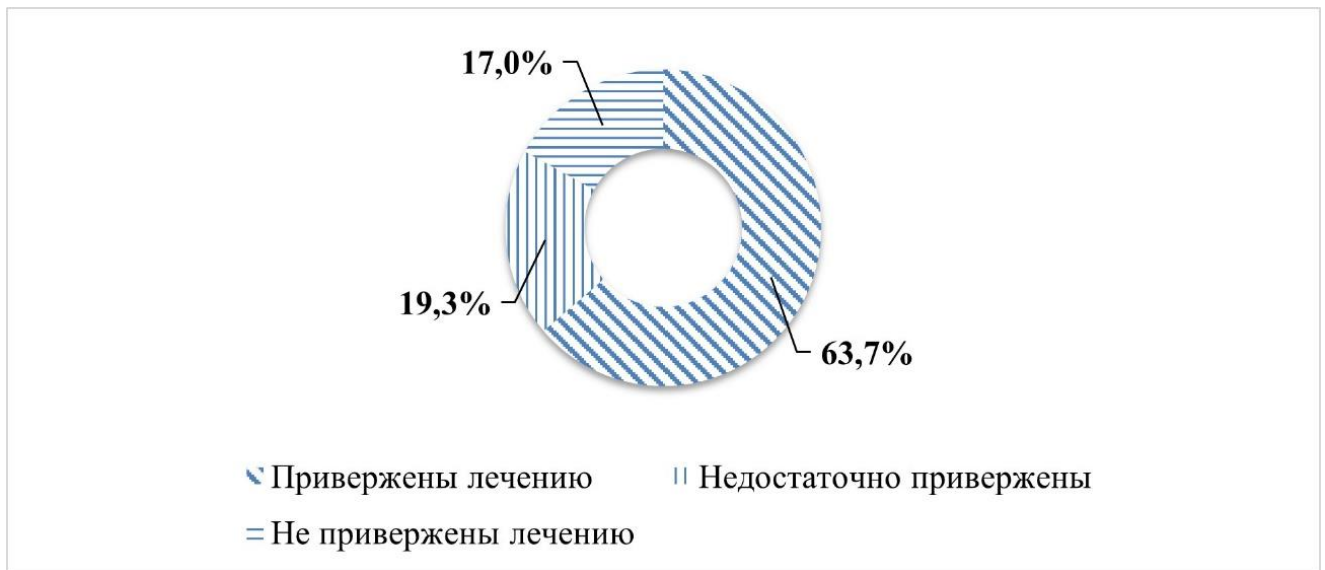


Рисунок 72 – Приверженность лечению взрослых пациентов с анамнезом ЮА по данным опросника КОП-25 А1

В ходе опроса получено, что 50 пациентов (50/88, 56,8%) регулярно посещают своего лечащего врача не реже 1 раза в 6 месяцев, лишь 38 пациентов (38/88, 43,2%) – 1 раз в год и реже. При этом у врача-ревматолога Республиканской клинической больницы на постоянной основе наблюдаются 62 пациента (62/88, 70,5%), а 26 пациентов (26/88, 29,5%) – в поликлинике по месту жительства. Согласно данным анкетирования, у большинства респондентов (72/88, 81,8%) за последний год не отмечалось обострений суставного синдрома, у 9 больных (9/88, 10,2%) – 1 обострение за год, лишь у 7 больных (7/88, 8,0%) – 2 или более обострений за год (Рисунок 73).

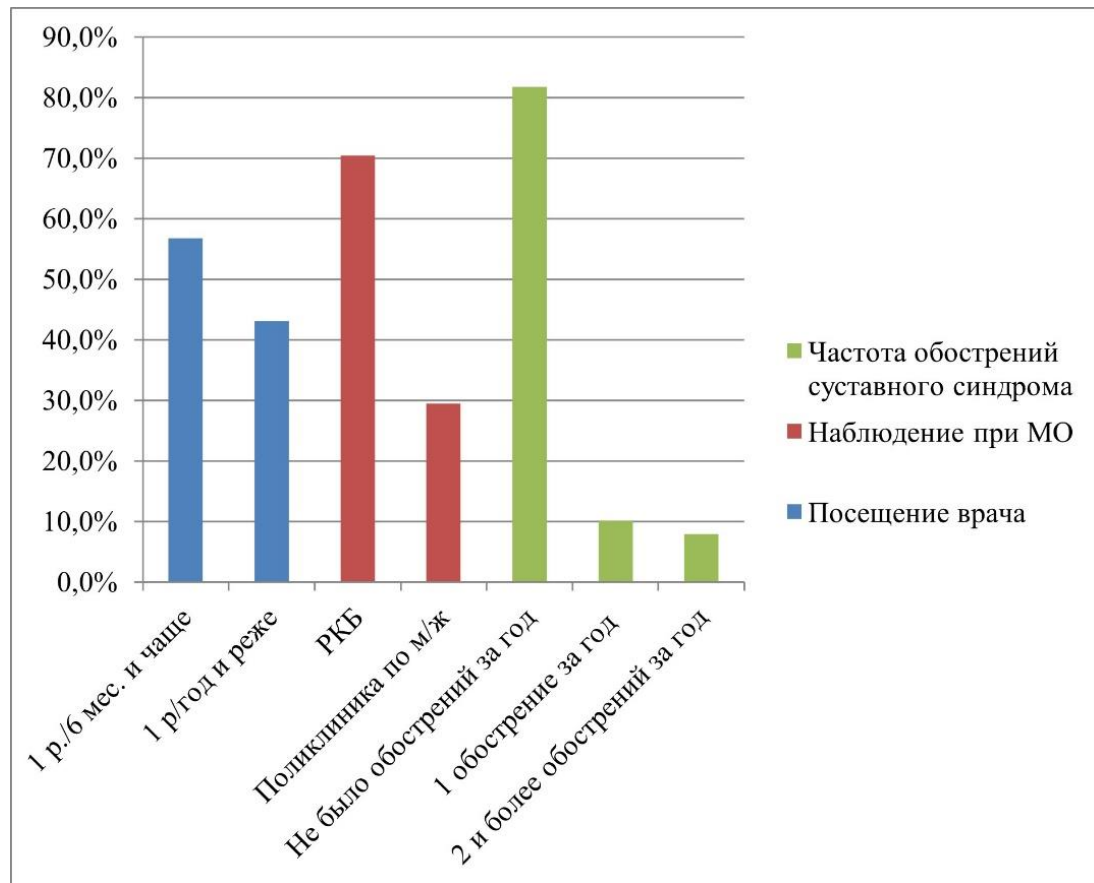


Рисунок 73 – Данные взрослых пациентов с анамнезом ЮА

Социальный статус пациентов был представлен следующим образом: уровень образования у пациентов в основном был незаконченным высшим – у 33 пациентов (33/88, 37,5%), среднее специальное – у 29 пациентов (29/88, 33,0%), высшее образование – у 17 пациентов (17/88, 19,3%), лишь 9 пациентов (9/88, 10,2%) имели только среднее общее образование. По данным опроса, имели работу – 41 пациент (41/88, 46,5%), учились в высшем или среднем учебном заведении и работали – 19 пациентов (19/88, 21,6%), только обучались – 17 пациентов (17/88, 19,3%), не учились и не работали по состоянию здоровья – 6 пациентов (6/88, 6,8%), не учились и не работали по другим причинам – 5 пациентов (5/88, 5,8%). Большая половина пациентов были не замужем/холостые – 63 пациента (63/88, 71,6%), женатые/замужние – 19 пациентов (19/88, 21,6%), в разводе – 6 пациентов (6/88, 6,8%). Кроме того, практически половина пациентов (41/88, 46,6%) проживала со своими родителями. Лишь у 12 пациентов (12/88, 13,6%) были дети. Уровень своего дохода большинство пациентов оценивало как средний: денег хватает лишь на основные покупки (64/88, 72,7%), сравнительно высокий уровень дохода отметили лишь 12 респондентов (12/88, 10,6%).

Статус ребенок-инвалид перед достижением 18-летнего возраста был у большинства пациентов (68/88, 77,3%), однако после достижения 18-летнего возраста у 47 пациентов (47/88, 53,4%) инвалидность была снята во взрослой сети. В настоящее время инвалидность (II и III группы) имеется у 49 пациентов (49/88, 55,7%), хотя продолжают комбинированную противоревматическую терапию 67 пациентов из числа анкетизируемых (67/88, 76,1%). Примерно половина пациентов (43/88, 48,9%) покупают метотрексат на свои деньги, а 45 пациентов (45/88, 51,1%) получают препарат по бесплатным рецептам. В плане обеспечения ГИБП 50 пациентов (50/88, 56,8%) продолжают обеспечиваться ГИБП после достижения 18-летнего возраста, у 17 респондентов (17/88, 19,3%) обеспечение ГИБП прекратилось после достижения 18-летнего возраста. Отмена терапии ГИБП врачом-ревматологом во взрослой сети была проведена у 21 пациента (21/88, 23,9%) в связи с наступлением ремиссии.

Резюме

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, позволяют сделать следующие заключения:

–большинство родителей пациентов с ЮА имеют достаточно высокий уровень приверженности к лечению, лишь 4,7% родителей пациентов с ЮИА продемонстрировали неприверженность к терапии;

–по мнению самих родителей, самыми результативными мерами для повышения приверженности пациентов терапии являются образовательные мероприятия (в том числе, школы здоровья для пациентов с ЮА), направленные на повышение информированности пациентов и их семей о заболевании, методах его терапии, профилактических мероприятиях и улучшение доступа к качественной медицинской помощи;

–на фоне терапии ювенильного артрита 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 метотрексат 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;

–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;

–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 ($p < 0,05$);

—в исследуемой когорте пациентов, достигших 18-летнего возраста, пациенты 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.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильные артриты являются наиболее частыми ревматическими инвалидизирующими заболеваниями у детей, требующими раннего назначения базисных синтетических, а при необходимости – генно-инженерных биологических препаратов [137, 235]. Одним из основных препаратов стартовой терапии является метотрексат, эффективность которого доказана большим количеством отечественных и зарубежных работ, а также многолетней практикой применения данного препарата у детей [24, 141, 142, 154, 169, 240]. Однако широкий спектр гастроинтестинальных побочных эффектов, в частности тошноты и рвоты, значительно влияет на приверженность лечению у детей и, как следствие, способствует снижению выживаемости терапии данным «золотым стандартом» [13, 26, 34, 43, 135, 136, 187].

В то же время немаловажными вопросами, влияющими на выживаемость терапии ювенильных артритов, являются варианты стартовых ГИБП, которые применяют при неэффективности или непереносимости метотрексата, уровень приверженности терапии в семьях детей с ювенильными артритами и у пациентов, достигших совершеннолетнего возраста. В настоящее время недостаточно изучена безопасность переключения с оригинального ГИБП на биосимиляры, что важно для эффективности и выживаемости терапии ювенильного артрита. Таким образом, изучение вышеуказанных проблем является важной предпосылкой для оптимизации лечения ювенильных артритов и улучшения прогноза течения заболевания пациентов в долгосрочной перспективе.

Целью нашего исследования явилось научное обоснование и разработка мероприятий по повышению выживаемости комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у пациентов с ювенильными артритами.

Для реализации поставленной цели нам предстояло выполнить следующие задачи: оценить частоту и структуру гастроинтестинальной непереносимости метотрексата с использованием адаптированной и валидированной версии опросника непереносимости метотрексата (Methotrexate Intolerance Severity Score); установить факторы, оказывающие влияние на выживаемость комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритами; провести оценку приверженности к терапии у родителей детей с ювенильными артритами и обосновать мероприятия по ее повышению; оценить безопасность переключения с

терапии оригинальным генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб на биосимиляры; исследовать течение и исходы ювенильных артритов, выживаемость и приверженность к терапии ГИБП у пациентов, достигших 18-летнего возраста; на основании анализа полученных данных разработать мероприятия по повышению выживаемости базисной противоревматической терапии.

В аналитическое поперечное исследование включен 321 пациент с ювенильным артритом, из которых 233 ребенка (105 мальчиков, 32,7%, 216 девочек, 67,3%) продолжают наблюдаться в РДКБ, а 88 пациентов (27,4%) достигли 18-летнего возраста и наблюдаются у взрослого ревматолога. При включении в исследование, то есть при назначении ГИБП, 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.

Наибольший удельный вес (182 пациента, 56,7%) составили больные с полиартикулярным вариантом ЮА, сЮИА был установлен у 19 пациентов (5,9%). Олигоартикулярный вариант имели 88 пациентов (27,4%), включая персОА (5 пациентов, 1,6%) и распрОА (83 пациента, 25,9%). 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), 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%) ФН не были зафиксированы.

Клинико-диагностическое обследование у пациентов, участвовавших в исследовании, проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по юношескому артриту, которые были разработаны Ассоциацией детских ревматологов [21]. Оценка активности заболевания рассчитывалась по индексу JADAS-10 [121].

Полученные в ходе исследования данные согласуются с ключевыми тенденциями, описанными в современной литературе по представленным темам, но также выявляют ряд специфических закономерностей, которые требуют отдельного анализа. Ниже представлен сравнительный анализ наших данных с результатами актуальных исследований по каждому направлению.

В ходе исследования была проведена адаптация и валидация опросника MISS в соответствии с принятыми международными стандартами. Показатель α -коэффициента Кронбаха для всех шкал составил более 0,7, что подтверждает оптимальное внутреннее постоянство опросника как инструмента в работе врача-клинициста и обосновывает его применение в клинической практике. По результатам анкетирования пациентов, включенных в диссертационное исследование, выявлено, что гастроинтестинальная непереносимость метотрексата (сумма отдельных признаков ≥ 6 баллов) зафиксирована у 55 пациентов (32,0%), у половины пациентов (59,9%) отмечалась тошнота после применения метотрексата, а перед приемом – у трети пациентов (30,1%). Боли в животе после введения препарата зафиксированы у 30,2% пациентов, при мысли о приеме – у 19,0% пациентов. Перед введением метотрексата жалобы на боли в животе отмечены у 19,2% пациентов, тошнота – у 30,1% пациентов, рвота – у 8,3% респондентов, что связано с сопутствующим приемом НПВС или патологией ЖКТ. В оригинальном нидерландском исследовании [128] была зафиксирована еще более высокая частота гастроинтестинальной непереносимости: у 150 пациентов (50,5%) при аналогичных критериях (сумма баллов каждой шкалы ≥ 6). Частота возникновения болей в животе после приема метотрексата была существенно ниже в нашем исследовании (52 пациента, 30,2%) по сравнению с данными авторов оригинального опросника (220 пациентов, 74,0%), что явилось статистически значимым результатом ($p < 0,001$). При мысли о приеме метотрексата, боли в животе были зафиксированы у 10 пациентов (19,2%), принимавших участие в искомом исследовании, у разработчиков оригинального опросника гастроинтестинальной непереносимости – примерно у половины пациентов (168 пациентов, 56,6%) ($p < 0,001$). Тошнота перед приемом метотрексата отмечалась у трети наших пациентов (31 ребенок, 30,1%) и у 116 пациентов (39,1%) в сравниваемых литературных данных, а после приема метотрексата, тошнота была отмечена уже у 59,9% и 42,4% пациентов соответственно ($p > 0,001$). Рвота перед и после приема метотрексата зарегистрирована у 4 (8,3%) и 48 пациентов (27,9%) нашей выборки по сравнению с данными авторов оригинального опросника – 28 (9,4%) и 73 ребенка (24,6%) соответственно ($p > 0,001$). При анализе наших данных поведенческих изменений беспокойство при приеме метотрексата испытывало 103 пациента (59,9%), что значительно превышало данные M. Bulatovic et al.: беспокойство отмечали лишь 116 пациентов (39,1%), однако статистически значимых различий между

данными исследований получено не было ($p>0,001$). Плач и раздражительность при приеме метотрексата отмечались у 68 (39,5%) и 111 пациентов (64,5%) наших пациентов соответственно, что превышает данные авторов оригинального опросника – 69 (23,2%) и 105 пациентов (35,4%) соответственно. Наконец, нежелание принимать метотрексат было зафиксировано у 105 пациентов (61,0%) нашей выборки, а по данным авторов M. Bulatovic et al. нежелание принимать метотрексат отмечено лишь у 116 пациентов (39,1%).

В сравнении с оригинальной работой выявлено, что более низкая доля тошноты при мысли о приеме метотрексата (30,1% vs 77,3% в оригинальной работе) может отражать культурные различия в восприятии терапии, а также влияние образовательных программ («школы здоровья»), проводимых в условиях кардиоревматологического отделения ГБУЗ РДКБ. Выявленные жалобы на тошноту и рвоту перед введением метотрексата (тошнота – 30,1%, рвота – 8,3%) соответствуют гипотезе об условно-рефлекторном механизме непереносимости терапии, обсуждаемой в работе по психосоматике ревматических заболеваний [54]. Таким образом, русскоязычная версия опросника MISS демонстрирует сопоставимую с оригиналом чувствительность, однако требует учета локальных факторов, влияющих на профиль нежелательных явлений терапии метотрексатом.

В случае гастроинтестинальной непереносимости метотрексата оптимальной опцией выступает применение препаратов – антиэметиков, например ондансетрона. Применение ондансетрона у детей с гастроинтестинальной непереносимостью метотрексата позволило купировать тошноту после приема метотрексата у 30,0% пациентов, устранить рвоту после приема метотрексата у 20,0% пациентов. Все это обеспечило продолжение терапии метотрексатом у трети пациентов с исходной гастроинтестинальной непереносимостью препарата. Эффективность ондансетрона в купировании тошноты в нашем исследовании составила 30,0%, что ниже, чем в рандомизированном исследовании Kearsley-Fleet et al. [157], где эффективность применения данного препарата зарегистрирована у 52,0% пациентов, что могло быть связано с различиями в дозировках препарата (в зарубежном исследовании было представлено большее количество пациентов подросткового возраста), большим количеством психосоматических компонентов, выявленных у пациентов нашей когорты. Стоит отметить, что снижение частоты рвоты на 20,0% в искомом исследовании

соответствует данным проведенного мета-анализа, который представлен выше (OR=0,41; 95% CI 0,28-0,60). Наши собственные данные показывают возможность продолжения терапии метотрексатом (треть пациентов с гастроинтестинальной непереносимостью), что подтверждает стратегию так называемой «терапии спасения», рекомендованную консенсусом PRINTO (2022) по удержанию терапии базисными противоревматическими препаратами, а сам же выбор ондансетрона как препарата первой линии коррелирует с рядом данных зарубежных исследователей и упоминается в консенсусе ACR (2023) по управлению нежелательными явлениями при приеме метотрексата.

По результатам нашего исследования был разработан алгоритм применения ондансетрона при выявлении гастроинтестинальной непереносимости по данным валидированной и адаптированной версии опросника MISS, а также возможности применения метотрексата при выявленных изменениях. Так, у пациентов с непереносимостью метотрексата, набравших сумму 6 и более баллов по шкалам валидированного опросника MISS, с превалирующими 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 в виде тошноты/рвоты легкой или умеренной степени необходимо использование ондансетрона в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для купирования НЯ, с дальнейшей оценкой симптомов гастроинтестинальной непереносимости МТ 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.

В ходе проведенного исследования установлено, что на эффективность комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами у детей с ювенильными артритам влияют возраст пациента, в том числе возраст к дебюту заболевания, вариант ювенильного артрита, длительность болезни, статус терапии метотрексата (продолжение/отмена), прием других базисных противоревматических препаратов, вариант стартовой генно-инженерной биологической терапии (терапии

первого ряда). Стоит отметить, что в нашем исследовании подтверждается взаимосвязь роли возраста пациента к дебюту заболевания и длительности болезни как универсальных предикторов ответа на терапию, что было отражено в работах отечественных и зарубежных ученых [10, 103].

В ходе проведенного анализа получены достоверные результаты: выживаемость терапии стартовым ГИБП выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (МТ+ГИБП), где медиана срока дожития составила 165,9 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 124,40-187,60), в отличие от группы пациентов, где метотрексат был отменен (медиана срока дожития составила 56,4 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 47,90-97,30)). При оценке статуса комбинированной терапии МТ+ГИБП риски отмены стартового ГИБП увеличивались при наличии отмены метотрексата в 2 раза. Таким образом, данные нашего исследования совпадают с выводами авторов многоцентрового исследования, посвященного изучению прогностических факторов клинической ремиссии и последующего рецидива в зависимости от терапевтического подхода у детей с ювенильными артритами, где указана важная роль сохранения комбинации терапии метотрексатом вместе с генно-инженерным биологическим препаратом (показано повышение выживаемости комбинированной противоревматической терапии на 22,0% по сравнению с монотерапией ГИБП) [93]. Также, в ходе проведения корреляционного анализа в нашем исследовании получено, что при увеличении длительности терапии МТ на 1 год следует ожидать увеличение длительности терапии стартовым ГИБП на 0,859 года (что составляет примерно 10,3 месяца), что говорит о пролонгации выживаемости терапии стартовым ГИБП у пациентов. По данным проведенного ROC-анализа получено, что длительность терапии стартовым ГИБП является статистически значимым предиктором статуса терапии МТ в группах пациентов, которые получали и которым не назначался метотрексат ($AUC = 0,756$; 95% ДИ: 0,650-0,862, $p = 0,001$). Пороговое значение длительности терапии стартового ГИБП в точке cut-off составило 28,3 месяца и чаще всего в группе, где МТ не назначался, длительность терапии первым ГИБП прогнозировалась при значении ниже данной величины (чувствительность и специфичность составили 92,9% и 67,5% соответственно). Выявлено, что продолжительность терапии ГИБП первого ряда не являлась статистически значимым фактором причины отмены МТ в группах, где была зарегистрирована неэффективность или ремиссия на фоне терапии данным

цитостатиком (AUC = 0,833; 95% ДИ: 0,528-1,000, $p = 0,083$). Пороговое значение длительности терапии первым ГИБП в точке cut-off составило 91,9 месяца, и ремиссия предсказывалась при длительности терапии ГИБП первого ряда ниже полученного порогового значения (чувствительность и специфичность 91,7% и 66,7% соответственно). Также были выявлены пороговые значения, ниже которых прогнозировался неприемлемый эффект терапии: пороговое значение длительности терапии стартовым ГИБП (мес) в точке cut-off составило 50,3 месяца (Se=89,5%, Sp=69,1%); минимальный эффект терапии – 48,6 месяца (Se=74,9%, Sp=70,7%); неэффективность терапии – 37,7 месяца (Se=67,3%, Sp=85,7%); достижение стадии ремиссии – 30,3 месяца (Se=95,2%, Sp=80,0%).

В ходе диссертационного исследования было обосновано влияние варианта стартовой генно-инженерной биологической терапии, которое согласуется с концепцией «окна терапевтических возможностей» у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [88], но уточняет ее применительно к педиатрической популяции. Акцент на продолжении/отмене метотрексата перекликается с рекомендациями регистра CARRA о важности продолжения приема метотрексата даже при переходе на ГИБП [137]. Таким образом, результаты нашего исследования укрепляют доказательную базу для дальнейшей персонализации терапии ювенильного артрита на основе данных клинико-анамнестических маркеров.

При анализе данных о результате терапии вторым ГИБП получено, что пациенты получали терапию около 2,8 лет с диапазоном от 1,6 до 5,1 года, что значительно короче по сравнению с первоначальной терапией стартовым ГИБП и чаще всего это обусловлено развитием вторичной резистентности у пациентов, ранее не имевших иммунной толерантности к биопрепаратам. При оценке эффективности терапии вторым ГИБП у половины пациентов было достигнуто полное исчезновение всех симптомов заболеваний, что говорит о высокой эффективности терапии у данной группы пациентов. Сохранялась минимальная активность заболевания у 40,3% пациентов, что также указывает на положительный эффект терапии, а у 7 пациентов (9,1%) эффективность терапии была признана неприемлемой, и лечение вторым ГИБП было отменено по причине отсутствия клинического результата. В ходе анализа получено, что риск необходимости отмены терапии значительно снижался при использовании таких ГИБП как этанерцепт, адалимумаб, абатацепт и тоцилизумаб. Это говорит о том, что

данные препараты демонстрируют высокую стабильность и эффективность при длительном применении, что важно для поддержания ремиссии. При оценке продолжительности терапии в зависимости от варианта артрита выявлено, что у пациентов с персистирующим олигоартритом – самой благоприятной по прогнозам группой – медиана срока продолжения терапии достигала 117,7 месяцев, по сравнению с группой пациентов, у которых диагностирован распространенный олигоартрит (медиана срока терапии составила 18,5 месяцев). Это свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у данной группы пациентов, что потенциально приводит к раннему переключению терапии ГИБП. В ходе анализа выявлено, что у пациентов, получавших комбинированную противоревматическую терапию, выживаемость терапии оказалась выше, сама медиана выживаемости терапии составила 117,7 месяцев. В противоположность этому, у пациентов, получавших монотерапию ГИБП, медиана срока дожития была чуть короче – 102,1 месяца. Эти данные подтверждают важность продолжения терапии метотрексатом при назначении ГИБП второго ряда, так как это может способствовать более стабильной и длительной ремиссии, а также снижению риска отмены терапии ГИБП.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что немедицинское переключение с оригинального препарата адалимумаб на биосимиляры адалимумаба привело к прекращению терапии у 18,9% пациентов из-за обострения суставного синдрома, отмене дальнейшего применения биосимиляров у 6,7% пациентов вследствие развития НЯ от проводимой терапии. При этом статус НЗ был сохранен лишь у половины пациентов, минимальная активность болезни зафиксирована у трети пациентов, участвовавших в исследовании. Таким образом, биосимиляры адалимумаба демонстрируют меньшую эффективность по сравнению с оригинальным препаратом, особенно при немедицинском переключении. Стоит отметить, что в настоящее время вопросы переключения терапии с оригинального ГИБП на биосимиляр у пациентов с ювенильными артритами занимают одно из центральных мест в структуре проблем детской мировой ревматологии. На данный момент обсуждение процесса оптимизации переключения ГИБП ограничивается относительно малым количеством исследований, например, отсутствуют отечественные работы о переключении на биосимиляры адалимумаба пациентов с ЮА без системных проявлений. В сравнении с работой L. Kearsley-Fleet и соавт. [172], посвященной применению биосимиляров иФНО-а у детей с

ЮА в Великобритании, у 25,0% пациентов (из группы, получавших биосимиляры адалимумаба) была проведена отмена биосимиляра в связи с неэффективностью, проявлениями которой было обострение заболевания (согласно результатам нашего исследования, у 22,5% отмечалась неэффективность терапии биосимилярами, однако наше исследование ограничивалось группой из 71 ребенка). Тем не менее, по данным анализа остальной литературы [87, 208, 220], прекращение лечения биосимилярами происходило только в трети случаев, чаще всего по причине их неэффективности, что также показано в нашем диссертационном исследовании. Подчеркнем, что в представленных работах пациенты вновь были переключены на оригинальный препарат или другие группы биологических препаратов. Таким образом, немедицинское переключение в детской ревматологии является важной и актуальной проблемой в связи с риском утраты терапевтической эффективности при смене оригинального препарата на биосимиляры, особенно при немедицинских переключениях. Однако нужно понимать, что биоаналоги адалимумаба являются важным инструментом в терапии ювенильного артрита, так как демонстрируют достаточный уровень безопасности и эффективности применения при медицинских переключениях.

При изучении приверженности родителей пациентов с ювенильными артритами, а именно по данным опросника комплексной оценки приверженности – КОП-25 МН1, уровень приверженности составил 86,7%, что соответствует высокому уровню приверженности терапии. Тем не менее, более половины пациентов используют средства напоминания о приеме препарата для соблюдения режима дозирования, а 24,9% респондентов отметили потенциальную пользу от специализированных мобильных приложений для контроля приема лекарственных препаратов. По мнению родителей пациентов с ювенильными артритами, наиболее эффективными мерами повышения приверженности терапии были признаны образовательные мероприятия (школы здоровья), направленные на информирование пациентов и их семей о заболевании, методах лечения и вторичной профилактике. Полученный уровень приверженности к терапии у родителей пациентов с ювенильными артритами в нашей работе (86,7%) превышает средние показатели по регистру CARRA (уровень приверженности терапии у пациентов с ювенильными артритами составляет 72-78%). На наш взгляд, такие результаты могут быть также обусловлены включением в текущее исследование преимущественно пациентов с длительным стажем терапии, более

усиленным контролем со стороны родителей. Доля пользователей цифровых средств для напоминания о приеме лекарственных средств (более половины пациентов) соответствует глобальному тренду: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [242], результаты применения мобильных приложений статистически значимо повышают приверженность к терапии на 15-30%. По данным нашего исследования, запрос родителей на специализированные приложения (24,9%) выявляет неудовлетворенную потребность в цифровых решениях для педиатрии в частности. Приоритет образовательных программ, выявленный в приведенном исследовании, совпадает с выводами систематического обзора китайских исследователей [116] о ключевой роли информированности пациентов с ювенильными артритом в контексте приверженности терапии. Таким образом, в настоящее время существует необходимость разработки таргетированных цифровых инструментов и расширения школ здоровья с фокусом на семью ребенка с ювенильным артритом.

В части исследования, посвященного исходам ювенильного артрита во взрослом возрасте, респондентами в основном являлись студенты высшего или среднего специального учебного заведения, преимущественно проживающие с родителями и оценивающие уровень своего дохода как средний, что соотносится с общероссийскими трендами и не имеет отличий от других социальных групп. По данным анализа, полученных данных у взрослых пациентов с ювенильным артритом выявлено отсутствие функциональных нарушений (55 пациентов, 62,5%), сохранение возможностей самообслуживания при ограничениях в профессиональной и непрофессиональной деятельности – у 10 пациентов (11,4%), потребность в посторонней помощи оставалась у 7 пациентов (7,9%).

По достижении совершеннолетнего возраста метотрексат 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 18-летнего возраста. Основными причинами отмены метотрексата явилось наступление ремиссии – у 7 пациентов (7/11, 63,6%), у 4 пациентов (4/11, 36,4%) отказ от приема метотрексата был самостоятельным. Таким образом, необходимо отметить достаточно высокую выживаемость терапии метотрексатом, что может свидетельствовать как о высокой приверженности терапии у пациентов, так и о единственной оставшейся терапевтической опции у взрослых пациентов с ювенильным

артритом по причине отмены взрослым ревматологом генно-инженерной биологической терапии.

В ходе анализа данных по применению ГИБП у взрослых пациентов с ювенильными артритами первый ГИБП, назначенный еще до совершеннолетия, продолжает получать 41 пациент (41/88, 47,0%). Достижение стадии неактивного заболевания и дальнейшая отмена ГИБП были достигнуты 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, и в настоящее время данные пациенты ГИБП не получают. В группе комбинированной терапии (пациенты, получавшие МТ+ГИБП) выживаемость терапии была выше, чем при монотерапии ГИБП. Данные результаты согласуются с данными, полученными в детской когорте пациентов. Стоит также отметить, что наличие инвалидности у пациентов по достижении 18-летнего возраста оставалось лишь у 47 пациентов (53,4%), что говорит о большом проценте пациентов, которым инвалидность была снята. Это также требует более тщательной экспертизы медицинской документации в бюро МСЭ. Анализ функциональных исходов ЮА у взрослых пациентов показал, что доля пациентов без ФН в представленной диссертации составляет 62,5%. Этот показатель практически совпадает с данными регистра JUVENSER [139], однако ниже по сравнению с результатами другого турецкого исследования, где этот показатель достиг 72,9% [232]. Подобные различия, вероятно, обусловлены разными критериями инвалидности в странах и большим числом пациентов с функциональными нарушениями. Наличие у половины пациентов инвалидности (53,4%) требует дальнейшего анализа в вопросах доступности реабилитации для пациентов с ювенильным артритом и оценки критериев стойких нарушений жизнедеятельности в работе бюро медико-социальной экспертизы. Преимущество и сохранение комбинированной терапии ювенильного артрита у взрослых пациентов подтверждают выводы исследования Mannion et al о синергии метотрексата и ГИБП в предотвращении инвалидизации пациентов с ювенильными артритами [76]. Таким образом, в перспективе дальнейших работ необходима разработка и внедрение стандартизированных инструментов оценки качества жизни у

пациентов с ювенильными артритам после достижения 18-летнего возраста и оптимизация процедуры экспертизы инвалидности.

Таким образом, в ходе проведенного диссертационного исследования установлено, что выживаемость комбинированной противоревматической терапии ювенильных артритов зависит от следующих факторов: уровня комплаентности родителей и пациентов с ювенильными артритам, наличия факта немедицинского переключения на биосимиляры (на примере биосимиляров адалимумаба) и статуса терапии метотрексатом (при отмене метотрексата установлено снижение выживаемости терапии ГИБП). С целью повышения выживаемости комбинированной терапии базисными противоревматическими препаратами необходимо применение в рутинной практике врача-ревматолога валидированной и адаптированной версии опросника гастроинтестинальной непереносимости метотрексата для своевременной коррекции терапии данным базисным противоревматическим препаратом. Также необходимо использование ондансетрона при выявлении таких симптомов гастроинтестинальной непереносимости, как тошнота при мысли о приеме или после приема метотрексата, рвота после приема метотрексата, с целью сохранения терапии ингибитором синтеза фолиевой кислоты. С учетом поставленной цели исследования, необходимо отказаться от тактики немедицинского переключения на биосимиляры адалимумаба, так как они полностью не демонстрируют клиническую эффективность, схожую с оригинальным препаратом, в плане достижения стадии неактивного заболевания, что негативно отражается на выживаемости терапии ГИБП в целом. Необходимо внедрение в лечебную работу отделений комплексных мер по образовательной и мотивационной поддержке пациентов с ювенильными артритам и их семей, а также методов психологической коррекции для несовершеннолетних и совершеннолетних пациентов как ключевого аспекта повышения приверженности к лечению и, следовательно, выживаемости терапии комбинированными базисными противоревматическими препаратами.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы, могут послужить основой для разработки клинических рекомендаций и нормативных актов по улучшению качества жизни и исходов терапии у детей и взрослых пациентов с ювенильными артритам.

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 артритамии влияют такие факторы, как возраст пациента (в том числе возраст к дебюту заболевания) (ДК=2), вариант артрита (ДК=-5 для распространившегося 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 как инструмент раннего выявления и мониторинга эффективности терапии гастроинтестинальных нежелательных явлений у пациентов, получающих метотрексат. 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 непереносимостью метотрексата, набравших сумму 6 и более баллов по шкалам валидированного опросника MISS, с превалирующими 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 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АБТ – абатацепт

АДЛ – адалимумаб

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГОЛ – голимумаб

ИФЛ – инфликсимаб

иФНО-а – ингибитор фактора некроза опухоли альфа

КБ - канакинумаб

Левил – левилимаб

МНН – международное непатентованное название

МТ – метотрексат

Неэфф – неэффективность

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

НЯ – нежелательные явления

ОР –отношения рисков

Орг – организационные причины

персОА – персистирующий олигоартрит

распрОА – распространившийся олигоартрит

РА – ревматоидный артрит

Рит – ритуксимаб

РМИАС – Республиканская медико-информационная аналитическая система

РФ – ревматоидный фактор

Секуки – секукинумаб

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СпА - спондилоартрит

сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит

СРБ – С-реактивный белок

Тофа – тофацитиниб

Тцз – тоцилизумаб

Упада – упадацитиниб

ФК – функциональный класс

Церт – цертолизумаб-пэгол

ЦОГ – циклооксигеназа

Этц – этанерцепт

ЮА – ювенильный артрит

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ЮПсА – ювенильный псориатический 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)

Me – медиана

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

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

Q1 – нижний квартиль

Q3 – верхний квартиль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксёнов, А. В. Опыт успешного применения этанерцепта у ребенка с артритом, ассоциированным с энтезитом / А. В. Аксёнов, Е. А. Ивановская // Доктор. Ру. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 89-91. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-uspeshnogo-primeneniya-etanertsepta-u-rebenka-s-artritom-assotsiirovannym-s-entezitom> (дата обращения: 02.03.2026).
2. Анализ приверженности лечению пациентов с юношеским артритом / А. А. Федотова, Г. Я. Ибрагимова, С. С. Жуков [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – № 4. – С. 38-46. – DOI 10.20953/1817-7646-2024-4-38-46.
3. Анализ приверженности лечению у больных ревматоидным артритом / П. О. Постникова, П. С. Коваленко, И. С. Дыдыкина [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 40-45. – DOI 10.14412/1996-7012-2022-4-40-45.
4. Василевский, И. В. Актуальные вопросы приверженности пациентов к лечению в практике педиатра / И. В. Василевский // Вопросы организации и информатизации здравоохранения, 2018. – №4. – С. 99–103.
5. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на течение ревматоидных увеитов и динамику иммунологических показателей / Л. А. Катаргина, Е. В. Денисова, О. С. Слепова [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 11-14.
6. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита: монография / А. С. Авдеева, Ж. В. Аланцева, Е. Н. Александрова [и др.] ; по редакцией Е. Л. Насонова. – Москва : ИМА-Пресс, 2013. – 552 с. – ISBN 978-5-904356-20-0. – Текст : непосредственный.
7. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов : монография / Е. В. Гублер. – Ленинград : Издательство "Медицина", 1978. – 294 с. – Текст : непосредственный.
8. Гущина, Ю. Ш. Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО терапии по немедицинским причинам / Ю. Ш. Гущина, С. К. Зырянов, И. А. Орлихина // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 2. – С. 35-42.
9. Длительность ремиссии, частота и сроки обострений ювенильного идиопатического артрита в условиях отмены генно-инженерных биологических препаратов

(предварительные данные) / Е. М. Кащенко, Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова [и др.] – Текст: непосредственный // Материалы XVIII Съезда педиатров России. – Москва, 2017. – С. 132.

10. Жуков, С. С. 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.

11. 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.

12. Каледа, М. И. Генно-инженерные биологические препараты в терапии серопозитивного ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного одноцентрового исследования / М. И. Каледа, З. А. Колхидова, И. П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – № 3. – С. 369-376. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/genno-inzhenernye-biologicheskie-preparaty-v-terapii-seropozitivnogo-yuvenilnogo-idiopaticheskogo-artrita-rezultaty> (дата обращения: 27.02.2026).

13. Каледа, М. И. Нейтропении в практике детского ревматолога / М. И. Каледа, И. П. Никишина // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 3. – С. 141-148.

14. Каледа, М. И. Опыт долгосрочного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ювенильным артритом с системным началом: клиническое наблюдение / М. И. Каледа, И. П. Никишина, Т. Н. Пачкория // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 265-272. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-dolgosrochnogo-9-let-primeneniya-totsilizumaba-u-patsientki-s-yuvenilnym-artritom-s-sistemnym-nachalom-klinicheskoe> (дата обращения: 27.02.2026).

15. Каледа, М. И. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде / М. И. Каледа, И. П. Никишина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 236-245.

16. Каледа, М. И. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике / М. И. Каледа, И. П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 204-213.
17. Каратеев, Д. Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб / Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 39-44.
18. Кельцев, В. А. Оценка эффективности и безопасности лечения детей, больных полиартикулярной формой идиопатического артрита, этанерцептом в сочетании с метотрексатом по сравнению с терапией метотрексатом / В. А. Кельцев, Л. И. Гребенкина // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2015. – Т. 94. – №. 2. – С. 131-138. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-i-bezopasnosti-lecheniya-detey-bolnyh-poliartikulyarnoy-formoy-idiopaticheskogo-artrita-etanertseptom-v>.
19. Кельцев, В. А. Эффективность комбинированной терапии адалимумабом с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита / В. А. Кельцев, Л. И. Гребёнкина, Е. Д. Моисеева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 674–680. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1475.
20. Клименко, А. А. Применение абатацепта у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом–обзор клинических исследований / А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, Т. А. Матвейчук // Лечебное дело. – 2025. – № 1. – С. 76-88. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-abatatseptov-u-patsientov-s-yuvenilnym-idiopaticheskim-artritom-obzor-klinicheskikh-issledovaniy> (дата обращения: 02.03.2026).
21. Клинические рекомендации. Юношеский артрит. 2025 / Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Шилькрот И. Ю. [и др.] [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_3 (дата обращения 10.07.2025).
22. Малиевский, В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.39 / Малиевский Виктор Артурович ; Ин-т ревматологии РАМН. – Москва, 2006. – 38 с.
23. Медицинская помощь детям с ювенильным артритом в Российской Федерации и в мире / Криулина Т. Ю., Алексеева Е. И., Шилькрот И. Ю. [и др.] // Вопросы

практической педиатрии. – 2022. – Т. 17 – № 4. – С. 84-103. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-84-103

24. Метотрексат «Золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита / Е. И. Алексеева, С. И. Валиева, Т. М. Бзарова, Р. В. Денисова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 42-49.

25. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита / Е. С. Жолобова, М. Н. Николаева, С. Н. Чебышева [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 98-102.

26. Насонов, Е. Л. Биоаналоги в ревматологии / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 6. – С. 628-640.

27. Насонов, Е. Л. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 1. – С. 8-16.

28. Насонов, Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, – № 5. – С. 421-433.

29. Никишина, И. П. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе-проблема преемственности в ведении пациентов / И. П. Никишина, О. М. Костарева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 2. – С. 138-143.

30. Николаев, Н. А. Система комплексной оценки приверженности в медицине КОП-25. Авторское руководство для врачей и исследователей : научная монография / Н. А. Николаев – Москва : Издательский дом Академии Естествознания, 2024. – 100 с. – ISBN 978-5-91327-793-0. – Текст : непосредственный.

31. Опыт применения абатацепта у больной серопозитивным вариантом идиопатического ювенильного артрита / Т. М. Бзарова, Е. И. Алексеева, А. Н. Фетисова, Т. А. Клочкова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, – № 2. – С. 155-161.

32. Опыт применения адалимумаба у больного с системным ювенильным системным артритом / Е. И. Алексеева, Р. В. Денисова, К. Б. Исаева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, – № 6. – С. 21-27.

33. Опыт применения адалимумаба у пациента с ювенильным олигоартритом и увеитом / Л. А. Балыкова, Н. В. Ивянская, Т. Н. Арзамаскина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, – № 6. – С. 7-11.

34. Отмена метотрексата у пациентов с суставными формами ювенильного идиопатического артрита, получающих терапию первым генно-инженерным биологическим препаратом: анализ причин / Р. К. Раупов, Л. С. Сорокина, И. С. Аврусин, М. М. Костик // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 25-31.
35. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у пациентов с ранним и поздним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений / Т. М. Бзарова, Е. И. Алексеева, С. И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, – № 4. – С. 489-496.
36. «Портрет» пациента с ювенильным артритом: результаты Всероссийского когортного ретроспективного исследования / Т. Ю. Криулина, Е. О. Числова, С. С. Сажин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – № 1. – С. 7-29.
37. Предикторы достижения ремиссии при терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: когортное исследование / Е. А. Крехова, Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 95-112.
38. Приверженность терапии в ревматологической практике. Обзор литературы / Е. А. Дикарева, С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21, – № 2. – С. 25-34. – DOI 10.22263/2312-4156.2022.2.25.
39. Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев / С. О. Салугина, М. И. Каледа, Е. С. Фёдоров, И. П. Никишина // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, – № 1. – С. 87-94. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1504.
40. Применение канакинумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита с непереносимостью тоцилизумаба (клинический случай) / В. А. Малиевский, С. С. Жуков, Е. П. Первушина [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, – № 5. – С. 228-230.
41. Проблемы приверженности лечению коморбидных пациентов с ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, Е. В. Егорова, И. Ф. Мелехина [и др.] // Архивъ внутренней

медицины. – 2021. – Т. 10, – № 5(55). – С. 372-381. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-5-372-381.

42. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование / Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская, К. Б. Исаева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 199-207.

43. Путь пациента с ювенильным артритом: результаты Всероссийского когортного ретроспективного исследования (часть 1) / Т. Ю. Криулина, Е. О. Числова, Д. Д. Дмитриев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104. – № 3. – С. 16-35. DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-3-16-35.

44. Путь пациента с ювенильным артритом: результаты Всероссийского когортного ретроспективного исследования (часть 2) / Т. Ю. Криулина, Е. О. Числова, Д. С. Шубина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104. – № 4. – С. 8-33.

45. Результаты открытого клинического исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности абатацепта у детей и подростков с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в России / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова, С. И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, – № 4. – С. 64-72.

46. Родионовская, С. Р. «Эра метотрексата» в детской ревматологии / С. Р. Родионовская, И. П. Никишина // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 31-39.

47. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артрита. Научно-практическая ревматология / Н. Н. Кузьмина, И. П. Никишина, А. В. Шайков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2002. – № 1. – С. 40-44.

48. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688720 Российская Федерация. Система скрининга симптомов ювенильного артрита : № 2024687535 : заявл. 18.11.2024 : опубл. 29.11.2024 / Бирюков А. А., Шагинян А. Л., Доронькин М. В. [и др.] // заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Общество с ограниченной ответственностью «Интеллектуальная аналитика».

49. Севостьянов, В.К. Мониторинг детей с ревматическими заболеваниями и совершенствование оказания специализированной медицинской помощи : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.21, 3.2.3 / Севостьянов Владислав Константинович ; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023 – 291 с.

50. Сигидин, Я. А. Биологическая терапия в ревматологии: [современные представления о патогенезе ревматоидного артрита, основные направления биологической терапии в ревматологии, место биологической терапии в современной ревматологии] / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. – 2-е изд., доп. – Москва: Практическая медицина, 2009. – 302 с. – ISBN 978-5-98811-133-7. – Текст : непосредственный.

51. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения : офиц. сайт. Государственный реестр лекарственных средств. Ондансетрон. [Электронный ресурс] – Москва, 2024. – URL:https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=14a24303-54c0-4892-a05b-79df409f2295 (дата обращения: 17.11.2025).

52. Фетисова, А.Н. Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии: дис. ... канд. мед. наук : 3.1.21/ Фетисова Анна Николаевна; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Москва, 2023. – 164 с.

53. Цулукия, И.Т. Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.21, 3.1.27 / Цулукия Ирина Тенгизовна ; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Москва, 2023. – 220 с.

54. Чапек, М. Думать по-другому при психосоматических состояниях у ревматологических больных (изменение стиля мышления врача) / М. Чапек // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 7-16.

55. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом / Е. С. Жолобова, Л. А. Галстян, М. Н. Николаева [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, – № 5. – С. 67-71.

56. Эффективность и безопасность длительного применения этанерцепта при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений / А. А. Баранов, Е. И.

- Алексеева, Т. М. Бзарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, – № 2. – С. 224-235.
57. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом / Е. И. Алексеева, Е. В. Митенко, С. И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, – № 1. – С. 64-71.
58. Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО- α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно – инженерных биологических препаратов / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова, С. И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, – № 4. – С. 82-88.
59. Яковлев, А. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы / А. А. Яковлев, Т. Н. Никитина, М. М. Костик // Вопросы современной педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 162-177.
60. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis / S. Ringold, S. T. Angeles-Han, T. Beukelman [et al.] // Arthritis care & research. – 2019. – Vol. 71. – № 6. – P. 717-734.
61. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis / K. B. Onel, D. B. Horton, D. J. Lovell [et al.] // Arthritis & rheumatology. – 2022. – Vol. 74. – № 4. – P. 553-569.
62. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging / K. B. Onel, D. B. Horton, D. J. Lovell [et al.] // Arthritis care & research. – 2022. – Vol. 74. – № 4. – P. 505-520.
63. A Qualitative Exploration of Adherence to Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis / D. Abel, N. Butler, A. Chatterjee [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2025. – P. 114798.
64. Abatacept as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis of 2 phase III trials / N. Ruperto, D. J. Lovell, A. Berman [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2023. – Vol. 50. – № 11. – P. 1471-1480.
65. Adalimumab in therapy of uveitis in childhood / S. Biester, C. Deuter, H. Michels [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2021. – Vol. 92. – № 1. – P. 239-244.

66. Adalimumab therapy in 40 patients with refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. a multicenter study / J. Loricera, V. Calvo-Río, M. Díaz-Llopis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 425.
67. Adalimumab treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) patients with special focus on Uveitis / R. Joos, C. Wouters, J. Dehoorne, D. Elewaut // *Pediatric Rheumatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 317.
68. Addressing the unmet needs of transitional care in juvenile idiopathic arthritis / N. Şahin, H. E. Sönmez, N. Aktay Ayaz, B. Sözeri // *Rheumatology.* – 2024. – Vol. 63. – № 3. – P. 619-629.
69. Adherence to exercise therapy among children and adolescents with Juvenile idiopathic arthritis: a scoping review / X. Hu, J. Ren, P. Wang [et al.] // *Disability and rehabilitation.* – 2024. – Vol. 46. – № 8. – P. 1502-1514.
70. Adherence, helpfulness and barriers to treatment in juvenile idiopathic arthritis—data from a German Inception cohort / S. Kirchner, J. Klotsche, I. Liedmann [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 31.
71. Adolescent and young adult care in adult rheumatology clinics / E. Bruce, J. Fox, P. Watson, J. McDonagh // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 270. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
72. Aerobic and anaerobic exercise capacity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis / O. T. H. M. Lelieveld, M. van Brussel, T. Takken [et al.] // *Arthritis Care & Research.* – 2007. – Vol. 57. – № 6. – P. 898-904.
73. Agarwal, M. A quality of life (qol) study of 100 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) from northern india / M. Agarwal, S. Sawhney, S. Mittal // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, – P. 1205. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
74. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicenter randomized open-label clinical trial / P. Tynjala, P. Vahasolo, M. Tarkiainen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – № 9. – P. 1605-1612.
75. An adaptable framework for factors contributing to medication adherence: results from a systematic review of 102 conceptual frameworks / K. Q. E. Peh, Y. H. Kwan, H. Goh [et al.] // *Journal of general internal medicine.* – 2021. – Vol. 36. – № 9. – P. 2784-2795.

76. Analysis of health care claims during the peri-transfer stage of transition from pediatric to adult care among juvenile idiopathic arthritis patients / M. L. Mannion, F. Xie, J. Baddley [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 49.
77. Anghel, L. A. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review / L. A. Anghel, A. M. Farcaș, R. N. Oprean // *Patient preference and adherence*. – 2021. – P. 1151-1166.
78. Anti-Adalimumab Antibodies Purified from Juvenile Idiopathic Arthritis Patients: Kinetic Characterization Among Biosimilars / A. Di Santo, E. Marrani, C. Gallo [et al.] // *Biosensors*. – 2025. – Vol. 15. – № 5. – P. 278. – DOI: 10.3390/bios15050278.
79. Bakry, R. Oral or parenteral methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis / R. Bakry, M. A. Klein, G. Horneff // *European Journal of Rheumatology*. – 2022. – Vol. 9. – № 4. – P. 197.
80. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial / A. V. Ramanan, P. Quartier, N. Okamoto [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – №. 10401. – P. 555-570.
81. Beukelman, T. Juvenile idiopathic arthritis: an idea whose time has gone? / T. Beukelman, P. A. Nigrovic // *The Journal of rheumatology*. – 2019. – Vol. 46. – № 2. – P. 124-126.
82. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology—what we know and what we do not know from randomized controlled trials / T. Welzel, C. Winskill, N. Zhang [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 46.
83. Biologic disease-modifying and other anti-rheumatic drugs use in patients with moderate-to-severe juvenile idiopathic arthritis based on a Japanese Nationwide Claims Database / T. Hata, A. Hirata, R. Ota [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2022. – P. 843-853.
84. Biological drugs and biosimilars in autoimmune diseases / A. Wajda, C. Perricone, A. Kashyap, M. Y. Iliyasu // *Frontiers in pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1168972.
85. Biologics with or without methotrexate in treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis: effectiveness, safety and drug survival / F. Thiele, A. Klein, J. Klotsche [et al.] // *Rheumatology*. – 2023. – Vol. 62. – № 6. – P. 2230-2238.

86. Biosimilars versus originators in children with juvenile idiopathic arthritis: a real-world experience / M. F. Gicchino, G. Capasso, A. Amodio Consolaro [et al.] // *Journal of Pediatric Health Care*. – 2025. – Vol. 39. – № 1. – P. 88-92. – DOI: 10.1016/j.pedhc.2024.08.003.
87. Britton, C. Views from the inside, part 1: Routes to diagnosis—Families' experience of living with a child with arthritis / C. Britton, A. Moore // *British Journal of Occupational Therapy*. – 2002. – Vol. 65. – № 8. – P. 374-380.
88. Burgers, L. E. Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: from old to new perspectives /L. E. Burgers, K. Raza, A. H. Van Der Helm-Van // *RMD open*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-12. – DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000870.
89. Clinical characteristics of adolescents with juvenile idiopathic arthritis transitioning to adult rheumatology care in Canada: results from the CAPRI registry / T. Semalulu, R. Berard, K. Beattie [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2024. – Vol. 51. – № 4. – P. 403-407.
90. Clinical experience and decision making in relation to the use of biologics in adult JIA / N. Smith, T. Rapley, F. McErlane [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 272. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
91. Clinical outcomes of tocilizumab therapy in polyarticular and systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-center analysis (2018-2022) / A. Gazda, I. Naishtetik, B. Kołodziejczyk [et al.] // *Rheumatology International*. – 2024. – Vol. 44. – № 12. – P. 2949-2959. – DOI: 10.1007/s00296-024-05711-4.
92. Clinical remission and drug survival in 301 juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological therapies / M. Romano, I. Pontikaki, M. Gattinara [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2021. – Vol. 70. – P. 407.
93. Clinical remission and subsequent relapse in patients with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors according to therapeutic approach / M. Castillo-Vilella, N. Giménez, J. L. Tandaipan [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 130. – DOI: 10.1186/s12969-021-00607-0.
94. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry / B. Glintborg, M. Ostergaard, N. S. Krogh [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – № 5. – P. 1213-1223. – DOI: 10.1002/art.37876.

95. Cohort study of 80 patients with juvenile idiopathic arthritis during transition from pediatric to adult care / A. Beaumel, A. Belot, A. Duquesne [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 763. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
96. Comorbidity profiles among adult patients with JIA who were treated with etanercept – results of the biologic Register JUMBO / A. Raab, C. Sengler, M. Niewerth [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 114.
97. Comparative efficacy and safety of etanercept and adalimumab in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis / L. Ge, Y. Gao, X. Chen [et al.] // *BMC pediatrics.* – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 242. – DOI: 10.1186/s12887-025-05594-9.
98. Comparison of clinical practices during the transitional and young adult phases between patients with oligoarticular/polyarticular juvenile idiopathic arthritis and those with rheumatoid arthritis in Japan / S. Mori, K. Shabana, T. Matsui [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 120.
99. Costello, A. Rheum for improvement? delayed diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a narrative review / A. Costello, I. Rasooly, P. Weiss // *Arthritis care & research.* – 2025. – Vol. 77. – № 3. – P. 283-290.
100. Culy, C. R. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children / C. R. Culy, N. Bhana, G. L. Plosker // *Paediatric drugs.* – 2001. – Vol. 3. – № 6. – P. 441-479.
101. De Lalouvière, L. L. H. Neural mechanisms underlying the pain of juvenile idiopathic arthritis / L. L. H. De Lalouvière, Y. Ioannou, M. Fitzgerald // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2014. – Vol. 10. – № 4. – P. 205-211.
102. Dhillon, S. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis / S. Dhillon, K.A. Lyseng-Williamson, L. Scott // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67. – № 8. – P. 1211-41.
103. Discontinuation of biologic DMARDs in non-systemic JIA patients: a scoping review of relapse rates and associated factors / J. Gieling, B. van den Bemt, E. Hoppenreijns [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 109. – DOI: 10.1186/s12969-022-00769-5.
104. Does the time of bdnard start determine the outcome of JIA in adulthood? / J. Klotsche, M. Niewerth, I. Foeldvari [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. P. 272. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
105. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register / M. H. Otten, F. H.

- M. Prince, J. Anink [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72. – № 5. – P. 721-727. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.
106. Efficacy and safety of anti-TNF α therapy for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, X. Mao, X. Tang [et al.] // *Rheumatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 711-727. – DOI: 10.1007/s40744-021-00296-x.
107. Efficacy and safety of etanercept in combination with methotrexate in the patients with early and late juvenile idiopathic arthritis / E. Alekseeva, T. Bzarova, A. Fetisova [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2015. – Vol. 72. – P. 736.
108. Efficacy and safety of switching from reference adalimumab to SB5 in a real-life cohort of inflammatory rheumatic joint diseases / C. Bruni, R. Bitti, F. Nacci [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 85-91.
109. Efficacy and safety of tocilizumab in Chinese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a multicentre phase IV trial / C. Li, X. Tang, Z. Zhou [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 43. – № 11. – P. 3457-3467. – DOI: 10.1007/s10067-024-07126-9.
110. Efficacy comparison with tocilizumab, interleukin-1 inhibitors and etanercept for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis / G. Hornef, A. C. Schultz, A. Hospach [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 270. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
111. Efficacy of biologic therapies for pediatric rheumatic associated uveitis / E. Denosova, A. Starikova, L. A. Katargina, N. Lubimova // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. Vol. 71. – P. 258. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2269.
112. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment / J. S. Smolen, J. Goncalves, M. Quinn [et al.] // *RMD open*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-10.
113. Etanercept for patients with juvenile idiopathic arthritis: drug levels and influence of concomitant methotrexate: observational study / T. Levälampi, J. Kärki, K. Rebane [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 27. – DOI: 10.1186/s12969-023-00801-2.
114. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / S. S. Josef, M. L. Robert B, A. Kerschbaumer [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – P. 1-17.

115. European agency for the evaluation of medicinal products. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) (EMA/74562/2006) [Electronic resource] – URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf> (дата обращения: 15.11.2025).
116. Evaluating treatment practices and challenges in systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a comprehensive survey analysis / X. Tan, X. Zhao, J. Deng [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 43. – № 11. – P. 3469-3475.
117. Evaluation of biological agents in juvenile idiopathic arthritis, single center results / B. Sozeri, Z. Gunduz, A. Pac Kisarslan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 764. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
118. Every Little Furrow of Her Brow Makes Me Want To Stop: An Interpretative Phenomenologic Analysis of Mothers' Experiences With Juvenile Idiopathic Arthritis Treatments / Y. N. Brandelli, P. R. Tutelman, C. T. Chambers [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2022. – Vol. 74. – № 11. – P. 1761-1769.
119. Favourable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood / M. Arkela-Kautiainen, J. Haapasaari, H. Kautiainen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2005. – Vol. 64. – № 6. – P. 875-880.
120. Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study / M. Backström, P. Tynjälä, H. Ylijoki [et al.] // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55. – № 4. – P. 615-623. – DOI: doi: 10.1093/rheumatology/kev353.
121. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration / G. Simonini, G. Ferrara, I. Pontikaki [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2018. – Vol. 70. – № 7. – P. 1046-1051.
122. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / B. Shea, M. V. Swinden, E. T. Ghogomu [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2014. – Vol. 41. – № 6. – P. 1049-1060.
123. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire / H. I. Brunner, A. L. Johnson, A. C. Barron [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 194-204.

124. Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus / M. Dave, J. Rankin, M. Pearce, H. E. Foster // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 49.
125. Hayford, J. R. Medical compliance in juvenile rheumatoid arthritis. Problems and perspectives / J. R. Hayford, C. K. Ross // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 1988. – Vol. 1. – № 4. – P. 190-197.
126. Health-related quality of life and disability in adults with juvenile idiopathic arthritis: comparison with adult-onset rheumatic diseases / F. O. Ramos, A. Rodrigues, F. M. Martins [et al.] // *RMD open*. – 2021. – Vol. 7. – № 3. – P. 1-12.
127. Health-related quality of life of young adults with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept, results of the biologic register JUMBO / K. Minden, M. Niewerth, A. Zink [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2011. – Vol. 70. – P. 404.
128. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score / M. Bulatović, M. W. Heijstek, M. Verkaaik [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63. – № 7. – P. 2007-2013.
129. Höfel, L. Duration of effect in treatment of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis using Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) can be improved by Bi-lateral Alternating Stimulation Tactile (BLAST) wristbands / L. Höfel, B. Eppler, J. P. Haas // *Pediatric Rheumatology*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 95. – DOI: 10.1186/s12969-024-01024-9.
130. Hügler, B. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis / B. Hügler, E. H. P. van Dijkhuizen // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 59. – № 7. – P. 1482-1488.
131. I Don't Want to Think About It: A Qualitative Study of Children's and Parents' Experiences with Regular Needle Injections at Home / K. Sørensen, H. Skirbekk, G. Kvarstein, H. Wøien // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2021. – Vol. 19. – P. 1-25.
132. I just want to get better: experiences of children and youth with juvenile idiopathic arthritis in a home-based exercise intervention / J. Sims-Gould, D. L. Race, H. Macdonald [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 59.
133. Impact of TNF inhibitor medication on working ability in axial spondyloarthritis: an observational national registry-based cohort study / A. M. Hokkanen, K. Aaltonen, H. Relas [et al.] // *Rheumatology advances in practice*. – 2023. – Vol. 7. – № 2. – P. 1-21.

134. Indirect comparison of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials / M. Fan, J. Liu, B. Zhao [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 767. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
135. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis / H. Schmeling, D. Biber, S. Heins, G. Horneff // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol.32. – № 9. – P. 1832-1836.
136. Intolerance of oral methotrexate in juvenile idiopathic arthritis / A. Yuda, T. Nozawa, S. Hattori [et al.] // *Pediatrics International.* – 2025. – Vol. 67. – № 1. – P. 70112.
137. Investigation of inactive disease states among patients with juvenile idiopathic arthritis in the childhood arthritis and rheumatology research alliance registry / M. L. Mannion, F. Xie, T. Beukelman [et al.] // *ACR Open Rheumatology.* – 2022. – Vol. 4. – № 9. – P. 825-831.
138. Is early treatment with biologics associated with a better long-term outcome in patients with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis (JIA)? / O. Klotsche, K. Minden, M. Niewerth [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 739.
139. Juvenile idiopathic arthritis in the young adult. Methodology, objectives, and initial data from the JUVENSER registry / J. J. Bethencourt-Baute, N. Montero, A. M. Zacarias [et al.] // *Reumatología Clínica (English Edition).* – 2023. – Vol. 19. – № 6. – P. 328-333.
140. Juvenile idiopathic arthritis. follow-up in adulthood: a descriptive study / L. Expósito Pérez, J. J. Bethencourt Baute, F. Alvarez Reyes [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1201. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
141. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches (P.1) / L. N. Zaripova, A. Midgley, S. E. Christmas [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 135.
142. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches (P.2) / L. N. Zaripova, A. Midgley, S. E. Christmas [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol. 20. – № 2. – P. 148-154.
143. Khawaja, K. Switching of biologic treatment in one paediatric rheumatology centre. retrospective review / K. Khawaja, B. Ayyash, M. Al Maini // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1200. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
144. Khodra, B. M. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the Alaska Native population / B. Khodra, A. M. Stevens, E. D. Ferucci // *Arthritis Care & Research.* – 2021. – Vol. 72. – № 8. – P. 1152-1158.

145. Literature analysis and implication of biologic therapy for children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis in real-world settings / A. Fung, X. Yue, P. R. Wigle [et al.] // *Intractable & Rare Diseases Research*. – 2025. – Vol. 14. – № 3. – P. 162-174. – DOI: 10.5582/irdr.2025.01035.
146. Longitudinal study of cognitive functioning in adults with juvenile idiopathic arthritis / N. Mena-Vázquez, F. Ortiz-Márquez, P. Cabezudo-García [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1729.
147. Long-Term Effects of Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 3- and 6-Year Results of the ADJUVITE Trial / Chung YR, Lam D, Mainguy A, Fardeau C [et al.] // *Ocul Immunol Inflamm*. – 2025. – Vol. 33. – P. 2265-2271.
148. Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in patients with JIA / D. J. Lovell, N. Ruperto, A. Reiff [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 63, № 10. – P. 265.
149. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 5-year follow-up of an open-label trial / N. Ruperto, H. I. Brunner, P. Quartier [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 265. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
150. Long-term efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in clinical trials of polyarticular or systemic juvenile idiopathic arthritis / H. I. Brunner, N. Ruperto, A. V. Ramanan [et al.] // *Rheumatology*. – 2024. – Vol. 63. – № 9. – P. 2535-2546.
151. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry / G. Armaroli, A. Klein, G. Ganser [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 258. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02326-5>.
152. Manatpreeprem, R. Factors associated with medication adherence among children with rheumatic diseases / R. Manatpreeprem, B. Lerkvaleekul, S. Vilaiyuk // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1149320. – DOI: 10.3389/fphar.2023.1149320.
153. Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis / L. S. Adriano, M. M. de F Fonteles, M. de F. M. Azevedo [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. – 2017. – Vol. 57. – № 1. – P. 23-29.
154. Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis / J. Tan, W. D. Renton, S. L. Whittle [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2024. – № 2. – P. 1-64.

155. Methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: definition, risks, and management / C. Wibrand, N. Kyvsgaard, T. Herlin, M. Glerup // *Pediatric Drugs*. – 2024. – Vol. 26. – № 5. – P. 479-498.
156. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study / E. H. Van Dijkhuizen, J. N. Pouw, A. Scheuern [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 148-154.
157. Methotrexate persistence and adverse drug reactions in patients with juvenile idiopathic arthritis / L. Kearsley-Fleet, L. Vicente González, D. Steinke [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58. – № 8. – P. 1453-1458. – DOI: 10.1093/rheumatology/kez048.
158. Methotrexate toxicity and intolerance in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study / E. Vermeer, E. L. Soetens, E. A. Struys [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2026. – Vol. 82. – № 2. – P. 477-486.
159. Methotrexate: new uses for an old drug / P. J. Hashkes, M. L. Becker, D. A. Cabral [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2014. – Vol. 164. – № 2. – P. 231-236.
160. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados / E. B. Mena, L. M. G. Cárdaa, A. C. Tarrés [et al.] // *Anales de Pediatría*. – Elsevier Doyma, 2021. – Vol. 92. – № 3. – P. 124-131.
161. Minden, K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis / K. Minden // *Hormone research*. – 2009. – Vol. 72. – № 1. – P. 20-25.
162. Minden, K. Transition care programmes: a european perspective / K. Minden // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 43. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
163. Minden, K: Prognosis of rheumatic diseases in children and adolescents [in German] / K. Minden // *Kinder- und Jugendarzt*. – 2008. – Vol. 8. – P. 258-266.
164. OBSIDIAN–real-world evidence of originator to biosimilar drug switch in juvenile idiopathic arthritis / I. Maccora, N. Lombardi, G. Crescioli [et al.] // *Rheumatology*. – 2022. – Vol. 61. – № 4. – P. 1518-1528.
165. Ondansetron in the control of chemotherapy-induced and radiotherapy-induced emesis in children with malignancies / A. Zoubek, M. Kronberger, A. Puschmann, H. Gadner // *Anti-Cancer Drugs*. – 1993. – Vol. 4. – P. 17-21.
166. Ondansetron prevents refractory and severe methotrexate-induced nausea in rheumatoid arthritis / R. Blanco, M. A. González-Gay, C. García-Porrúa [et al.] // *Br J Rheumatol* – 1998. – Vol. 37. – № 5. – P. 590-592.

167. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study / H. E. Foster, N. Marshall, A. Myers [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – № 3. – P. 767-775.
168. Outcome of adalimumab monotherapy in paediatric non-infectious uveitis / D. A. Al-Julandani, N. K. Bagri, N. Tsang [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 21.
169. Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate-data of the German BIKER registry / A. Raab, T. Kallinich, D. Huscher [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 41. – DOI: 10.1186/s12969-021-00522-4.
170. Outcome scores in pediatric rheumatology / G. Giancane, S. Rosina, A. Consolaro [et al.] // *Current Rheumatology Reports*. – 2021. – Vol. 23. – № 4. – P. 23.
171. Outcomes after anti-tumour necrosis factor originator to biosimilar switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a national cohort study / L. Kearsley-Fleet, E. Baildam, M. W. Beresford [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2024. – Vol. 6. – № 7. – P. e438-e446. – DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00087-0.
172. Outcomes of treatment of juvenile idiopathic arthritis related uveitis with tn timer-alpha inhibitors / E. Gaidar, M. Kostik, L. Snegireva [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2016. – Vol. 75. – P. 270. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
173. P048 Tofacitinib in the therapy of different kind of pediatric rheumatic diseases: real clinical practice experience of a single center / I. Nikishina, S. Arsenyeva, V. Matkava [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2022. – Vol. 20. – № S2. – P. 48. – DOI 10.1186/s12969-022-00729-z.
174. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care / F. Conti, I. Pontikaki, M. D'Andrea [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. – 2018. – Vol. 36. – № 6. – P. 1086-1094.
175. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. / C. A. Wallace, B. Huang, M. Bandeira [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2005. – Vol. 52. – P. 3554-3562.
176. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate / N.

Ruperto, K. J. Murray, V. Gerloni [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – № 7. – P. 2191-201.

177. Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis / Nieto-González, L. Trives-Folguera, A. Melgarejo-Ortuño [et al.] // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 16195. – DOI: 10.1038/S41598-021-95252-8.

178. Personally generated quality of life outcomes in adults with juvenile idiopathic arthritis / A. Tollisen, A. M. Selvaag, A. Aasland [et al.] // *The Journal of Rheumatology.* – 2022. – Vol. 49. – № 10. – P. 1138-1145.

179. Petty, R. E. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty, T. R. Southwood, P. J. Manners // *Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – № 2. – P. 390-392.

180. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study / N. Ruperto, H. I. Brunner, Z. Zuber [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 86.

181. Physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls / G. J. Bos, O. T. Lelieveld, W. Armbrust [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 42.

182. Physical fitness in patients with Oligoarticular and Polyarticular juvenile idiopathic arthritis diagnosed in the era of biologics: a controlled cross-sectional study / K. Risum, E. Edvardsen, K. Godang [et al.] // *Arthritis Care & Research.* – 2021. – Vol. 71. – № 12. – P. 1611-1620.

183. Population Pharmacokinetics of Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients: A Retrospective Cohort Study Using Clinical Care Data: AN-S. Rashid et al / A. Nassar-Sheikh Rashid, F. Hooijberg, S. C. Bergkamp [et al.] // *Pediatric Drugs.* – 2024. – Vol. 26. – № 4. – P. 441-450. – DOI: 10.1007/s40272-024-00629-7.

184. Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis / S. Verazza, G. Negro, D. Marafon [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31. – № 78. – C. 98-101.

185. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia / E. I.

- Alexeeva, L. S. Namazova-Baranova, T. M. Bzarova [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 51. – doi: 10.1186/s12969-017-0178-9.
186. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis / C. A. Wallace, N. Ruperto, E. Giannini [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2004. – Vol. 31. – № 11. – P. 2290-2294.
187. Prevalence and clinical risk factors for methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis / S. A. Djordjevic, P. Ostojic, G. Radunovic [et al.] // *ARP rheumatology*. – 2025. – Vol. 4. – № 4. – P. 285-293.
188. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation / D. Wild, A. Grove, M. Martin [et al.] // *Value in health*. – 2005. – Vol. 8. – № 2. – P. 94-104.
189. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis / G. Horneff, A. Klein, G. Ganser [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 78.
190. Quartier, P. Juvenile idiopathic arthritis-associated chronic uveitis: recent therapeutic approaches / P. Quartier // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 13. – P. 2934. – DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10132934>.
191. Rapoff, MA. Compliance with treatment regimens for pediatric rheumatic diseases / M. A. Rapoff // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 1989. – Vol. 2. – № 3. – P. 40-47.
192. Real life treatment in juvenile idiopathic arthritis: Is remission long lasting? / L. Trives-Folguera, A. M. Anzola, I. Monteagudo-Saéz, J. C. Nieto-González // *Reumatología Clínica (English Edition)*. – 2025. – Vol. 21. – № 8. – P. 501949.
193. Real-life data on efficacy and safety of original Adalimumab and biosimilar Adalimumab (ABP 501) in pediatric rheumatic diseases / K. Ulu, M. Çakan, Ş. Çağlayan [et al.] // *Expert opinion on biological therapy*. – 2023. – Vol. 23. – № 8. – P. 833-839. – DOI: 10.1080/14712598.2022.2123703.
194. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis / I. Calvo, J. Anton, J. C. L. Robledillo [et al.] // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2016. – Vol. 84. – № 3. – P. 177. e1-177. e8.

195. Relapses of juvenile idiopathic arthritis in adulthood: A monocentric experience / L. Scagnellato, G. Cozzi, I. Prosepe [et al.] // Plos one. – 2024. – Vol. 19. – № 5. – P. 1-10.
196. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup / F. Fantini, V. Gerloni, M. Gattinara [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2003. – Vol. 30. – № 3. – P. 579-584.
197. Review on the validity of self-report to assess work-related diseases / A. F. Lenderink, I. Zoer, H. F. van der Molen [et al.] // International archives of occupational and environmental health. – 2012. – Vol. 85. – № 3. – P. 229-251. – DOI: 10.1007/s00420-011-0662-3.
198. Rife, EC. Janus kinase inhibition in juvenile idiopathic arthritis / E. C. Rife, R. Q. Cron // The Lancet. – 2023. – Vol. 402. – № 10401. – P. 508-509. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01134-0.
199. Role of ondansetron in reducing methotrexate intolerance in patients with inflammatory arthritis / S. Saif, S. Kakalia, R. Kitchlew [et al.] // J Coll Physicians Surg Pak. – 2022. – Vol. 32. – № 10. – P. 1308-1312. – DOI: 10.29271/jcpsp.2022.10.1308.
200. Russo, R.A. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents / R.A. Russo, M.M. Katsicas // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – № 5. – P. 1078-1082.
201. Rygg, M. What have we learned from long-term studies in juvenile idiopathic arthritis?– Prediction, classification, transition / M. Rygg, F. O. Ramos, E. B. Nordal // Pediatric Rheumatology. – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 18.
202. Safety and effectiveness of abatacept in juvenile idiopathic arthritis: results from the PRINTO/PRCSG registry / D. J. Lovell, N. Tzaribachev, M. Henrickson [et al.] // Rheumatology. – 2024. – Vol. 63. – № 2. – P. 195-206.
203. Safety and effectiveness of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to <4 years or ≥ 4 years weighing <15 kg / D. Kingsbury, P. Quartier, V. Arora [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 729.
204. Safety and effectiveness of adalimumab $\pm$ methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA): strive registry / N. Ruperto, D.J. Lovell, C. Wallace [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 266. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
205. Safety and effectiveness of intravenous abatacept for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: An all-case postmarketing surveillance study / T. Nozawa, N. Iwata, T. Igarashi [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2025. – Vol. 23. – № 1. – P. 19.

206. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry / M. E. Zannin, C. Birolo, V. M. Gerloni [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2013. – Vol. 40. – № 1. – P. 74-79.
207. Safety of adalimumab in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, psoriasis, and crohn's disease / G. Horneff, M.M.B. Seyger, D. Arikan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 265. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
208. Same but different? A thematic analysis on adalimumab biosimilar switching among patients with juvenile idiopathic arthritis / W. D. Renton, H. Leveret, C. Guly [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 67.
209. Schmalbach, T. Experience with adalimumab in 123 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) / T. Schmalbach, G. Horneff // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 423.
210. Schmeling, H. OP0063 Efficacy and Safety of Adalimumab in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis / H. Schmeling, G. Horneff // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72. – P. 71.
211. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease / A. Kempinska, E. I. Benchimol, A. Mack [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2011. – Vol. 53. – № 4. – P. 389-393.
212. Single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis / N. Kyvsgaard, T. S. Mikkelsen, T. D. Als [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 51.
213. Sonoda, K. Methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis / K. Sonoda, K. Dougherty // *American Family Physician*. – 2025. – Vol. 111. – № 5. – P. 402-403.
214. Srinivasalu, H. Drug therapy in juvenile spondyloarthritis / H. Srinivasalu, J. Simpson, M. L. Stoll // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2024. – Vol. 36. – № 4. – P. 295-301.
215. Sticking to it: a scoping review of adherence to exercise therapy interventions in children and adolescents with musculoskeletal conditions / C. J. Holt, C. D. McKay, L. K. Truong [et al.] // *journal of orthopaedic & sports physical therapy*. – 2021. – Vol. 50. – № 9. – P. 503-515.
216. Strategies for the prevention and management of methotrexate-related nausea and vomiting in juvenile idiopathic arthritis: results of a UK paediatric rheumatology prescriber survey / T. S. Amin, S. Shenton, K. Mulligan [et al.] // *Rheumatology*. – 2015. – Vol. 54. – № 11. – P. 2108-2109.

217. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis / G. Simonini, A. Taddio, M. Cattalini [et al.] // *Pediatric Rheumatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 16.
218. Survival of the second tn timer in patients with poly-JIA / T. Bzarova, E. Alexeeva, S. Valieva [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 766.
219. Switching of biologics in juvenile idiopathic arthritis / G. Horneff, I. Foeldvari, J. Kuemmerle-Deschner [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 402.
220. Tesser, J. R. P. Switching from Adalimumab Reference Product to and Among Adalimumab Biosimilars Outside the USA: Insights for US Clinicians / J. R. P. Tesser, A. Charabaty // *BioDrugs.* – 2025. – Vol. 39. – № 4. – P. 591-606.
221. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis / A. Nagy, P. Mátrai, P. Hegyi [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 4.
222. The iCanCope pain self-management application for adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a pilot randomized controlled trial / C. Lalloo, L. R. Harris, A. S. Hundert [et al.] // *Rheumatology.* – 2021. – Vol. 60. – № 1. – P. 196-206. – DOI: 10.1093/rheumatology/keaa178.
223. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months / T. Beukelman, Y. Kimura, N. T. Ilowite [et al.] // *Pediatric Rheumatology.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 30.
224. The role of liver transaminase levels in methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis—a cross-sectional study / C. Wibrand, N. Kyvsgaard, A. E. Christensen, T. Herlin // *Rheumatology International.* – 2023. – Vol. 43. – № 5. – P. 875-880.
225. The safety and efficacy of tofacitinib in 24 cases of pediatric rheumatic diseases: single centre experience / M. M. Kostik, R. K. Raupov, E. N. Suspitsin [et al.] // *Frontiers in pediatrics.* – 2022. – Vol. 10. – P. 820586.
226. Therapeutic alliance is associated to treatment adherence in children with juvenile idiopathic arthritis / A. Lohse, I. Lemelle, P. Pillet [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2021. – Vol. 88. – № 4. – P. 105151. – DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105151.

227. Tocilizumab in systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective evaluation in real-life clinical practice / S. Bustabad, J.J. Bethencourt, M. Prieto Morales [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1001.
228. Tocilizumab in the treatment of refractory uveitis in children / S. Sukumaran, V. Vijayan, M. E. Elder, R. Modica // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 2.
229. Tocilizumab therapy in children with polyarthritic course juvenile idiopathic arthritis / E. Alexeeva, R. Denisova, S. Valieva [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 765. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
230. Toupin April, K. Application of Rasch analysis to the parent adherence report questionnaire in juvenile idiopathic arthritis / K. Toupin April, J. Higgins, D. Ehrmann Feldman // *Pediatric Rheumatology.* – 2017. – Vol. 14. – № 1. – P. 45.
231. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis / F. Consolaro, G. Negro, S. Lanni [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 30. – № 4. – P. S157-162.
232. Transformation of juvenile idiopathic arthritis in adult-oriented rheumatology care / Ş. A. Germe Dağlioğlu, Z. Balik, Z. Özsoy [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences.* – 2025. – Vol. 55. – № 6. – P. 1408-1416. – DOI: 10.55730/1300-0144.6098.
233. Transitional care unit for patients with pediatric-onset rheumatic diseases: 4 years experience in a spanish tertiary hospital / W. A. Sifuentes Giraldo, C. Sobrino Grande, M. Llop Vilaltella [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1206. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
234. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force / A. Ravelli, A. Consolaro, G. Horneff [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* – 2018. – Vol. 77. – № 6. – P. 819-828.
235. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis / S. Shenoi, G. Horneff, A. Aggarwal [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2024. – Vol. 20. – № 3. – P. 170-181.
236. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature / O. Halyabar, J. Mehta, S. Ringold [et al.] // *Pediatric Drugs.* – 2019. – Vol. 21. – № 6. – P. 469-492. – DOI: 10.1007/s40272-019-00362-6.
237. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis / C.A. Wallace, E.H. Giannini, S.J. Spalding [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – № 6. – P. 2012-2021.

238. Tucker, L. Transition care programmes: a north american perspective / L. Tucker // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 43. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.
239. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / N. Ruperto, H.I. Brunner, P. Quartier [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – № 25 – P. 2396-2406.
240. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? / I. R. Klein-Wieringa, R. Inge, D. M. C. Brinkman [et al.] // *Current Opinion in Rheumatology.* – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 403-413.
241. Van Den Bemt, B. J. F. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature / B. J. F. Van Den Bemt, H. E. Zwikker, C. H. M. Van Den Ende // *Expert review of clinical immunology.* – 2022. – Vol. 8. – № 4. – P. 337-351.
242. World Health Organization et al. WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening: web supplement 2: summary of findings and GRADE tables. – World Health Organization, 2021.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

	<i>НЕТ</i> <i>жалоб</i>	<i>ЖАЛОБЫ</i> <i>(набрать 1-3 балла)</i>		
		Слабые	Умеренные	Серьезные
	0	1	2	3
БОЛЬ В ЖИВОТЕ				
- У моего ребенка болит живот после приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- У моего ребенка болит живот от нескольких часов до одного дня перед приемом метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- У моего ребенка болит живот, когда он думает о метотрексате.	☐	☐	☐	☐
ТОШНОТА				
- Моего ребенка тошнит после приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- У моего ребенка тошнота от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- Моего ребенка тошнит при мысли о метотрексате	☐	☐	☐	☐
РВОТА				
- Моего ребенка рвет после приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- Моего ребенка рвет от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ				
- Мой ребенок беспокоится во время приема метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- Мой ребенок плачет при приеме метотрексата.	☐	☐	☐	☐
- Мой ребенок раздражается при приеме метотрексата	☐	☐	☐	☐
- Мой ребенок отказывается принимать метотрексат	☐	☐	☐	☐

Рисунок А.1 – Анкета валидированной русскоязычной версии шкалы тяжести непереносимости метотрексата

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

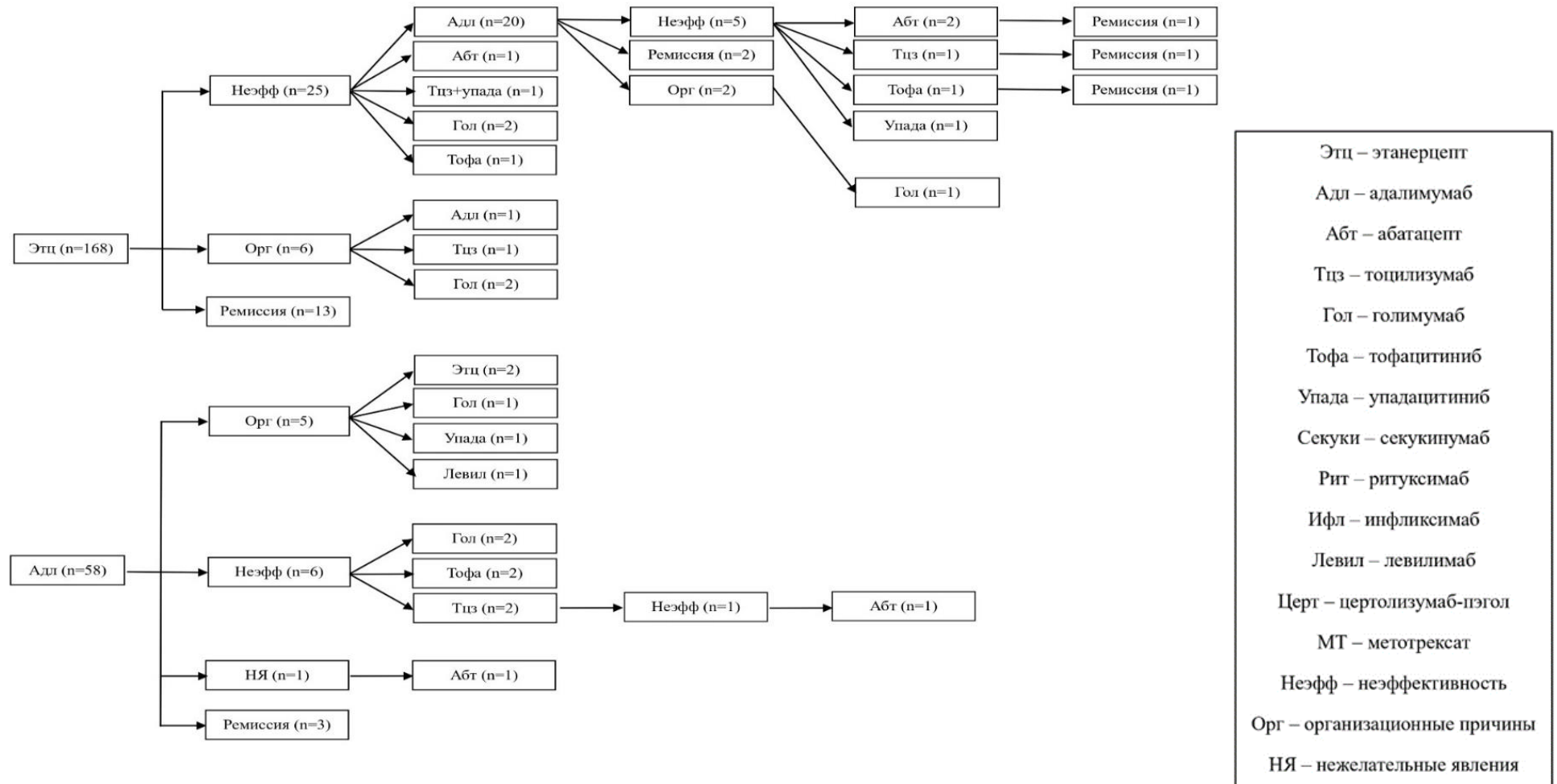


Рисунок Б.1 – Смена стартовых ГИБП на другие ГИБП, с указанием причин, у пациентов с ЮА (на примере иФНО-а)

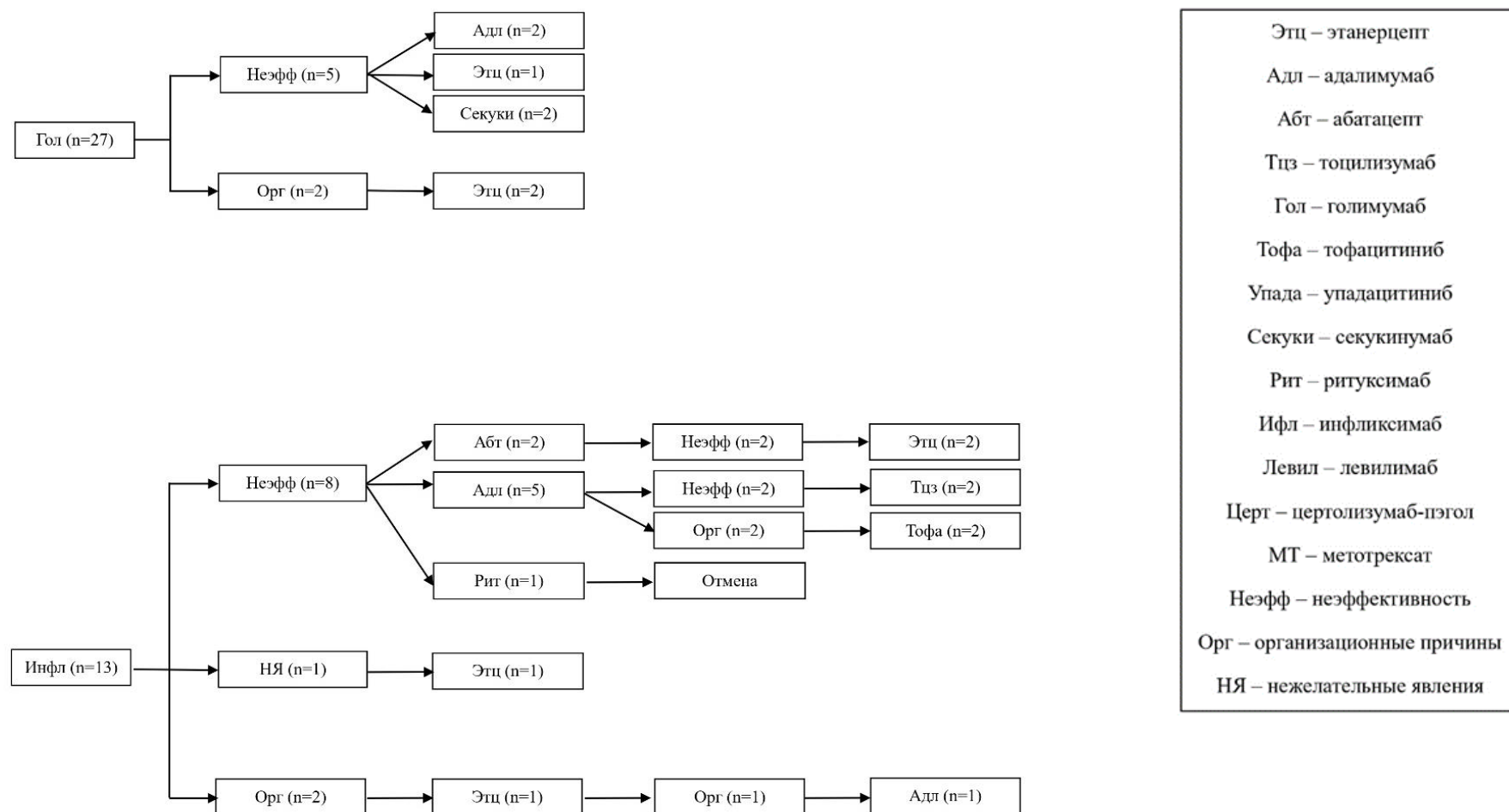
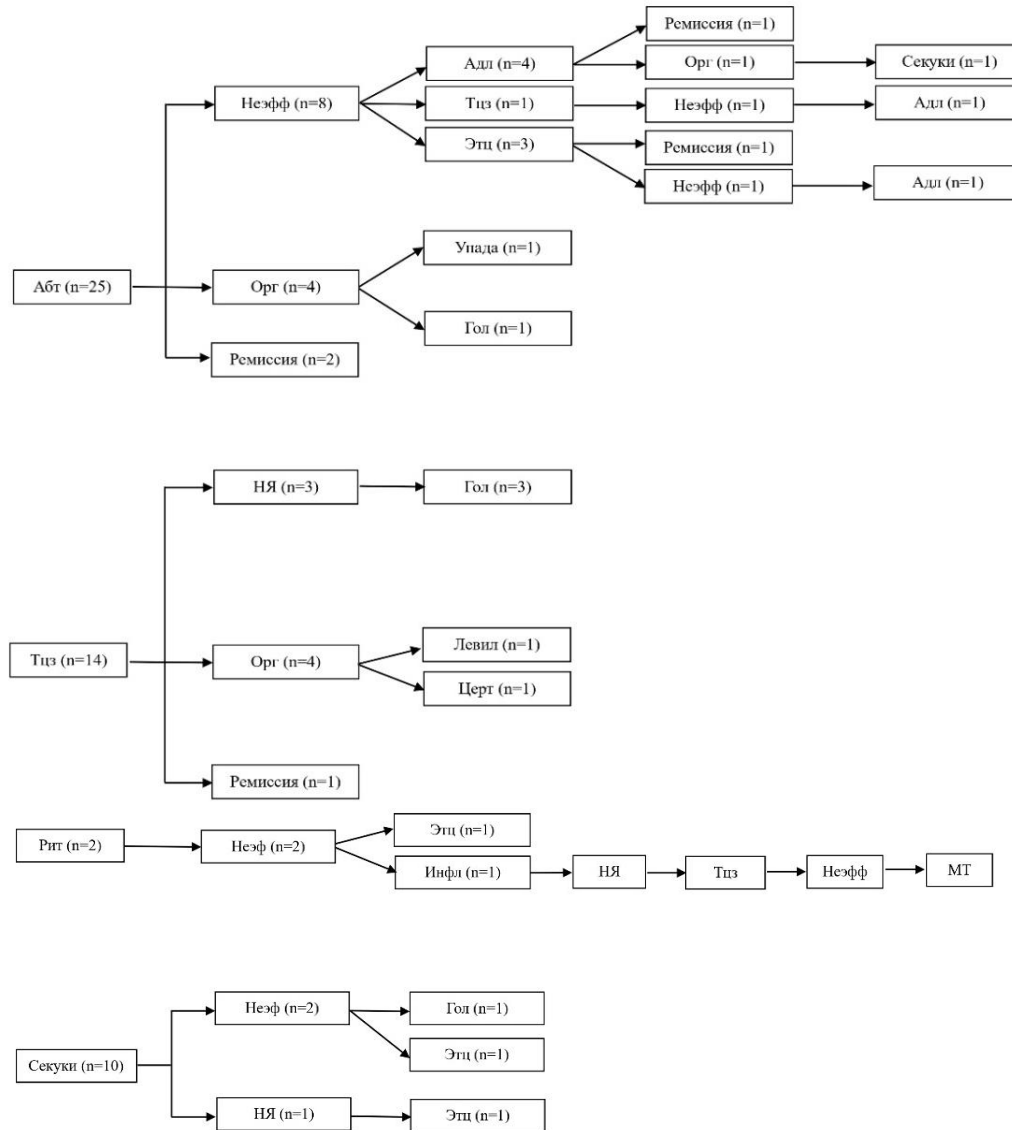


Рисунок Б.2 – Смена стартовых ГИБП на другие ГИБП, с указанием причин, у пациентов с ЮА (на примере иФНО-а)
 (продолжение)



Этц – этанерцепт
Адл – адалимумаб
Абт – абатацепт
Тцз – тоцилизумаб
Гол – голимумаб
Тофа – тофацитиниб
Упада – упатацитиниб
Секуки – секукинумаб
Рит – ритуксимаб
Ифл – инфликсимаб
Левил – левилимаб
Церт – цертолизумаб-пэгол
МТ – метотрексат
Неэфф – неэффективность
Орг – организационные причины
НЯ – нежелательные явления

Рисунок Б.3 – Смена стартовых ГИБП на другие ГИБП, с указанием причин, у пациентов с ЮА (другие группы ГИБП)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

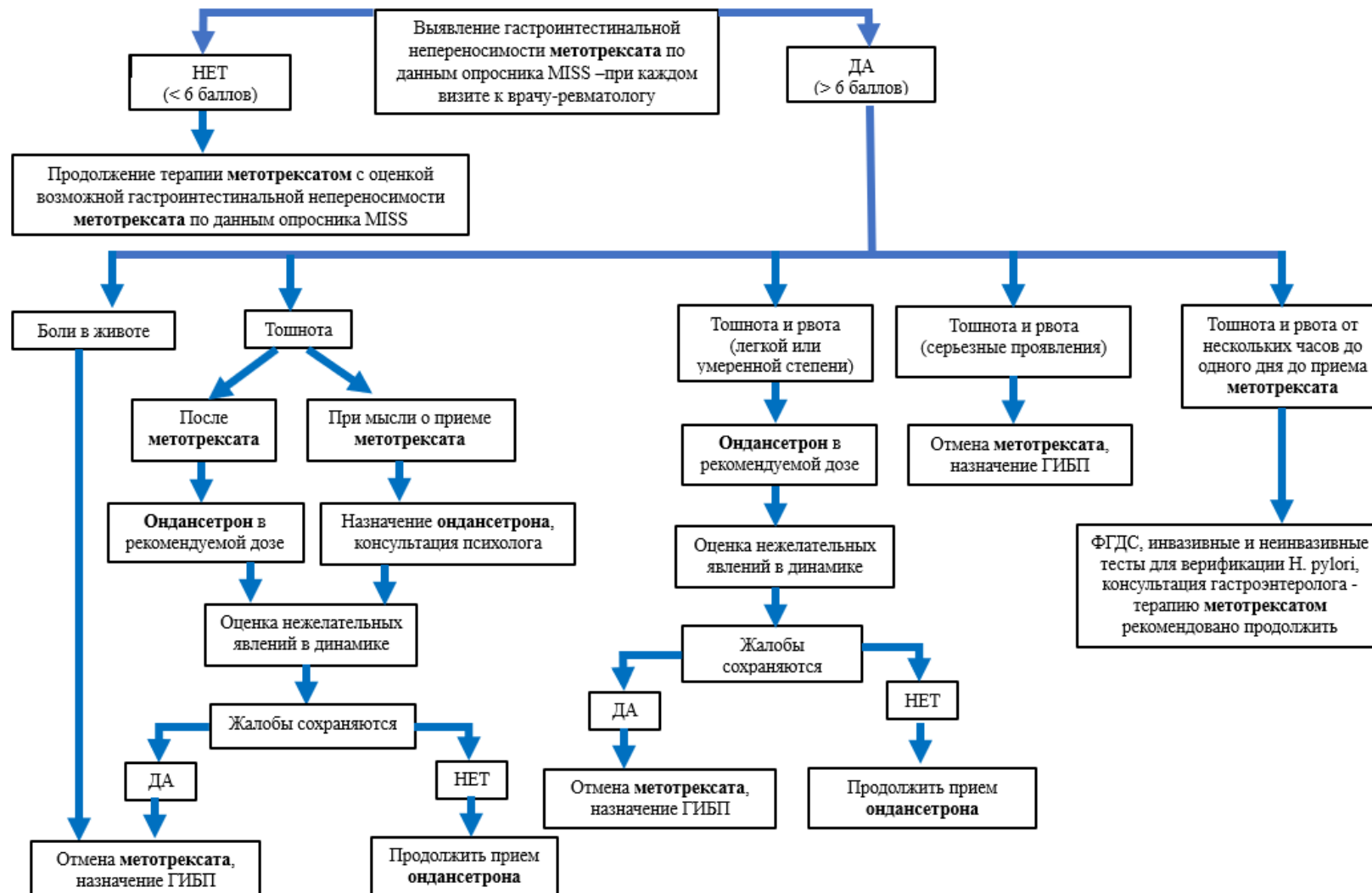


Рисунок В.1 – Практический алгоритм для врача-ревматолога