

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

Алексамян Карина Владимировна

Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии
ювенильного псориатического артрита

Специальность 14.01.08 - Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Елена Спартаковна ЖОЛОбОВА

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология ЮПсА.....	11
1.2 Этиопатогнез ЮПсА.....	13
1.3 Особенности клинической картины ЮПсА.....	16
1.4 Лабораторная и инструментальная диагностика ЮПсА.....	20
1.5 Лечение ПсА и ЮПсА.....	24
1.5.1 Этанерцепт в терапии ПсА и ЮПсА.....	25
1.5.2. Адалимумаб в терапии ПсА и ЮПсА.....	28
1.6 Заключение.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	
Глава 3. Особенности клинической картины ЮПсА.....	43
Глава 4. Эффективность и безопасность ингибитора ФНО- α этанерцепта у детей с ЮПсА.....	63
Глава 5. Эффективность и безопасность ингибитора ФНО- α адалимумаба у детей с ЮПсА.....	85
Глава 6. Сравнение эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба) у детей с ЮПсА.....	109
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACRpedi – критерии Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов

ANA – antinuclear antibody (антинуклеарный фактор - АНФ)

BIKER – Biologicsin Paediatric Rheumatology

BSA – Body Surface Area (площадь псориатических поражений)

CARRA – Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance

CHAQ – Childhood Health Assesment Quesionnare

HLA – human leukocyte antigens

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

PASI – Psoriasis area severity index (площадь и тяжесть псориатических поражений)

RANKL – TNF superfamily member 11 - член суперсемейства TNF 11

STAT – signal transducer and activator of transcription - преобразователь сигнала и активатор транскрипции

VEGF – Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

МТХ – метотрексат

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- α – фактор некроза опухоли

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ЮПсА – ювенильный псориатический артрит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Псориазический артрит (ПсА) – представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у 10-25 % больных псориазом. Заболевание может начаться в любом возрасте, как правило, у взрослых дебют псориазического артрита (ПсА) приходится на третью-четвертую декаду жизни. У детей ПсА встречается редко и считается одним из вариантов течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), который может продолжаться во взрослом состоянии и оказывать значительное негативное влияние на качество жизни пациента вплоть до инвалидизации.

Распространённость ПсА у детей крайне вариабельна, его частота в структуре ЮИА согласно классификации ILAR по данным В. J.Prakken с соавторами, (2017г) составляет 3-10%. В общей популяции США по данным Gelfand J.M.с соавторами (2005г) распространённость ПсА составляет 0,25%, а среди больных с псориазом достигает 11%. В Российской Федерации среди детского населения, по данным многоцентрового регистра Союза педиатров России (2015г), псориазический артрит составляет 0,4% в общей структуре ЮИА. По данным Севастьянова В.К., (2018г) на долю псориазического варианта среди пациентов с ЮИА в Московском регистре (2017г) приходится – 1,5%. По данным объединённого регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) псориазический вариант ЮИА зарегистрирован у 5% (Т. Veukelman и др., 2017), а по данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologics in Paediatric Rheumatology (BIKER), в структуре ЮИА псориазический вариант составляет 7,4% пациентов (G. Horneff и др., 2017). По данным детского ревматологического отделения Университетской Детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в структуре ЮИА доля ПсА составляет 6%. (Чебышева С.Н. и др. 2012г). Заболеваемость ЮИА составляет 4-8 случаев на 100000 детского населения.

Течение ЮПсА характеризуется двухфазностью дебюта заболевания: ранний возраст с преобладанием девочек и подростковый возраст с равномерным распределением мальчиков и девочек. Средний возраст дебюта заболевания 5 лет. Этиология ЮПсА до сих пор не ясна. Заболевание является мультифакториальным. Большое место уделяется совокупности генетических, иммунологических и средовых факторов.

Ранняя диагностика заболевания и раннее адекватное назначение противоревматических препаратов увеличивают возможности осуществления контроля над заболеванием, достижения ремиссии, профилактики осложнений, обеспечения наилучшего исхода болезни и благоприятного жизненного и социального прогноза. В настоящее время остаются нерешенными вопросы ранней диагностики ПсА и алгоритма подбора терапии. Ранняя диагностика затруднена в связи с возможным отсроченным кожным и суставным синдромом.

Основная цель терапии - достижение ремиссии заболевания. Лечение ПсА включает назначение базисных противоревматических препаратов (метотрексат, сульфасалазин, лефлунамид), при торпидности к стандартной терапии как минимум в течение 3-6 месяцев алгоритм лечения больных с ПсА регламентирует назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В реальной практике диагностика ПсА и своевременное назначение противоревматической терапии происходит значительно позже, что может снижать эффективность проводимой терапии и ухудшить прогноз. Актуальным остается вопрос эффективности и безопасности разных схем терапии ЮПсА. В литературе практически нет данных относительно эффективности и безопасности ГИБП в терапии ЮПсА, что затрудняет выбор биологической терапии, не разработан алгоритм использования ГИБП.

Совершенствование терапии ювенильного псориатического артрита поможет повысить эффективность терапии за счет уменьшения количества обострений основного заболевания, снижения инвалидизации, повышения качества жизни больного и интеграции его в обществе, а оценка безопасности

проводимой терапии позволит выбрать адекватный режим терапии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность этанерцепта и адалимумаба и разработать алгоритм выбора оптимальной терапии у пациентов с ювенильным псориатическим артритом.

Задачи исследования:

1. Провести анализ демографических данных, анамнеза пациентов с ЮПсА.
2. Провести анализ клинических, иммунологических и иммуногенетических особенностей пациентов с ЮПсА.
3. Определить доли пациентов с неэффективностью базисной терапии БМАРП.
4. Провести оценку эффективности и безопасности этанерцепта в терапии псориатического артрита у детей.
5. Провести оценку эффективности и безопасности адалимумаба в терапии псориатического артрита у детей.
6. Провести сравнительную характеристику эффективности и безопасности этанерцепта и адалимумаба в терапии ЮПсА

Научная новизна

Данное исследование представляет комплексную клинико-лабораторную характеристику ЮПсА. Впервые в педиатрии проведена комплексная оценка эффективности препаратов из группы ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба) как в отношении суставного синдрома, так и кожного синдрома и увеита при ЮПсА. Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов из группы ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба) с последующим определением показаний их использованию в терапии ЮПсА.

Практическая значимость

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности двух препаратов из группы ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба) у детей с псориатическим артритом. Выявлены показания к назначению того или иного препарата у детей с псориатическим артритом. Разработан алгоритм выбора ингибиторов ФНО- α (этанерцепта, адалимумаба) в терапии ЮПсА.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У 56,5% пациентов с ЮПсА выявлена необходимость усиления лечения ГИБП в связи с неэффективностью базисных БМАРП. Достоверное улучшение к 6 месяцу терапии по критериям ACRpedi удалось достичь у 94,4% пациентов, получающих этанерцепт, и 80,0% пациентов, получающих адалимумаб.
2. У детей с ЮПсА терапия **этанерцептом** признана эффективной (к 18 месяцу терапии статус неактивного заболевания в отношении артрита получен у 33,3% детей, ремиссия псориаза зафиксирована у 21,4% детей). Этанерцепт показал высокий профиль безопасности, серьезных нежелательных явлений, требующих отмены препарата, зафиксировано не было.
3. **Адалимумаб** оказался эффективным препаратом для лечения ЮПсА не только в отношении артрита, псориаза, но и увеита, несмотря на высокую долю переключений/отмены с адалимумаба на другой ГИБП, которая составила 26,7%. К 18 месяцу терапии у 40,0% детей достигнут статус неактивного заболевания, у 41,6% пациентов достигнут PASI 100. Применение адалимумаба позволило взять под контроль течение увеита. Нежелательными явлениями, требующими отмены препарата, явились повторные бактериальные инфекции в 6,7% случаев.
4. Прямой сравнительный анализ биологической терапии ЮПсА ингибиторами ФНО- α (этанерцепт и адалимумаб) не показал статистически значимого различия в эффективности двух препаратов по

отношению к артриту и псориазу. Оба препарата показали хороший профиль безопасности и могут одинаково использоваться для лечения псориазического артрита у детей. Алгоритм выбора предполагает назначать первым этанерцепт у детей с низким риском увеита и отрицательным АНФ и адалимумаб у детей с высоким риском увеита и положительным АНФ и/или увеитом.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ревматологического отделения №1 и №2 Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова. Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», в учебную программу студентов на кафедре детских болезней КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация работы

Фрагменты научно-исследовательской работы были представлены на XIII Ежегодной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2018г.), международных конгрессах EULAR 2020 (e-Congress) и PReS 2020 (e-Congress), на заседании кафедры детских болезней КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова 28.08.2020г.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, осуществляла анализ и обобщение полученных данных. Автором проведен анализ историй болезней пациентов, включенных в данное исследование, проведена оценка суставного и кожного синдромов у детей с ЮПсА, интерпретация лабораторно-инструментальных данных. Автор непосредственно принимал участие в проведении статистической и аналитической обработки полученных данных, в обсуждении и обобщении полученных результатов с последующим внедрением их практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 - Педиатрия, области исследований пунктам 1 и 6.

Публикации:

По теме научного исследования опубликовано 10 печатных работ: 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (журналы «Вопросы современной педиатрии», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Georgian medical news» индексируются в базе данных Scopus); 2 абстракта - в материалах зарубежных конгрессов (PReS 2020, EULAR 2020), 1 учебное пособие: «Псориатический артрит у детей» (2017г).

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав, посвященных изложению результатов собственных исследований. В диссертацию включены 3 клинических случая, глава с обсуждением полученных данных, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 48 рисунками. В библиографическом списке содержится 23 отечественных и 164 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ювенильного псориатического артрита

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, развивающееся примерно у трети больных псориазом, при котором у детей чаще поражаются периферические суставы, у взрослых – суставы позвоночника [1].

Заболевание может начаться в любом возрасте, как правило, у взрослых дебют ПсА приходится на третью-четвертую декаду жизни. У детей ПсА встречается относительно реже и является одним из вариантов течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [44], который нередко продолжается во взрослом состоянии и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента вплоть до инвалидизации.

Распространённость ПсА крайне вариабельна и зависит от климатогеографического региона проживания и этнической принадлежности. По данным метаанализа, частота встречаемости ПсА варьирует от 0,1 до 23,1 случая на 100 тыс. населения [2].

Наиболее полную систематизацию данных о распространённости ПсА среди больных с псориазом по результатам обзора 266 РКИ (n=976 408 пациентов с псориазом) представил коллектив авторов под руководством Alinaghi (2018). Так, общая распространённость ПсА среди больных с псориазом составила 19,7% (18,5% -20,9%), а показатель распространённости ПсА среди детей, страдающих псориазом, оказался значительно ниже и составил 3,3% (2,1% -4,9%) [147]. Заболеваемость псориазом у детей в разных странах мира также крайне вариабельна и колеблется от 0% до 3.8% [149, 150, 151, 152].

По данным Gelfand JM и др. распространённость ПсА в общей популяции в США составляет 0,25%, а среди больных с псориазом достигает до 11% [3,4]. В Германии распространённость ПсА достигает до 30,2 % среди больных с псориазом [5]. В таких странах как Турция, Китай, странах Южной

Америки, распространенность ПсА крайне низкая и составляет 0,05%, 0,07%, 0,02%, соответственно [6,7,8]. Такие переменные и, в частности, низкие показатели распространенности ПсА в разных географических зонах могут свидетельствовать о недостаточной диагностике псориатического артрита. Возможно, имеет значение разный уровень инсоляции и особенности питания.

Заболеваемость ПсА в Российской Федерации в 2011 г составила 12,3 на 100 тыс. населения [9]. Общая заболеваемость ПсА в 2013 г среди взрослого и детского населения достигала 12,4 на 100 тысяч.

Мишиной О.С. (2015) был проведен опрос 1 091 пациента с псориазом и было выявлено, что 27,9% из них имеют проблемы с суставами, однако диагноз ПсА был установлен лишь у 8% респондентов [10].

Среди детского населения, по данным многоцентрового регистра союза педиатров России, включающего 3210 пациентов, псориатический артрит составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [11]. По данным В.А. Малиевского, в Республике Башкортостан на долю псориатического артрита приходится 0,7% больных из общей структуры ЮИА. В исследование включено 443 ребенка (209 мальчиков и 234 девочки) в возрасте 0–17 лет [12].

При обзоре зарубежных данных, по данным объединенного регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) псориатический вариант ЮИА зарегистрирован у 5% [13]. В регистр включено 1192 пациента, из них 887 девочек (74%) и 305 мальчиков (26%). По данным немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию Biologicsin Paediatric Rheumatology (BIKER), в структуре ЮИА псориатический вариант составляет 7,4% пациентов [14]. В регистр включено 4026 пациента, из них 66,9% девочек и 33,1% мальчиков.

1.2 Этиопатогенез ЮПсА

Несмотря на имеющийся в настоящее время опыт и знания в области ПсА, этиология и патогенез до сих пор во многом не ясны. Факторы окружающей среды, в том числе инфекции, бактериальные, вирусные, травмы, стресс, ожирение являются лишь триггерными факторами в развитии ПсА у генетически предрасположенных людей. ПсА относится к группе мультифакториальных заболеваний и является результатом взаимодействия генетических, иммунологических и средовых факторов [1,16].

Более 40% больных с псориатическим артритом имеют семейную отягощенность по псориазу и/или псориатическому артриту у родственников первой линии родства, что свидетельствует о наследственной предрасположенности к развитию псориаза и псориатического артрита [1].

Важность наследственности в происхождении ПсА подтверждается также ассоциацией между ПсА и антигенами главного комплекса гистосовместимости – HLA (human leukocyte antigens). Первоначальные исследования HLA идентифицировали локус HLA-Cw6 как сильную детерминанту псориаза и псориатического артрита; однако исследование, опубликованное в 2016 году, показало, что данный локус в основном связан с кожным псориазом, а ассоциация тех или иных антигенов HLA могут определять различные субфенотипы псориатического артрита [16]. Например, гаплотип HLA B27:05:02 положительно связан с энтезитом, дактилитом и симметричным сакроилеитом, тогда как HLA B08:01:01– HLA C07:01:01 гаплотипы больше связаны с развитием анкилозов, деформаций суставов, асимметричным сакроилеитом и дактилитом, HLA B39 ассоциируется с сакроилеитом, HLA DR4 – с эрозивным полиартритом, сочетание HLA-B27 и B38 – с тяжелым течением заболевания [16]. При ПсА достоверно чаще, чем в популяции определяются антигены гистосовместимости I класса-HLA-B13, B16, B17, B27, B38, B39, а также II класса - DR4, DR7 [17, 148]. Ассоциация с HLA для ЮПсА не изучена.

Имеются сообщения об ассоциации локуса гена интерлейкин-23

(ИЛ23R) в хромосоме 5q31 и TNFAIP3 (TNF alpha induced protein 3) с ПсА [18,19, 20].

Предполагается, что средовые факторы запускают цитокиновый каскад у генетически предрасположенных людей. ПсА и псориаз являются Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного звена иммунитета в коже и синовии, гиперпродукция и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [159, 160, 161]. Ключевую роль в цитокиновом каскаде играют ФНО- α , ИЛ17 и ИЛ23/Th17-путь [1, 21,22].

ФНО- α участвует в ремоделировании костной ткани, способствует избыточной выработке RANKL (=TNF superfamily member 11 - член суперсемейства TNF 11), что приводит к активации остеокластов, стимулируя остеокластогенез. Источником ФНО- α являются макрофаги, Т-клетки, фибробластоподобные синовиоциты, В-клетки. [1, 23, 24]. Связывание ФНО- α с рецепторами 1 типа индуцирует воспаление и апоптоз, а связывание с рецепторами 2 типа, располагающимися на кровеносных сосудах, приводит к активации неоангиогенеза [25, 26]. ФНО- α считается первичным звеном в цитокиновом каскаде ИЛ23/ИЛ17-пути, который действует как индуктор продукции ИЛ23 дендритными клетками [27].

Ключевую роль в патогенезе ПсА играют ИЛ17А и ИЛ17F. ИЛ17А/Ф, которые обладают выраженным провоспалительным эффектом, способствуют активации фибробластоподобных синовиоцитов, хондроцитов и остеобластов, что приводит к развитию местной воспалительной реакции, активации гранулопоэза [1, 28].

Помимо ИЛ17 ведущую роль в патогенезе заболевания играет ИЛ23а, источником которого являются макрофаги, дендритные клетки. ИЛ23а способствует дифференцировке Th17 и продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, активирует остеокластогенез и резорбцию костной ткани [29].

ИЛ22, также как и ИЛ 17, активирует процессы остеокластогенеза и

резорбции костной ткани через RANKL, активирует фибробластоподобные синовиоциты; ИЛ 9 - стимулирует пролиферацию патогенных Т-клеток; ИЛ 6 – Активирует передачу сигналов STAT3 (signal transducer and activator of transcription - преобразователь сигнала и активатор транскрипции), усиливая провоспалительное производство цитокинов, ИЛ 15 – стимулирует Т-клетки и принимает участие в активации натуральных Т-киллеров, ИЛ 12 - способствует стимуляции дифференцировки Th1 через STAT4 [1, 30]

Обсуждается роль интерферона гамма в патогенезе ПсА, который принимает участие в стимуляции макрофагального фагоцитоза, активации Т-клеток и секреции RANKL, тем самым поддерживая воспалительный процесс [1].

При ПсА запускается процесс неоангиогенеза, который характеризуется избыточным образованием незрелых кровеносных сосудов в очаге воспаления. Впервые Espinoza LR и соавт. (1982г) обратили внимание на наличие сосудистых изменений в синовиальной оболочке [31, 32, 33]. При ПсА в синовиальной мембране неоангиогенез опосредуется такими ангиогенными факторами, как фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ангиопоэтины 1 и 2 (ИЛ8), матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9). Возможно, продукция ангиогенных факторов в синовии является ответом на гипоксию и повышенный уровень провоспалительных цитокинов [33]. При ПсА наблюдается одномоментная активация остеобластов, что приводит к остеопролиферации, формированию синдесмофитов, анкилозов и остеокластов, что приводит к формированию эрозий, остеолита, снижению минеральной плотности кости [34].

Этиология псориаза в настоящее время также остается не известной. Триггерами могут являться факторы окружающей среды, инфекции, бактериальные, вирусные, травмы кожи, психоэмоциональные стрессы и др. [153]. Ген PSORS1 располагается в главном комплексе гистосовместимости (HLA) на 6 хромосоме (6p21.3) и выявляется у 35-50 % пациентов, страдающих

псориазом [154].

Различают два типа псориаза: I тип псориаза связан с системой антигенов HLA, в частности с антигенами HLA B13, B17 и Cw6. По данным Busch A.L. и соавт. HLA Cw6 выявляется у 73,7 % детей с каплевидной формой псориаза, в то время как в общей популяции встречаемость HLA Cw6 среди здоровых детей составляет 7,4 %. [155, 156].

Также выявлена связь между псориазом и другими антигенами HLA такими как A1, A19, A26, A32, B16, B27, B37, B35, Bw67, Bw17, Bw35, Bw37; Cw7 и 8, DR6 и 7 [157]. Дебют псориаза I типа чаще возникает в молодом возрасте (12-25 лет), в то время как дебют псориаза II типа приходится на возраст старше 40 лет [158].

1.3 Особенности клинической картины ЮПсА.

ПсА может дебютировать в любом возрасте. Согласно литературным данным, дебют заболевания ЮПсА характеризуется двумя пиками заболеваемости - в раннем детском возрасте и подростковом возрасте, средний возраст начала заболевания составляет 5 лет. Среди детей с дебютом ПсА в раннем возрасте преобладают девочки, в клинической картине чаще регистрируются дактилит и полиартикулярное начало заболевания, ANA-позитивность, и реже в дебюте выявляется псориатическое поражение кожи и ногтей. И, напротив, в старшей группе чаще отмечается олигоартикулярное асимметричное поражение суставов в дебюте заболевания, энтезит-ассоциированный артрит, поражение позвоночника преимущественно в виде сакроилеита, кожный синдром часто предшествует или развивается одновременно с суставным [37, 38, 73]. В структуре ЮПсА преобладают девочки [35, 36].

Четкой хронологической зависимости между дебютом артрита и псориаза при ПсА отсутствует. У большинства (70-75%) пациентов поражение кожи предшествует развитию артрита, у 15-20% – одновременно с ним и у 15–20% – опережает первые клинические проявления псориаза [39, 40, 41, 42].

В детском возрасте в 50% случаев артрит предшествует проявления псориаза. ЮПсА чаще дебютирует как олигоартрит, однако у 40–80% детей отмечается трансформация суставного синдрома в течение заболевания до полиартрита [43, 66].

Для диагностики ЮПсА в педиатрической практике используются критерии Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). 2001г и Ванкуверские критерии, 1989г. Согласно критериям ILAR (2001 г.), ЮПсА – это артрит в сочетании с псориазом или артрит в сочетании с 2 критериями включения при соблюдении критериев исключения [44].

Критерии включения: 1) дактилит; 2) поражение ногтей по типу синдрома «наперстка» или онихолизис; 3) псориаз у родственников 1-й степени родства. Критерии исключения: 1) артрит HLA-B27 позитивный у мужского пола старше 6 лет, анкилозирующий спондилит, энтезит-ассоциированный артрит, сакроилеит в сочетании с ВЗК, реактивный артрит, в том числе синдром Рейтера, острый передний увеит или наличие одного из перечисленных состояний у родственников 1-й степени родства; 2) позитивность по ревматоидному фактору (РФ); 3) наличие системного варианта ЮИА; 4) артрит, отвечающий критериям двух и более вариантов ЮИА [44].

Согласно Ванкуверским критериям, определенный ЮПсА – артрит в сочетании с типичной псориатической сыпью или, при отсутствии кожной псориатической сыпи, артрит в сочетании с 3-мя из 4-х малых критериев: 1) дактилит; 2) изменения ногтей по типу синдрома «наперстка»; 3) псориазоподобная сыпь; 4) псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства. Вероятный ЮПсА – артрит без псориаза в сочетании с 2-мя «малыми» критериями, описанными выше [45].

В практике врача педиатра-ревматолога чаще используются Ванкуверские критерии, так как они позволяют поставить диагноз ЮПсА при отсутствии явной псориатической сыпи, основываясь на отягощенность

наследственности по псориазу; нет критериев исключения.

Согласно классификации Moll J.M.H., Wright V., 1973г, выделяют пять форм ПсА: 1) ассиметричный моно-, олигоартрит, который встречается до 70-75% больных с ПсА; 2) симметричный ревматоидоподобный полиартрит: наблюдается у 15–20% пациентов с ПсА; 3) артрит дистальных межфаланговых суставов - наблюдается у 5% больных ПсА; 4) псориатический спондилит, чаще сочетается с периферическим артритом, редко (до 5%) наблюдают изолированный спондилит; 5) мутилирующий артрит: встречается у 5% больных, характеризуется остеолизом, с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», подвывихов пальцев конечностей [45,46]. Формы ПсА нестабильны и могут трансформироваться одна в другую.

Согласно данным Lindqvist U. и соавт. в дебюте заболевания 44% пациента имеют моно-, олигоартрит, 47% – полиартрит, 1,5% – артрит дистальных межфаланговых суставов, 5% – спондилит. Через 2 года примерно у половины пациентов имеет место полиартрит, у другой половины – моно-, олигоартрит [67].

Таким образом, основными клиническими проявлениями являются: периферический артрит, дактилит, энтезит и спондилит.

Периферический артрит проявляется болью, припухлостью и ограничением функции суставов. Относительно чаще проявляется в виде ассиметричного олигоартрита. Характерным проявлением ПсА является аксиальный или осевой артрит - одномоментное воспаление трех суставов одного пальца, а также поражение суставов исключения для РА - I плюснефаланговых суставов и I запястно-пястных суставов кистей.

Дактилит является прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития эрозий суставных поверхностей и потери функции сустава. [48, 49, 50, 51]

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости, выявляется у 50–60% пациентов. Энтезит часто является доклиническим

проявлением ПсА или первым симптомом заболевания [52]. Поражение ногтей при ПсА рассматривается как форма энтезита [53, 54].

Псориатический спондилит – преимущественное поражение позвоночника, поражаться может любой отдел позвоночника, чаще сочетается с периферическим артритом.

К другим поражениям аксиального скелета при ПсА относят сакроилеит, спондилоартрит, часто асимметричный. Для ПсА характерно медленное рентгенографическое прогрессирование сакроилеита, при длительном течении ПсА полный анкилоз КПС наблюдается у 6% больных. [54, 55, 57].

Другим основным проявлением ЮПсА является кожный псориаз. Клинические формы псориаза у детей могут представлены следующим образом: *бляшечный* – один из распространенных типов, встречается практически у 70% пациентов [163], что существенно меньше, чем у взрослых, у которых доля бляшечного псориаза составляет около 90% [162, 164]. Бляшечный псориаз характеризуется мономорфными эритематозными бляшками, покрытыми слюдяными пластинчатыми чешуйками [163, 164]. Наиболее частая локализация: волосистая часть головы, лоб, лицо, заушная область, околопупочная область, ягодицы и область ношения подгузников. [164]. Псориаз волосистой части головы – встречается у 79% педиатрических пациентов [165]. Характеризуется наличием толстых плотно прилегающих белых чешуек, которые напоминают опоясывающий лишай, могут привести к временной потере волос, но не оставляя шрамов [166]. Псориазом волосистой части головы чаще страдают девочки. [167].

Псориаз ногтей – псориатическое поражение ногтевых пластин, встречается у 20-50% детей, чаще страдают мальчики [164]. Проявляется точечными («наперстковидными») углублениями, а также явлениями дисхромии, онихолизиса, онихомадезиса, подногтевого гиперкератоза, дистрофии. Данные проявления могут быть предвестниками развития ПсА. [164, 168].

Каплевидный псориаз – наблюдается у 15-30% детей с псориазом [164,

167, 169]. Характеризуется локализованными, красновато-лососевыми, круглыми или овальными мелкими бляшками (менее 1 см в диаметре), с гиперкератозом. Обычно процесс носит симметричный характер. Туловище, живот и спина являются наиболее частыми участками поражения. [162, 163].

Обратный или инверсный псориаз – его особенностью является преимущественная локализация на сгибательных поверхностях конечностей, часто поражаются подмышечные впадины и паховые складки. Характеризуется эритематозными мацерированными толстыми бляшками, обычно без чешуек. [163]

Эритродермия - характеризуется обширным поражением площади поверхности тела (более 90%) с генерализованной эритемой, отёчностью и зудом. Эритродермия может сопровождаться лихорадкой, ознобом, признаками интоксикации [164, 162, 163].

1.4 Лабораторная и инструментальная диагностика ЮПсА

При ПсА отсутствуют специфические лабораторные тесты. Они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса [58]. У 40-60% больных маркеры воспаления (СОЭ и СРБ) остаются в пределах референсных значений [175, 176]. Ускоренная СОЭ косвенно может указывать на неблагоприятное течение заболевания, повышенный уровень СРБ – на риск деструкции суставов. В целом данные маркеры свидетельствуют об активности патологического процесса [175].

Ревматоидный фактор (РФ) при ПсА в диагностически значимом титре, как правило, отсутствует, и может выявляться у 12-15% больных [175,176, 177]. У детей серопозитивность по РФ является одним из критериев исключения ЮПсА. [44].

Антитела к циклическому цитруллин содержащему пептиду (АЦЦП) (Anti-citrullinated protein antibodies (АСРА)) и антиядерные антитела

(antinuclear antibodies (ANA)=антинуклеарный фактор (АНФ)) по разным литературным источникам могут выявляться у 5% и 7–77% пациентов с ПсА, соответственно [177, 178, 179, 180]. Среди педиатрических больных встречаемость АНФ-позитивности в общей группе ЮИА составляет в среднем 40,8% [182]

В исследовании Silvy F. и соавт. (2015г.), были протестированы сыворотки крови 232 пациентов с ПсА на определение уровня АНФ в разных титрах с последующим сравнением полученных результатов с контрольной группой здоровых лиц (n=91) [177].

Авторы пришли к выводу, что у более половины пациентов с ПсА и менее четверти здоровых лиц имеют положительный титр антител АНФ в сыворотке крови в разведении 1:160 [177]. Их данные согласуются с результатами Sonnischen, полученными еще в 1996 году [181].

Так, до начала назначения каких-либо биологических препаратов у 132 из 232 (57%) пациентов с ПсА и 28 из 70 (40%) здоровых лиц из контрольной группы в сыворотке крови были выявлены положительные титры АНФ в разведении 1:100 ($p < 0,02$). У 63 пациентов с ПсА проводилось дальнейшее разведение сыворотки в титре 1:160 и выяснилось, что у 33 из 63 (52%) пациентов с ПсА и 21 из 91 (23%) здорового контроля были положительные титры АНФ 1: 160 ($p < 0,001$) [177].

Частота АНФ-позитивности оказалась выше у женщин, чем у мужчин, как в группе больных с ПсА, так и в контрольной группе здоровых лиц. Так, в разведении 1:100 АНФ-позитивность среди женщин составила 62%, среди мужчин - 45%, в разведении 1:160 – 57% и 47%, соответственно [177].

Из 232 пациентов только 3 (0,5%) пациента имели положительный титр антител против SSA/Ro. РФ был обнаружен у 34 (15%) пациентов, АЦЦП у 4 (1,7%) пациентов [177].

Для инструментальной диагностики ПсА используются рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) или сцинтиграфия скелета.

Рентгенография является стандартным методом визуализации для оценки прогрессирования суставного синдрома.

Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, выявление крупных эксцентрических эрозий, остеолит – деформация по типу «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем») и костные пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний или односторонний сакроилеит, паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты [59, 60].

В начале течения заболевания при ЮПсА может наблюдаться околосоуставной остеопороз, однако в отличие от ЮИА, он чаще носит временный характер и в дальнейшем может исчезнуть, даже в случаях наличия костных эрозий. Генерализованный остеопороз отмечается при мутилирующем артрите [35,42, 60, 62].

Периостит – частое проявление ПсА и является реакцией на деструкцию костной ткани, наблюдается, преимущественно, вокруг эрозий костей в области диафизов и эпифизов фаланг [35, 42, 60].

При прогрессировании деструкции костный край может заостриться и по форме напоминает заточенный карандаш. В таких случаях деформация второй сочлененной поверхности характеризуется блюдцеобразной вогнутостью, формируется рентгенологическая картина, известная под названием «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем» [61, 62].

При мутилирующем артрите развивается остеолит и резорбция суставных частей пястных, плюсневых костей, фаланг пальцев, бугорка дистальной фаланги, нередко диафизов костей предплечья. Иногда изменения развиваются довольно быстро, приводя к анкилозу суставов уже в течение первого года болезни. В большинстве случаев анкилозы носят ярко выраженный асимметричный характер [61, 62].

Высокоразрешающее ультразвуковое исследование является чувствительным неинвазивным методом исследования суставов при ПсА,

который позволяет выявить изменения в суставах на ранних стадиях заболевания и в динамике для оценки ответа на проводимую терапию [63, 64, 65]. Имеются данные, что УЗ-диагностика позволяет выявить энтезиты при отсутствии клинических признаков поражения суставов у больных с псориазом [68].

Характерными эхографическими изменениями при ПсА являются утолщение синовиальной оболочки с изменением доплеровского сигнала, утолщение сухожильной оболочки с изменением доплеровского сигнала, наличие эрозии костей, усиление эхо-сигналов от энтезисов, наличие эрозий в зоне прикрепления сухожилия [69, 70, 71].

Помимо рентгенографии и УЗИ для диагностики, динамического контроля поражения суставов при ПсА используется магнитно-резонансная томография. МРТ позволяет на ранних стадиях заболевания диагностировать изменения в периферических суставах (артрит, синовит), в сухожильных оболочках (теносиновит, тендовагинит) и энтезисах (энтезит, энтезопатия). Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяет оценить воспалительные признаки в крестцово-подвздошных суставах (сакроилеит) и позвоночнике (спондилит), являясь основным методом диагностики [72]. Наличие многоочагового отека костного мозга в сочетании с внесуставным усилением МР-сигнала должно настораживать врача в пользу ЮПсА [174]. Однако в таком случае необходимо проведение дифференциального диагноза ЮПсА и хроническим мультифокальным остеомиелитом.

Компьютерная томография (КТ) является более информативным методом по сравнению с рентгенографией [74]. Радиоизотопная сцинтиграфия позволяет на ранних стадиях заболевания выявить доклинические проявления во всех областях скелета, применяется также в целях дифференциального диагноза с мультифокальным хроническим остеомиелитом [75, 76].

Таким образом, многообразие и неоднородность клинических проявлений ПсА у детей разного возраста порождает трудности в своевременной постановке правильного диагноза [77].

Исследования последнего десятилетия доказали, что ранняя диагностика ПсА является крайне важным шагом к его эффективному лечению [78, 79, 80]. Так, исследования Tillet W. и соавт. и Haroon M. и соавт. выявили, что длительность симптомов перед постановкой диагноза более 1 года в одном случае и более 6 месяцев – в другом была предиктором худшего прогноза в течение последующих 10 лет [81, 82].

1.5 Лечение ПсА и ЮПсА

В лечении ЮПсА используются классические синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП). «Золотым стандартом» терапии ЮПсА является метотрексат (МТХ), который представляет собой системный иммунодепрессант, обладающий в том числе противовоспалительным свойством, ингибирует образование воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ6 и ИЛ8. Эффективность терапии МТХ варьирует в диапазоне 40-80%. [83, 84, 85, 86].

В отношении ПсА некоторая эффективность была доказана для сульфасалазина, лефлуномида и циклоспорина [86]. Тем не менее, клинические испытания зачастую включали малое количество пациентов, в них не было групп сравнения, использовались разные классификационные и целевые критерии. Эффективность лефлуномида в отношении ПсА была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [87]. Сульфасалазин подвергался клиническим испытаниям в нескольких исследованиях, включая крупное плацебо-контролируемое исследование в 1996 году, однако в большинстве отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях не доказал своей эффективности [88].

Новый век в лечении всех ревматических заболеваний, в том числе ЮПсА, начался с внедрения в клиническую практику высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с 90-х гг XX-го столетия. Лечение ГИБП предполагает непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины. Использование этих препаратов при ЮПсА дает

возможность достичь полной фармакологической или даже нефармакологической клинико-лабораторной ремиссии со стороны как суставного, так и кожного синдромов [89].

ГИБП представляют собой моноклональные антитела [90, 91, 92, 93, 94]. Эффективность блокаторов ФНО- α (англ. Tumor necrosis factor-alpha) была доказана в большом количестве клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с классическими БМАРП [95].

1.5.1 Этанерцепт в терапии ПсА и ЮПсА

Для лечения ЮИА этанерцепт используется в ревматологической практике с 1999 года в странах Европы [96]. В России препарат зарегистрирован в 2009 году для лечения ЮИА у детей с 4-х летнего возраста, с 2012 года - с 2-х лет [97]. Этанерцепт представляет собой растворимый комплекс рецептор TNF α +человеческий IgG1 [98]. Таргетное действие препарата в отношении TNFR2 позволяет сохранить важное проапоптотическое действие TNF α через TNFR1, которое непрерывно защищает организм от потенциального запуска опухолевого роста [99]. Maggi L. и соавт. сообщают о способности этанерцепта направлять иммунный ответ в сторону толерантности и активировать действие T-reg [100].

Несмотря на то, что в последние годы появилось много новых данных по лечению ПсА у взрослых, в детской практике исследования проводятся с гораздо меньшей интенсивностью [101]. Фундаментальным исследованием эффективности этанерцепта при ЮПсА является многоцентровое, открытое, проспективное двухлетнее исследование IIIb фазы CLIPPER (Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis), проведённое Horneff G., Constantin T. и соавт. [102, 103]. В исследование было включено 127 пациентов с ЮИА в возрасте 12-17 лет, из них 29 пациентов с ЮПсА. Все пациенты в группе получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/1 раз в нед. (макс. 50 мг) в комбинации с одним из БМАРП (метотрексат (n=23), сульфасалазин (n=4)), глюкокортикостероидами per os

(n=1) или НПВП per os (n=16). В целом в группе ЮИА ответ на лечение этанерцептом в целом в конце 12 недели составил по ACR 30/50/70/90/100 85.8%, 78.0%, 59.1%, 28.3% и 22.0%, соответственно [102]. На 96 неделе по ACR30 составил 82.8%, по ACR 90 - 58.6% и по ACR100 - 48.3%, соответственно [103]. При лечении этанерцептом состояние кожных покровов также улучшилось: изначально в группе площадь поверхности тела (ППТ), поражённая псориазом, составляла 10,4%, на конец 12 недели – 2,9%, к концу исследования на 96 неделе – 1,1%. Ограничениями исследования являлось то, что эффективность и безопасность применения этанерцепта не изучались у детей младше 12 лет, а как известно, фенотипы ЮПсА с ранним (до 5-6 лет) и поздним (с 12 лет) дебютом имеют ряд существенных различий [103]. Повлиять на результаты исследования могло также использование различных БМАРП в качестве базисной терапии. В опубликованном в 2014 году Windshall D. и соавт. анализе немецкого регистра BIKER, включающего 127 пациентов с олигоартритом, энтезит-ассоциированным артритом и псориатическим артритом, была также показана эффективность применения этанерцепта, что согласовывалось с результатами первого этапа исследования CLIPPER [104].

По данным мультицентрового исследования, в которое было включено 179 пациентов с ювенильным артритом, получающих терапию этанерцептом, более высокий результат был получен у детей с псориатическим артритом (n=10) и энтезит-ассоциированным артритом. Среди больных с ЮПсА ACRpedi 30 был достигнут у 90% детей, среди пациентов с энтезит-ассоциированным артритом - у 83% детей [105].

Безопасность препарата доказана в нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии этанерцептом среди детей с ювенильным артритом варьирует от 0 до 0,04 нежелательных событий/пациентов/лет [106, 107].

Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением на фоне

лечения этанерцептом является аллергическая реакция в месте инъекции. Редко (до 0,139 пациентов/лет) регистрируются нейropsychические проявления в виде головной боли, агрессивности, гипервозбудимости [108]. Случаев развития демиелинизирующих заболеваний на фоне терапии этанерцептом не описано.

Этанерцепт показал высокий профиль безопасности в отношении туберкулеза [109, 110]. Так, в крупном мета-анализе Minozzi S. и соавт., включающем 71 РКИ, проведена сравнительная оценка безопасности различных ГИБП (инфликсимаб (n = 16), адалимумаб (n = 22), голимумаб (n = 11), цертолизумаб пегол (n=7), этанерцепт (n = 15)) в терапии РА (n = 46), ПсА (n = 9) и АС (n = 16) у взрослых. Была показана значительно меньшая заболеваемость туберкулёзом в группе пациентов, получавших этанерцепт, нежели в группах пациентов при лечении другими ГИБП [109].

1.5.2 Адалимумаб в терапии ПсА и ЮПсА

Адалимумаб - полностью человеческие антитела к ФНО- α [97]. На молекулярном уровне адалимумаб представляет собой антитело к ФНО- α , состоящее из вариабельного Fab-фрагмента и константного Fc-фрагмента человеческого IgG1 [111]. Адалимумаб обладает большей аффинностью к растворимой форме sTNF α (soluble TNF α), являющейся одним из основных провоспалительных цитокинов. В отличие от этанерцепта, адалимумаб не обладает активностью в отношении LT α (Lymphotoxin-alpha – лимфотоксин-альфа; старое название – TNF β) [112], Отсутствие таргетного воздействия адалимумаба на LT α может объяснять тот факт, что при применении адалимумаба требуется больше времени для купирования суставного синдрома, по сравнению с этанерцептом. [113]

Исследование de Groot M. и соавт. показало, что в течение нескольких недель после начала применения адалимумаба у пациентов с ПсА заметно уменьшалась инфильтрация дермы CD161+-Т-лимфоцитами и нейтрофилами [114].

В России адалимумаб зарегистрирован для лечения ЮИА с 2 лет, с 2017 года - для лечения псориаза у детей с 4 лет. Работ по оценке эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей непосредственно с ЮПсА практически нет. Однако, препарат показал высокий профиль эффективности и безопасности у взрослых пациентов с ПсА, у детей - с суставным вариантом ЮИА, энтезит-ассоциированным артритом и артритом в сочетании с ревматоидным поражением глаз [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 129].

Landewe R. и соавт. сообщают, что адалимумаб значительно замедляет прогрессирование поражения суставов, подтверждённое с помощью методов визуализации, независимо от того, был ли достигнут контроль клинических проявлений суставного синдрома или нет [128].

Адалимумаб обладает высокой эффективностью не только в отношении суставного синдрома при ПсА, но и проявлений псориаза: псориазического поражения кожи и псориаза ногтей [123, 124, 125, 126, 127].

В исследовании Menting S. и соавт. у 49 % пациентов с вульгарным псориазом, получающих лечение адалимумабом, наблюдалось образование нейтрализующих антител к адалимумабу, причём в 90% случаев их образование начиналось в период до 24 недели от начала лечения [133]. Исследователи, таким образом, пришли к выводу, что если у пациента антитела к адалимумабу не наблюдаются на 24 неделе лечения, то появление их в процессе дальнейшего лечения маловероятно [133]. Присутствие нейтрализующих антител находилось в прочной корреляции от используемой концентрации адалимумаба и в значительной степени негативно влияло на результаты лечения [133]. В систематическом обзоре Balsa A. и соавт., где оценивался уровень нейтрализующих антител у пациентов с ПсА при лечении разными ГИБП, адалимумаб находился на вершине «антирейтинга»: в разных статьях образование нейтрализующих антител составляло 0–55%, в то время как против этанерцепта, замыкающего этот список, лишь в 0–7% случаев [134]. Особенности образования нейтрализующих антител при использовании различных ГИБП могут вполне убедительно объяснить результаты продолжительного исследования Iannone F. и соавт., в котором проводилась оценка применения этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба у пациентов с ПсА (n=420) [135]. Так, через 4 года от начала исследования период максимально эффективного применения того или иного препарата («выживаемость» препарата у пациента), была значительно выше для этанерцепта (58,9%), чем для адалимумаба (43,9%) или инфликсимаба (44,0%) [135].

Эти знания крайне важны для понимания уместности комбинированной терапии ГИБП и БМАРП. Если в отношении ревматоидного артрита эффективность комбинированного лечения была подтверждена неоднократно во многих крупных исследованиях и обозначена в рекомендациях ACR [136] и EULAR [137], то для ПсА такого синергетического действия ГИБП не наблюдалось [138, 139, 140, 141, 142]. Единственным преимуществом комбинированной терапии может являться то, что метотрексат подавляет

выработку нейтрализующих антител против адалимумаба[6], увеличивая период максимально эффективного применения адалимумаба и время до переключения лечения на новый ГИБП, однако в последние годы и этот аргумент стал подвергаться сомнению[140]. Landewe R. соавторами было показано, что применение метотрексата не повышало эффективность адалимумаба в отношении замедления прогрессирования поражения суставов, подтверждённого с помощью методов визуализации [143]. Стоит, однако, подчеркнуть, что имеющиеся на данный момент исследования у детей с ЮИА подтверждают более оптимистичный прогноз применения комбинированной терапии. Так, в исследовании Imagava T. и соавт., у детей (n=20; 4-17 лет, медиана возраста 13 лет), получающих комбинированную терапию, концентрация в крови адалимумаба на всех сроках лечения была значительно выше, чем в группах монотерапии (n=5) [144]. В исследовании Kingsbury D. и соавт., включающем 32 пациента с полиартикулярным вариантом ЮИА более младшей возрастной группы (от 2 до 4 лет) также сообщалось о более высокой концентрации адалимумаба в крови у детей в группе комбинированной терапии [145].

В отношении увеита, адалимумаб, как и голимумаб, цертолизумаб пэгол, проявляет значительную эффективность [146]. Этанерцепт же, в свою очередь, имеет меньшую эффективность в отношении как профилактики обострений ревматоидного увеита, так и впервые зарегистрированного случая увеита во время лечения ГИБП [131].

Систематизацией данных о профиле безопасности длительного применения адалимумаба (медиана 1,1-2,9 лет) у детей с ювенильным идиопатическом артритом, энтезит-ассоциированным артритом, псориазом и болезнью Крона занялись Horneff G. и соавт. [130]. Анализу подверглось 7 крупных рандомизированных открытых клинических исследований на период с 2002 по 2015 год, в которые в целом было включено 577 детей [130]. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии адалимумабом были инфекции с наибольшей частотой в группах РА и болезни Крона. Однако частота

инфекций, ассоциированных с адалимумабом, не превышала встречаемости тяжелых инфекционных осложнений в общей популяции детей в возрасте от 0 до 14 лет (1% в год) [130, 131]. Общий уровень злокачественных новообразований у пациентов, получавших адалимумаб, был таким же, как ожидалось для населения в целом. Заболеваемость немеланомным раком кожи была выше в группах ПсА, псориаза и болезни Крона. Показатели смертности были ниже или эквивалентны ожидаемым в общей популяции. Наиболее частым НЯ при ПсА у взрослых явилась инфекция мочевой системы (0.4/100 пациентов/лет) [130].

В исследовании Burgos-Vargas R. и соавт. (2015г) сообщается о кожном васкулите как об одном из побочных эффектов адалимумаба [116].

Для адалимумаба, по данным промежуточного анализа регистра ВIKER (n=552), частота встречаемости серьезных побочных эффектов и побочных эффектов в целом в группе пациентов с ЮИА, получающих комбинированную терапию адалимумабом и НПВП/БМАРП/глюкокортикоидами, составила 4,9 и 64,5 событий /100 пациенто-лет, соответственно [132]. По данным регистра STRIVE (n=543), у детей с ЮИА, получающих терапию адалимумабом и метотрексатом, эти показатели составили 7,5 и 43,7 событий/100 пациенто-лет, соответственно [130].

При неэффективности стандартной противоревматической терапии препаратами базисными БМАРП 1 линии у взрослых для лечения ПсА одобрены ряд ГИБП, такие как ингибиторы ФНО- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб пегол), антагонисты интерлейкинов (устекинумаб (анти-ИЛ-12/23 антитела), секукинумаб (анти-ИЛ-17А антитела) и иксекизумаб (анти-ИЛ-12/23 антитела), клазакизумаб (анти-ИЛ-6 антитела)); их называют также биологическими БМАРП (бМАРП) [183, 185]. Помимо вышеперечисленных препаратов в терапии ПсА у взрослых разрешены селективный иммунодепрессант абатацепт (ингибитор CD80/86), так называемые малые молекулы - таргетные синтетические БМАРП (тсБМАРП): пероральный ингибитор фосфодиэстеразы – апремиласт,

пероральный ингибитор янус-киназы – тофацитиниб [183, 184, 185]. Новые препараты: антагонисты IL-23 (гуселкумаб и ризанкизумаб) в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний у больных с ПсА (фаза 3).

В детской ревматологической практике для лечения ЮПсА могут использоваться адалимумаб, этанерцепт и устекинумаб. Адалимумаб разрешен для лечения ЮИА с 2 лет, для лечения псориаза с 4 лет, для ПсА с 18 лет, для энтезит-ассоциированного ЮИА – с 6 лет. Этанерцепт при ЮИА разрешен – с 2 лет, при псориазе с 6 лет, при ПсА с 12 лет, при энтезит-ассоциированного ЮИА – с 12 лет [97]. Устекинумаб разрешен для лечения псориаза с 6 лет [186, 187], при псориатическом артрите возможно применение с 12 лет. Секукинумаб в настоящее время находится на стадии клинического испытания у детей с ЮПсА и энтезит-ассоциированным ЮИА.

1.6 Заключение

Таким образом, клиническая картина ЮПсА крайне вариабельна. Специфических лабораторных и инструментальных методов диагностики для ЮПсА нет. Стартовыми препаратами в терапии ЮПсА являются базисные БМАРП. «Золотым стандартом» терапии ПсА и ЮПсА является метотрексат. При неэффективности базисных БМАРП назначаются препараты 2 линии – ГИБП (бБМАРП). Врачи-ревматологи взрослой сети обладают широким арсеналом ГИБП для лечения ПсА, в то время как в детской практике выбор ГИБП для лечения ЮПсА крайне ограничен.

В литературе практически нет данных относительно сравнительной эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α в терапии ЮПсА, что затрудняет выбор биологической терапии у детей с ПсА.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Объем исследования

Диссертационная работа выполнена на базе Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова. Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии, член-корреспондент РАН – Алексеева Екатерина Иосифовна) в период с 2016 по 2020 год.

Исследование открытое моноцентровое проспективное нерандомизированное наблюдательное клиническое, в которое включены 69 детей с псориатическим артритом в возрасте от 4 месяцев до 15 лет (проанализировано 34 клинических случая применения ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба)). Назначение препаратов проводилась после установления факта неэффективности предшествующей противоревматической терапии.

Анализ клинико-демографических данных проведен у 69 детей: ретроспективно – у 10 ребенка, проспективно – у 59 детей.

Анализ эффективности и безопасности противоревматической терапии был проведен у 34 детей (18 детей на этанерцепте, 16 детей – на адалимумабе).

Дети, получающие ингибиторы ФНО- α , были разделены на 2 группы:

1. Группа детей, получающих терапию этанерцептом в сочетании с метотрексатом +/- топическая терапия по поводу псориаза – 18 детей
2. Группа детей, получающих терапию адалимумабом в сочетании с метотрексатом +/- топическая терапия по поводу псориаза – 16 детей.

Диагноз ювенильного псориатического артрита устанавливался на основании Ванкуверских критериев (1989г), согласно которым:

- *определенный ЮПсА* – артрит в сочетании с типичной псориатической сыпью или, при отсутствии кожной псориатической сыпи, артрит в сочетании с 3-мя из 4-х малых критериев:
 1. дактилит;
 2. изменения ногтей по типу синдрома «наперстка»;
 3. псориазоподобная сыпь;
 4. псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства.
- *Вероятный ЮПсА* – артрит без псориаза в сочетании с 2-мя «малыми» критериями, описанными выше.

Критерии включения в исследование:

- Дети до 18 лет с диагнозом ювенильного псориатического артрита, установленного в соответствии с Ванкуверскими критериями;
- Возраст старше 2 лет для назначения ингибиторов ФНО- α

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. другие формы ювенильных артритов
2. Наличие признаков тяжелых инфекционных заболеваний (пневмония, туберкулез)
3. Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.
4. Социальные причины, которые могут препятствовать назначению/продолжению терапии.

2.2 Клинические и инструментальные методы обследования пациентов, страдающих ЮПсА

Всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование до инициации ГИБП и в динамике на фоне терапии ГИБП:

1. Сбор анамнеза жизни и болезни:

- Уточнение фармакологического анамнеза: наличие/отсутствие медикаментозной аллергии;
- Уточнение наличие/отсутствие отягощенности наследственности по псориазу и/или другим ревматологическим заболеваниям
- Выяснение возраста начала заболевания, особенной клинической картины, длительности заболевания, наличие сопутствующей терапии;
- Оценка эффективности терапии.

2. Физикальный осмотр пациента с оценкой суставного и кожного синдромов.

3. Лабораторные методы исследования:

- клинический и биохимический анализы крови (база - лаборатория клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова и лаборатория УДКБ);
- иммунологическое и иммуногенетическое исследования крови:, включающее определение уровня ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ), С-реактивного белка (СРБ), HLA I и II классов гистосовместимости (база - межклиническая иммунологическая лаборатория ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова);

4. Инструментальные методы обследования:

- Рентгенография органов грудной клетки и суставов (база - отделение лучевой диагностики УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова);

- магнитно-резонансная томография суставов (база - отделение лучевой диагностики УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова);
- компьютерная томография органов грудной клетки перед назначением генно-инженерной биологической терапии (исключение тубинфицирования) (база - отделение лучевой диагностики УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова);
- эхографическое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, суставов (база - отделение ультразвуковой диагностики УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова).

5. Постановка пробы Манту и/или диаскинтеста

6. Консультация фтизиатра

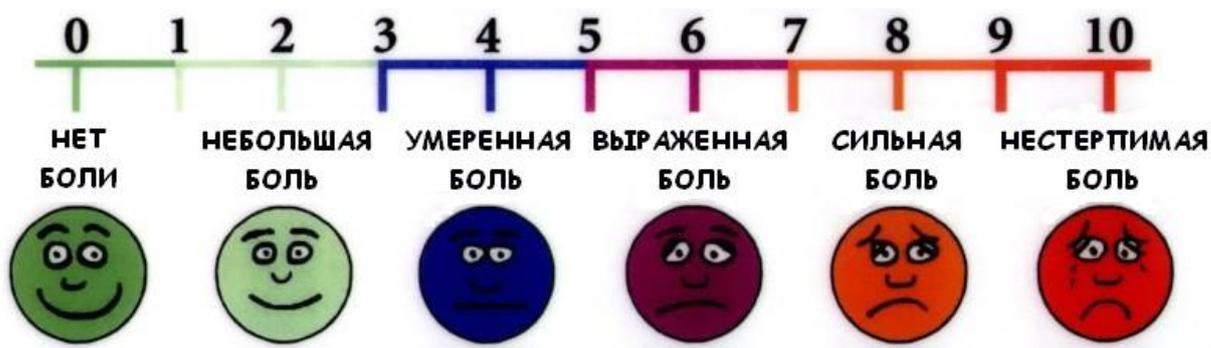
7. Консультация офтальмолога на момент ревматоидного увеита.

8. Консультация дерматолога на момент псориаза

Оценки эффективности проводимой терапии ингибиторами ФНО- α проводилась с помощью критериев ACRpedi, что включает:

1. Количество активных суставов;
2. Количество суставов с ограничением функции;
3. СОЭ и/или СРБ;
4. ВАШ (Визуально-аналоговая шкала) врача - общая оценка активности болезни по мнению врача (0-100 мм);
5. ВАШ пациента - оценка общего состояния здоровья ребенка по мнению пациента или его родителя (0-100 мм) (рисунок 2.1);
6. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

7. Рисунок 2.1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)



Степень активности заболевания определялась по значениям СОЭ и СРБ:

- 0 степень – СОЭ до 12 мм/ч, СРБ - до 0,8 мг/дл
- I степень – СОЭ 13-20 мм/ч, СРБ - 0,8-1,9 мг/дл
- II степень – СОЭ 21-39 мм/ч, СРБ - 2,0-2,9 мг/дл

Оценка функциональной способности проводилась с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов – СНАQ. Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – «0», максимальное – «3».

Классификация СНАQ согласно Dempster и соавт., 2001г.:

- отсутствие ФН (среднее значение СНАQ 0),
- минимальные ФН (mild) (среднее знач. СНАQ 0,13),
- умеренные ФН (moderate) (среднее значение СНАQ 1,75),
- тяжелые ФН (severe) (СНАQ >1,5).

Основным критерием эффективности терапии считалось достижение ACRpedi 50, то есть улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем по 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей.

При достижении ACRpedi 30 эффект оценивался как удовлетворительный,

ACRpedi 50 – хороший, ACRpedi 70 – отличный, ACRpedi 90 и ACRpedi 100 – фармакологическая клиничко-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни.

Критерии ремиссии заболевания:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие системных проявлений: лихорадки, сыпи, серозита, гепатоспленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- нормальные показатели СОЭ, СРБ;
- отсутствие активного увеита;
- наличие ремиссии псориаза
- отсутствие активности болезни по ВАШ.

Помимо основных критериев оценки активности заболевания по ACRpedi, использовались дополнительные критерии для степени функциональных нарушений у пациентов и степени рентгенологической прогрессии на фоне терапии.

Для оценки уровня функционального состояния суставов использовались критерии Steinbrocker:

- I функциональный класс – функция суставов не нарушена;
- II функциональный класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- III функциональный класс – ограничение функциональной способности суставов, сопровождающееся ограничением способности к самообслуживанию;
- IV функциональный класс – полное ограничение способности к самообслуживанию.

Степень анатомических изменений в суставах определялась согласно рентгенологическим стадиям по Steinbroker:

- I стадия – эпифизарный остеопороз;
- II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;
- IV стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах, фиброзный или костный анкилоз.

Эффективность терапии при псориатическом поражении кожи определялась на основании динамики индексов PASI (Psoriasis Area Severity Index) и BSA (Body Surface Area, %).

Расчет BSA - 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При распространенном псориазе ($BSA \geq 3\%$), рассчитывался индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Степень тяжести течения кожных проявлений псориаза определялась по индексу PASI, включающий в себя оценку площади поражения кожи и выраженность основных симптомов псориаза (эритема, шелушение, инфильтрация).

Расчет индекса PASI осуществлялся следующим образом:

$$PASI = 0,1 \times (\mathcal{E}_{\text{голова}} + \mathcal{I}_{\text{голова}} + \mathcal{Ш}_{\text{голова}}) \times A_{\text{голова}} + 0,3 \times (\mathcal{E}_{\text{туловище}} + \mathcal{I}_{\text{туловище}} + \mathcal{Ш}_{\text{туловище}}) \times A_{\text{туловище}} + 0,2 \times (\mathcal{E}_{\text{верхние конечности}} + \mathcal{I}_{\text{верхние конечности}} + \mathcal{Ш}_{\text{верхние конечности}}) \times A_{\text{верхние конечности}} + 0,4 \times (\mathcal{E}_{\text{нижние конечности}} + \mathcal{I}_{\text{нижние конечности}} + \mathcal{Ш}_{\text{нижние конечности}}) \times A_{\text{нижние конечности}},$$

Где «Э» — числовое значение выраженности эритемы, «И» — инфильтрации, «Ш» — шелушения, «А» — числовой показатель площади поражения.

Минимальное значение PASI – 0, максимальное – 72.

PASI >20 баллов расценивается как тяжелое течение,

PASI 10-19 баллов – среднетяжелое,

PASI <10 баллов – легкое.

Клиническая эффективность лечения с помощью PASI оценивается по величине снижения значения PASI в процентах, которая рассчитывается по формуле:

$(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}) / \text{PASI до лечения} \times 100\%$.

Терапия считается эффективной, если значение PASI уменьшилось на 75%, то есть достигнут минимум PASI 75. Индексы PASI и BSA рассчитывались каждые 6 месяцев на фоне терапии ингибиторами ФНО- α (этанерцептом и адалимумабом)

Оценка безопасности и переносимости ГИБП проводилась по клиническим признакам непереносимости (тошнота, головная боль, рвота, боли в животе, и т.д.); по изменениям данных лабораторно-инструментальных исследований.

2.3 Препараты, использованные в исследовании

Этанерцепт представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый комплекс рецептор TNF α +человеческий IgG1. В России препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с 2-х лет.

Схема терапии этанерцептом – подкожное введение в дозе из расчета 0,8 мг/кг 1 раз в неделю (максимальная доза 50 мг).

Адалимумаб представляет собой антитело к TNF α , состоящее из переменного Fab-фрагмента и константного Fc-фрагмента человеческого IgG1. В России адалимумаб зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита с 2 лет.

Схема терапии адалимумабом: детям в возрасте от 2 до 12 лет – 24 мг/м² до максимальной дозы:

- для детей 2 - 4 лет – максимально 20 мг 1 раз в 2 недели, подкожно;
- для детей 4 -12 лет – максимально 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно.

Для подростков в возрасте от 13 лет и старше – 40 мг 1 раз в 2 недели независимо от площади поверхности тела. Максимальная разовая доза 40 мг (0,8 мл).

Все исследуемые пациенты с определенным ЮПсА получали топическую терапию по требованию с рекомендации дерматолога.

После инициации ГИБП оценка эффективности терапии проводилась каждые 6, 12 и 18 месяцев, в связи с чем пациенты 2 групп госпитализировались в детское ревматологическое отделение ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова в плановом порядке для динамического наблюдения, оценки эффективности и безопасности терапии ГИБП, при необходимости, ее коррекции. При ухудшении состояния пациента из-за обострения заболевания или развития нежелательных явлений, угрожающих жизни пациента, осуществлялась внеплановая госпитализация в детское ревматологическое отделение ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова.

2.4 Сбор и обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы OriginPro2018. Анализ данных производился по стратегии «intention-to-treat». Проверка выборки на нормальность осуществлялась с использованием теста Shapiro-Wilk. В зависимости от характера распределения данных в выборке описательными величинами при нормальном распределении служили среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (δ), при ненормальном - медиана (Me) и квартили ($Q1$, $Q3$). Оценка количественных показателей для зависимых групп проводилась с помощью парного t-критерия или критерия Wilcoxon; для независимых групп – критерия Mann-Whitney (U-test). Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %). Критерием выбора для обработки качественных зависимых переменных служил критерий МакНемара (McNemar's test); для

независимых – критерий χ^2 (хи-квадрат); односторонний точный метод Фишера для четырехполных таблиц.

Глава 3. Особенности клинической картины у детей с ЮПсА

3.1 Клинико-демографическая характеристика ЮПсА

В группе детей с ЮПсА состояло 69 пациентов, из них 44 (63,8%) девочек и 25 (36,2%) мальчика. Соотношение мальчики/девочки составило 1:76. Период наблюдения: 2012-2019гг. Средний возраст начала заболевания составил 8 (5-11) лет (минимально – 4 месяца, максимально – 15 лет). Из них 50 (72,5%) пациентов с определенным ЮПсА согласно Ванкуверским критериям и 19 (27,5%) пациентов с вероятным ЮПсА. В группе детей с определенным ЮПсА средний возраст начала заболевания составил 8,0 (5-11) лет (минимально - 4 месяца, максимально - 15 лет), в структуре полового распределения преобладали девочки (33/17). Соотношение мальчики/девочки составило 1:1,9. В группе детей с вероятным ЮПсА – средний возраст начала заболевания составил 5,0 (2-11) (минимально – 9 месяцев, максимально - 13). В структуре полового распределения также преобладали девочки (12/7). Соотношение мальчики/девочки составило 1:7. Таблица 3.1.

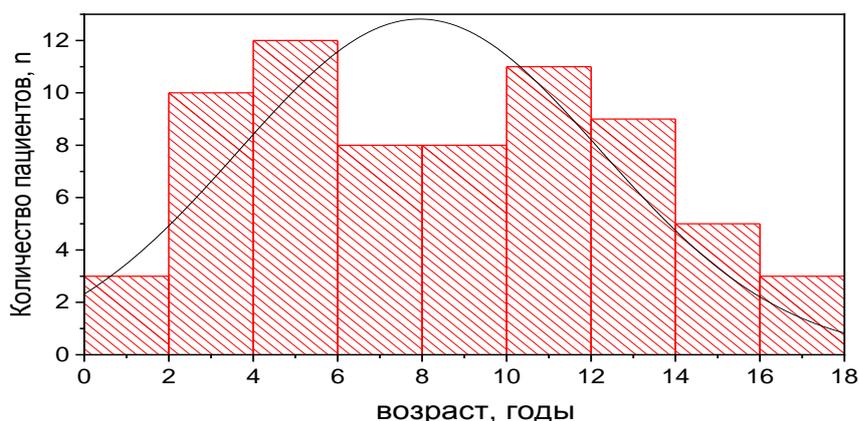
Таблица 3.1. Демографическая характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Демографические показатели	ЮПсА M±δ/Me (Q1-Q3)	
	Количество больных (n)	69
Соотношение девочки/мальчики	44:25 (1,76:1)	
Средний возраст дебюта заболевания (годы)	8 (5-11)	
	Определенный ЮПсА	Вероятный ЮПсА
Количество больных (n, %)	50 (72,5%)	19 (27,5%)
Соотношение девочки/мальчики	33:17 (1,9:1)	12:7 (1,7:1)
Средний возраст дебюта заболевания (годы)	8,0 (5-11)	5,0 (2-12)
Наследственный анамнез (n, %):		
• псориаз 1 степени родства	21 (30,4%)	
• псориаз 2 степени родства	29 (42%)	
• другие ревматические заболевания	11 (16%)	

• не отягощена по ревматическим заболеваниям	8 (11,6%)
Триггерный фактор (n, %):	
• не выявлен	28 (40,6%)
• инфекция	18 (26,1%)
• травма	8 (11,6%)
• вакцинация	6 (8,7%)
• инсоляция	5 (7,2%)
• стрессовые ситуации	4 (5,8%)

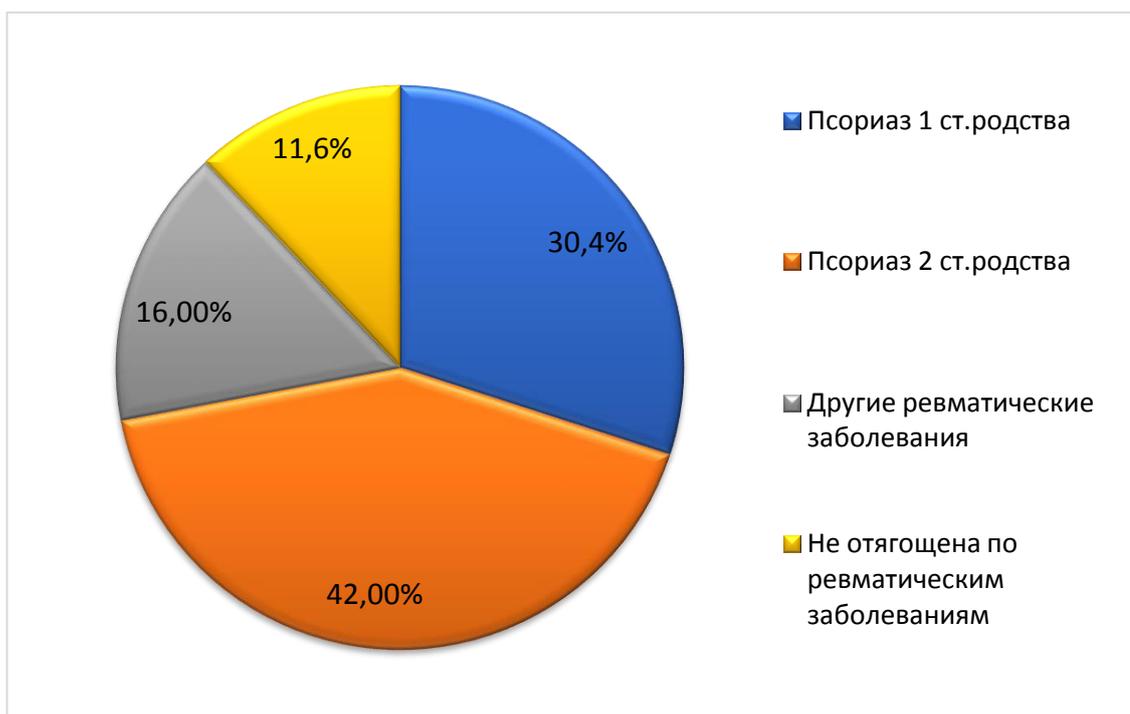
Стоит отметить, что в нашем исследовании также прослеживаются два пика начала заболевания, которые приходятся на возраст 4-6 лет и 10-12 лет. (рисунок 3.1).

Рисунок 3.1. Распределение детей с ЮПсА по возрасту дебюта заболевания (n=69)



Отягощенность по псориазу среди родственников 1 степени родства отмечена у 21 (30,4%) детей, по псориазу 2 степени родства – у 29 (42%) ребенка. У 11 (16%) детей отмечалась отягощённость наследственности по другим ревматическим заболеваниям, у остальных 8 (11,6%) детей – наследственность по ревматическим—заболеваниям и псориазу не была отягощена (таблица 3.1, рисунок 3.2).

Рисунок 3.2. Структура отягощенности наследственности по псориазу и другим ревматическим заболеваниями у детей с ЮПсА



С целью выявления наследственной предрасположенности 37 детям с ЮПсА также проводилось иммуногенетическое обследование, включающее типирование по антигенам гистосовместимости (HLA) I и II классов. Иммуногенетическое обследование показало, что частота антигенов гистосовместимости у больных с ЮПсА отличается от группы детей с ЮА и от популяционного контроля. По результатам HLA типирования было выявлено, что ЮПсА больше ассоциирован с A23, B13, B16, B27, B39, DRB1-08, DRB1-09. Общими антигенами при ЮПсА и ПсА оказались антигены гистосовместимости I класса-HLA-B13, B16, B27 и B39. Некоторые антигены гистосовместимости выявлялись реже чем в популяции или не выявлялись ни у одного пациента.

Распределение антигенов гистосовместимости I и II классов у больных с ЮПсА в сравнении с ЮА и популяционными данными приведено в таблице 2 и таблице 3.

Таблица 3.2. Частота антигенов гистосовместимости I класса у детей с ЮПсА (n=37) в сравнении с ЮА (n=132) и контролем (n=150)

	Частота антигенов гистосовместимости I класса у детей с ЮПсА	Частота антигенов гистосовместимости I класса у детей с ЮА	

	ЮПсА		(n=132) в сравнении с популяционной частотой HLA (n=150) (Жолобова Е.С., 2005)		p-value
	ЮПсА (n=37)	ЮПсА %	ЮА %	Контроль %	
A1	5	13,5	31,8	23,4	недостаточно
A2	14	37,8	49,2	49,3	недостаточно
A3	6	16,2	34,1	24,0	недостаточно
A9	13	35,1	34,8	22,0	недостаточно
A10	7	18,9	31,8	18,0	недостаточно
A11	4	10,8	3,8	11,3	недостаточно
A19	1	2,7	2,3	22,7	<0,01
A23	3	8,1	18,2	4,0	<0,05
A24	10	27,03	16,7	18,0	недостаточно
A25	2	5,5	12,1	7,3	недостаточно
A26	5	13,5	16,7	10,0	недостаточно
A28	0	0	3,8	8,0	-
A29	0	0	0,8	4,7	-
A30	0	0	1,5	5,3	-
A31	0	0	0	4,7	-
A32	1	2,7	0	6,9	<0,05
B5	1	2,7	18,2	15,3	<0,01
B6	1	2,7	-	-	-
B7	2	5,4	20,5	21,3	<0,01
B8	6	16,2	6,8	13,3	недостаточно
B12	4	10,8	16,7	16,0	недостаточно
B13	10	27,03	10,6	10	<0,01
B14	1	2,7	11,4	6,7	<0,05
B15	3	8,1	17,4	12,0	недостаточно
B16	7	18,9	23,5	8,7	<0,05
B17	1	2,7	13,6	8,0	<0,01
B18	1	2,7	3,8	10,0	<0,01
B21	2	5,4	10,6	5,3	недостаточно
B22	3	8,1	12,1	4,7	недостаточно
B27	10	27,03	18,9	7,3	<0,01
B35	4	10,8	14,4	20,0	недостаточно
B37	0	0	0	2,7	-
B38	3	8,1	13,6	4,7	недостаточно
B39	6	16,2	9,8	4,0	<0,01
B40	4	10,8	0	12	недостаточно
B41	0	0	0	2,0	-
B42	0	0	0	0,7	-

B44	3	8,1	9,1	14,7	недостовѣрно
B45	1	2,7	7,6	1,3	недостовѣрно
B46	0	0	0	0,7	-
B47	0	0	0	0,7	-
B49	1	2,7	4,5	3,3	недостовѣрно
B50	1	2,7	6,1	2,0	недостовѣрно
B51	2	5,4	16,6	12,0	недостовѣрно
B52	0	0	1,5	3,3	-
B53	0	0	0	1,3	-
B54	0	0	2,3	0,7	-
B55	1	2,7	2,3	2,7	недостовѣрно
B56	1	2,7	7,6	1,3	недостовѣрно
B57	1	2,7	-	-	-
B60	1	2,7	0	7,3	<0,01
B61	0	0	0	4,7	-
B62	1	2,7	4,6	9,3	<0,01
B63	1	2,7	12,9	1,3	недостовѣрно
B64	1	2,7	9,8		-
D35	1	2,7			-
Cw 1	1	2,7			-
Cw 2	4	10,8			-
Cw 3	3	8,1			-
Cw 4	1	2,7			-
Cw 6	1	2,7			-
Cw 7	5	13,5			-
Bw 4	7	18,9			-
Bw 6	5	13,5			-

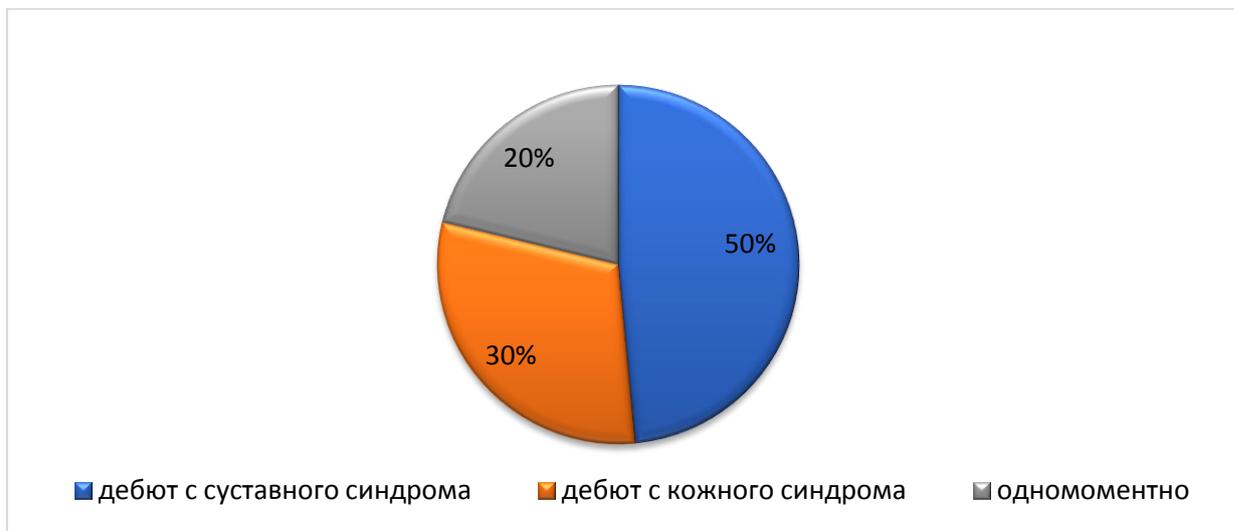
Таблица 3.3. Частота антигенов гистосовместимости II класса у детей с ЮПсА (n=37) в сравнении с ЮА (n=118) и контролем (n=300)

HLA DRB1	Частота антигенов гистосовместимости II класса у детей с ЮПсА		Частота антигенов гистосовместимости II класса у детей с ЮА (n=118) в сравнении с популяционной частотой HLA (n=300) (Жолобова Е.С., 2005)		p-value
	ЮПсА (n=37)	ЮПсА %	ЮА %	Контроль %	
01	5	13,5	27,5	18,7	недостаточно
02	4	10,8			-
03	4	10,8			-
04	2	5,4	22,0	19,0	<0,01
05	7	18,9			-
06	5	13,5			-
07	2	5,4	11,0	26,0	<0,01
08	3	8,1	16,1	3,7	<0,05
09	2	5,4	4,0	1,0	<0,01
10	0	0	2,5	2,7	-
11	5	13,5	32,2	25,0	недостаточно
12	2	5,4	4,2	5,0	недостаточно
13	6	16,2	27,1	26,7	недостаточно
14	0	0	4,2	4,0	-
15	2	5,4	13,6	25,0	<0,01
16	2	5,4	5,9	12,7	<0,05
17	3	8,1	14,4	14,0	недостаточно

3.2 Особенности суставного синдрома при ЮПсА

У 25 (50%) из 50 детей с определенным ЮПсА в дебюте заболевания наблюдался суставной синдром с последующим присоединением кожных псориазических проявлений через 3,5 (1-6) лет, максимум через 6 лет; у 15 (30,0%) детей заболевание началось с поражения кожи, поражение суставов у этих пациентов развилось в среднем через 2 (1-4,5) года, максимум через 7 лет. У 10 (20,0%) детей с определенным ЮПсА отмечен одномоментный дебют кожного и суставного синдромов (рисунок 3.3).

Рисунок 3.3. Соотношение кожного и суставного синдромов в дебюте заболевания в группе с определенным ЮПсА

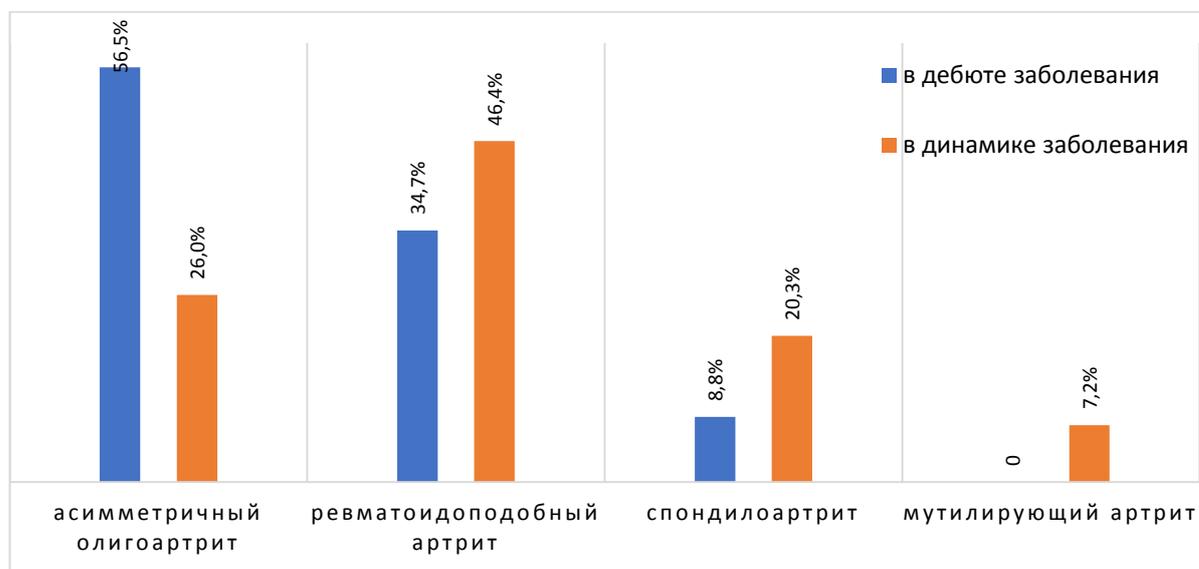


В дебюте заболевания у 5 (7,2%) пациентов из всей группы ЮПсА (n=69) имелись признаки системности заболевания: из них лихорадка и лимфаденопатия отмечалась у всех пациентов, полиморфная линейная сыпь - у 3, гепатоспленомегалия – у 4 детей, кроме того у одного ребенка в дебюте заболевания выявлялся плеврит, у двоих – перикардит. В дальнейшем произошла трансформация в олиго- или полиартикулярную форму заболевания без признаков системности.

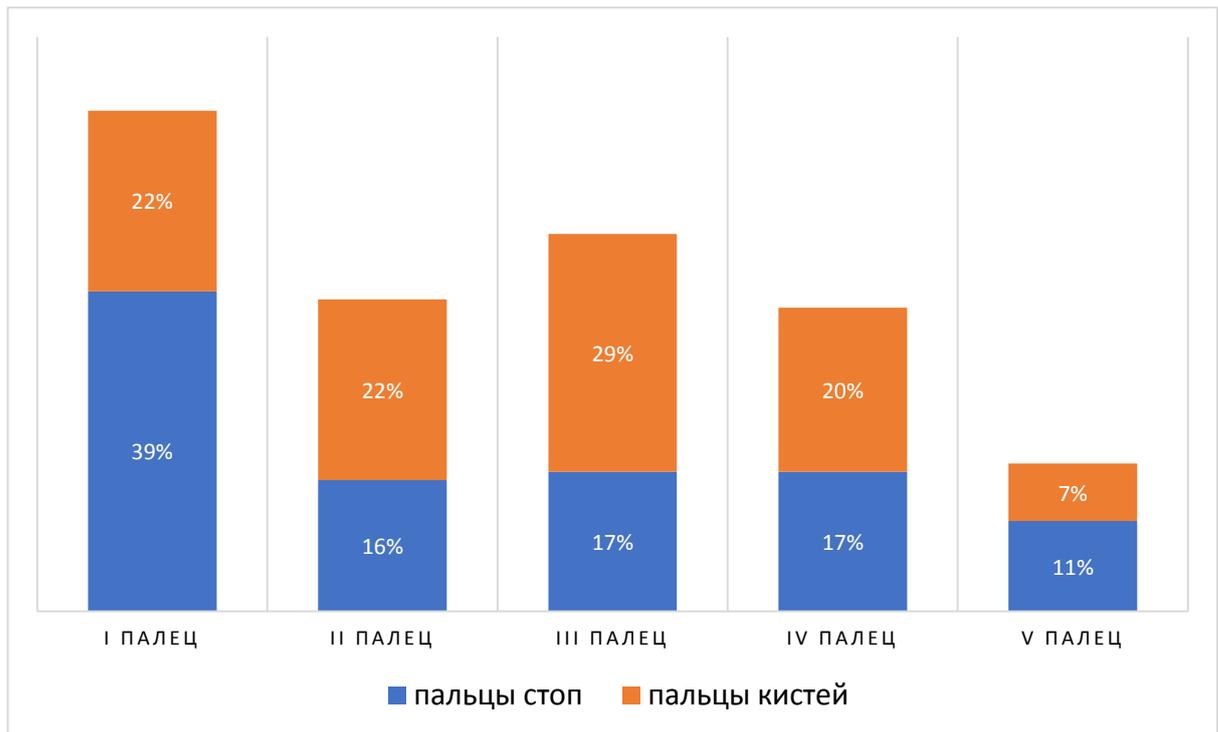
У 39 (56,5%) пациента из 69 детей в дебюте заболевания отмечался асимметричный моно-, олигоартикулярный вариант суставного синдрома; у 31 (34,7%) - симметричный ревматоидоподобный вариант, псориазический спондилит в 6 (8,8%).

В динамике заболевания (через 2,5-3 года от начала наблюдения) – превалировал симметричный ревматоидоподобный артрит у 32 (46,4%), у 18 (26,0%) пациентов сохранялся асимметричный олигоартрит, у 14 (20,3%) - спондилоартрит с поражением периферических суставов и мутилирующий артрит в 5 (7,2%) случаях (рисунок 3.4).

Рисунок 3.4. Трансформация суставного синдрома в динамике ЮПсА (n=69)



Все больные с ЮПсА (n=69), находившиеся под нашим наблюдением, имели сочетанное поражение разных групп суставов; в дебюте заболевания наиболее часто отмечалось поражение крупных и средних суставов (коленные в 41,1%, голеностопные 31,1%), с последующим распространением суставного синдрома, развитием полиартрита с поражением мелких суставов. Так, по нашим данным, 37% пациентов в разгаре болезни имели дактилиты рук и стоп в сочетании с другими артритами. Количество пациентов, имевших осевое поражение третьих пальцев рук, составляло 29%, далее с одинаковой частотой встречалось поражение первого и второго пальцев рук (22%), четвертых пальцев - в 20%, и реже пятых пальцев (7%). В структуре поражения мелких суставов стоп среди 69 пациентов вовлечение первых пальцев наблюдалось в 39% случаев, далее с одинаковой частотой – третьих и четвертых пальцев (по 17%), у 16% - вторых пальцев, и относительно реже пятых пальцев (11%) (рисунок 3.5, 3.6).

Рисунок 3.5 Структура поражения пальцев кистей и стоп при ЮПсА**Рисунок 3.6. Осевой артрит и ониходистрофия ногтей у детей с ЮПсА**

Структура вовлечения суставов у больных с ЮПсА представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Частота поражения суставов у детей с ювенильным псориатическим артритом (n=69)

Пораженные суставы	Количество (n)	Процентное соотношение (%)
Осевое поражение скелета (шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника)	8	11,6
Височно-нижнечелюстной сустав	1	1,4
Плечевые суставы	7	10,1
Локтевые суставы	8	11,6
Лучезапястные суставы	9	13,0
Мелкие суставы кистей	20	28,9
Тазобедренные суставы	7	10,1
Коленные суставы	28	40,6
Голеностопные суставы	21	30,4
Мелкие суставы стоп	13	18,8
Энтезопатии	3	4,3

3.3 Особенности проявлений псориаза при ЮПсА

Пятьдесят девять (85,5%) детей из общей группы ЮПсА имели те или иные проявления псориаза: бляшечный псориаз был зафиксирован у 43 (72,9%) пациентов, каплевидный псориаз - у 10 (16,5%) пациентов и изолированное поражение ногтей - у 6 (10,6%) пациентов (рисунок 3.7, 3.8).

У 33 (62,7%) детей с кожным псориазом (n=53) отмечалось легкое течение (PASI <10 баллов), у 15 (28,3%) детей – среднетяжелое (PASI 10-19 баллов) и у 5 (9,0%) – тяжелое течение псориаза (PASI >20).

Рисунок 3.7. Структура псориатических проявлений у детей с ЮПсА (n=59)

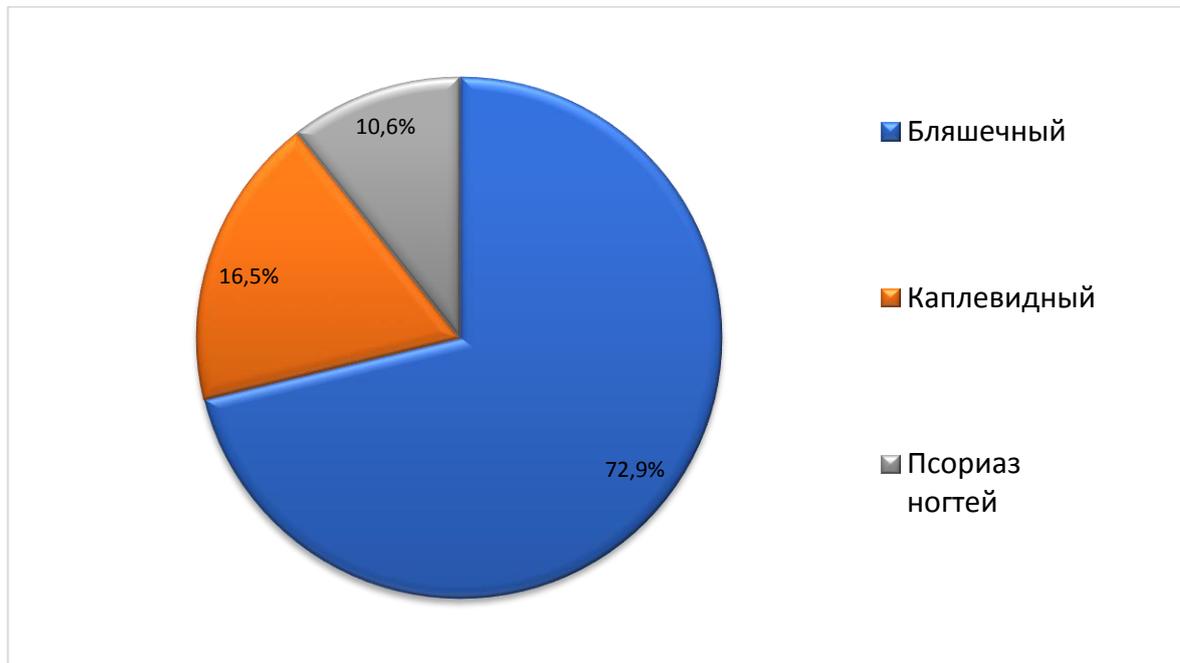


Рисунок 3.8. Псориатическое поражение кожи



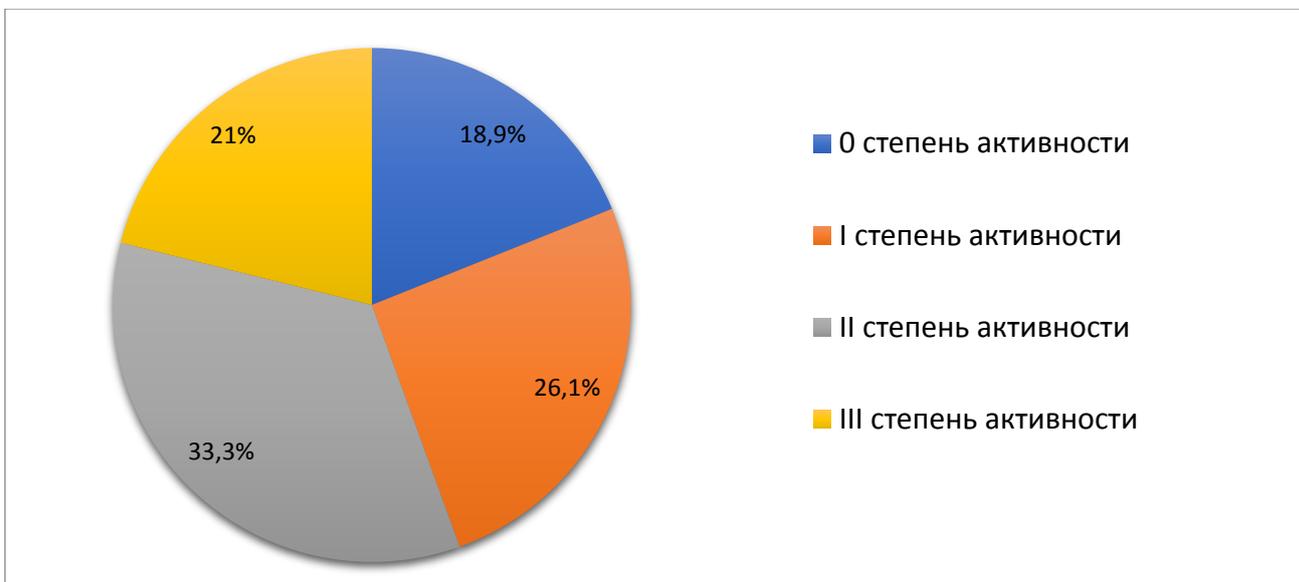
3.4 ЮПсА и ревматоидный увеит

У 7 (10,1%) пациентов из 69 наблюдаемых детей имел место ревматоидный увеит. У 10 (14,5%) детей из общей группы ЮПсА отмечались высокие титры АНФ, из которых 7 детей с увеитом и 3 ребенка – без увеита.

3.5 Лабораторно-инструментальные данные при ЮПсА

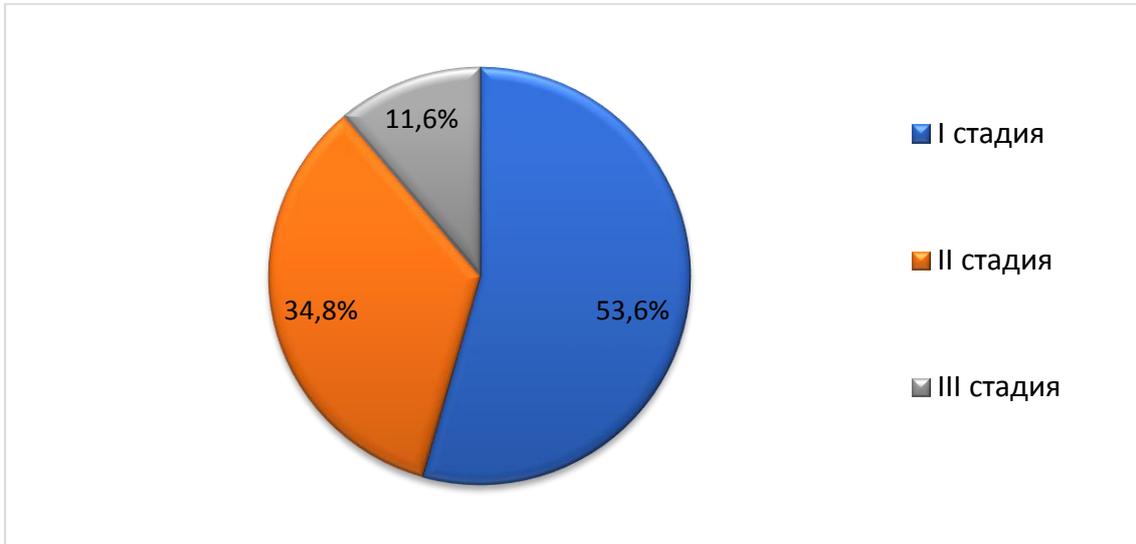
Степень активности заболевания определялась по показателям СОЭ и СРБ. В большинстве случаев в дебюте заболевания отмечалась активность I и II степени, у 18 (26,1%) и 23 (33,3%), соответственно. У 15 (21,7%) детей зарегистрирована III степень активности и у 13 (18,9%) детей заболевание протекало без гуморальной активности (рисунок 3.9). У 44 (63,7%) детей отмечалось повышение СРБ, у остальных 25 (36,2%) детей – был в пределах нормы.

Рисунок 3.9. Степень гуморальной активности по данным СОЭ (мм/ч) в дебюте заболевания у детей с ЮПсА



По нашим данным в разгар заболевания у 37 (53,6%) детей из общей группы наблюдения отмечалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker), у 24 (34,8%) ребенка – II рентгенологическая стадия и у 8 (11,6%) детей – III стадия (рисунок 3.10).

Рисунок 3.10. Распределение рентгенологической стадии по Штейнброкеру у детей с ЮПсА



Всем детям ($n=21$) с болями и ригидностью в поясничном отделе позвоночника проводилась МРТ-диагностика. В дебюте заболевания псориатический спондилит выявлен в 8,8% случаев, в динамике заболевания (через 2,5-3 года от начала наблюдения) – у 20,3% детей. Изменения МР-картины характеризовались лишь увеличением количества жидкости в области суставных щелей и усилением МР-сигнала.

3.6 Лечение ЮПсА

Для стартовой терапии ЮПсА использовались БМАРП: у 50 детей (72,5%) противоревматическая терапия была начата метотрексатом, у 15 детей (21,7%) - сульфасалазин и 4 детей (5,8%) - лефлуномид.

В группе детей, исходно получающих монотерапию метотрексатом, лечение оказалось эффективным у 16 детей (32%). Тридцати четырем детям (68%) потребовалось усиление терапии подключением ГИБП.

В группе детей, получающих лечение сульфасалазином (n=15), терапия оказалась эффективной у 5 детей (33,7%). Десяти детям (66,7%) в связи с недостаточным эффектом сульфасалазина осуществлялось переключение на другой БМАРП (метотрексат); последующее усиление ГИБП потребовалось 1 ребенку

Все дети, получающие терапию лефлуномидом (n=4), были переключены на другие противоревматические препараты: 1 ребенку сразу был назначен ГИБП, 3 детям назначался метотрексат. Однако в последующем у всех детей на метотрексате возникла необходимость усиления противоревматической терапии ГИБП.

Таким образом, доля пациентов, нуждающихся в усилении стандартной противоревматической терапии ГИБП у детей с ЮПсА, составила 56,5% (39 детей из 69), из них 34 ребенка вошли в настоящее исследование, из которых 18 детей получали лечение этанерцептом, 16 детей – адалимумабом. Назначение препаратов проводилось рандомизировано, за исключением детей с увеитом и высокими титрами АНФ, которым целенаправленно назначался адалимумаб.

3.7 Клинический пример

«Положительный опыт применения монотерапии БМАРП

(метотрексата) у больной с ювенильным псориатическим артритом».

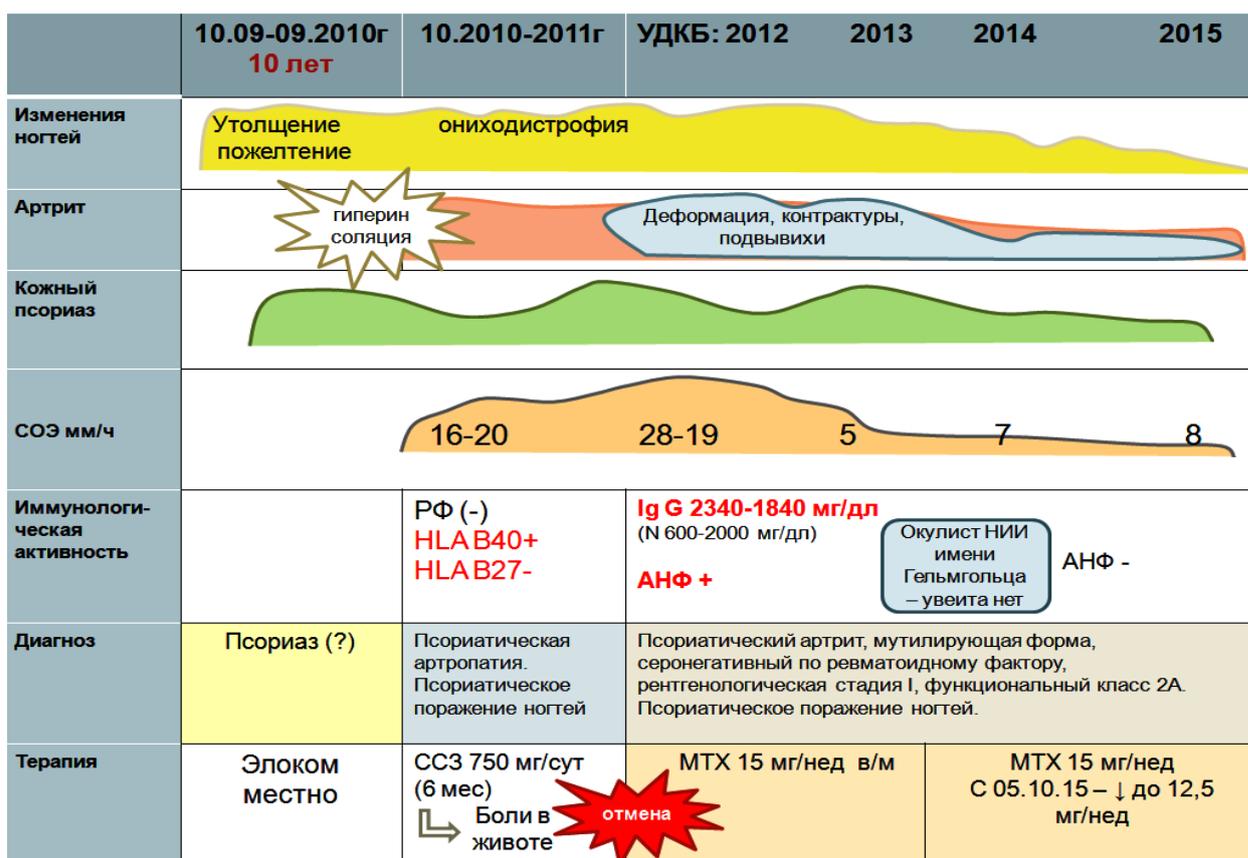
В.К., 1999 г.р., наблюдается в УДКБ 1 МГМУ им. И.М. Сеченова с ноября 2011 года с диагнозом: *Псориатический артрит, мутилирующая форма, серонегативный вариант по ревматоидному фактору, активность 1-й степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2А. Псориаз, бляшечная форма, легкой степени. Псориатическое поражение ногтей.*

Из раннего анамнеза известно, что девочка от III беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре, 1 срочных, самостоятельных родов. Вес при рождении 3350 г, длина тела 51 см, закричала сразу. С рождения на искусственном вскармливании. Прикормы с 4 месяцев, аллергических реакций не отмечалось. Из перенесенных заболеваний: на первом году жизни анемия, дистрофия, далее частые ОРВИ, острые бронхиты. Реакция Манту до 2010г. – отрицательные. Семейный анамнез отягощён по артериальной гипертензии, хроническому гастриту, тонзиллиту. Аллергоанамнез не отягощён.

Из анамнеза заболевания (рисунок 3.11): девочка больна с октября 2009года, когда впервые появились изменения ногтевых пластин в виде утолщения и пожелтения. В марте 2010 года присоединились изменения околоногтевой зоны в виде шелушения с кровоточащими дефектами, высыпания на разгибательных поверхностях предплечья, в области локтевых суставов. Ребенок был консультирован в МОНИКИ, был заподозрен псориаз и местно назначен элоком со слабым эффектом. В июле 2010 года после гиперинсоляции (отдых в Египте) присоединился суставной синдром в виде припухлости дистальных фаланг I-х пальцев обеих кистей, IV пальца правой кисти. В октябре 2010 года консультирована в НИИР РАМН, по данным УЗИ выявлены периартриты дистальных фаланг IV пальца правой кисти, I пальцев кистей; ониходистрофия. Предположительный диагноз «Псориатический артрит». При обследовании: СОЭ 16 мм/час, HLA B40+, HLA B27-. С декабря 2010 года по январь 2011 года находилась на госпитализации в НИИР РАМН.

Сохранялась гуморальная активность (СОЭ 20 мм/час), иммунологической активности не было. По данным УЗИ кистей – тендовагинит разгибателей I пальца левой кисти; рентгенографии кистей и стоп – единичные кистовидные просветления, вальгусная деформация I-х пястно-фаланговых суставов кистей. По данным МРТ – кист, эрозий не выявлено. Поставлен диагноз «Псориатическая артропатия, Псориаз, псориатическое поражение ногтей». В качестве базисной терапии назначен сульфасалазин 750 мг/сут. Однако препарат получала в течение 6 мес, поскольку был самостоятельно отменен из-за возникших болей в животе. С ноября 2011 года ребенок наблюдается в УДКБ ПМГМУ им. И.М. Сеченова с диагнозом «Псориатический артрит, мутилирующая форма. Псориаз».

Рисунок 3.11. Схема истории болезни



При поступлении (рисунок 3.12): вальгусная деформация I пястно-фаланговых суставов. Экссудативно-пролиферативные изменения больше пролиферативного характера в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах с деформирующим артритом I пальцев обеих кистей и IV пальца

правой кисти с выраженным ограничением подвижности в суставах и умеренной болезненностью при движении. В остальных суставах движения в полном объеме, безболезненные. Проба Отто +5,0 см, проба Шобера +5,0 см, Томайера 0 см. Энтезопатий нет. Активные суставы – 4. Суставы с ограничением подвижности – 4. Ониходистрофия I, III пальцев левой кисти и I, IV пальцев правой кисти. Псориатические бляшки на разгибательных поверхностях предплечья, в области локтевых суставов. Псориатические изменения основания ногтевой пластины I пальца правой кисти. Ониходистрофия, онихолизис, симптом «наперстка».

При обследовании: отмечалась высокая гуморальная и иммунологическая активность (СОЭ 28-19 мм/ч, IgG2340-1840 мг/дл (N 600-2000 мг/дл)), положительный АНФ, в связи с чем, для исключения увеита, девочка была консультирована окулистом в НИИ им. Гельмгольца. Увеит исключен. В последующем АНФ отрицательный.

В связи с наличием гуморальной и иммунологической активности, а также активностью суставного и кожного синдромов, девочке назначена базисная терапия препаратом метотрексат 15 мг/нед в/м из расчета 11,2 мг/м² 1 раз в неделю совместно с препаратом фолиевой кислоты. Переносимость терапии хорошая. На фоне терапии метотрексатом у девочки отмечается стабилизация со стороны основного заболевания – признаков активности суставного синдрома не отмечено (СОЭ 5-7-8 мм/ч), иммунологической активности нет, псориатических высыпаний также нет.

В настоящий момент суставной синдром (рисунок 3.13) представлен пролиферативными изменениями в межфаланговых суставах I,IV пальцев правой кисти и I, III пальцев левой кисти; вальгусной деформацией I-х пястно-фаланговых суставов обеих рук. Проба Отто+5,0см, проба Шобера+5,0 см. Проба Томайера +0,5 см. Энтезопатий нет. Активные суставы – 0. Суставы с ограничением подвижности – 4. Кожные покровы чистые от псориатических высыпаний, на ногтях единичные проявления симптома «наперстка».

Учитывая стойкую ремиссию суставного синдрома в течение 3-х лет, доза

метотрексата была снижена до 12,5 мг/нед (с 05.10.2015г) под контролем показателей общего и биохимического анализов крови с последующей полной отменой.

Заключение: таким образом, препарат метотрексат у больной В.К., с псориатическим артритом оказал выраженный терапевтический эффект, который проявился достижением стойкой клинико-лабораторной ремиссии артрита и псориаза, улучшением функциональной активности и повышением качества жизни пациентки.

Рисунок 3.12.

Изменения суставов и ногтей у пациентки с ЮПсА до назначения БМАРП (метотрексат)



Рисунок 3.13.

Результат терапии метотрексатом через 3 года от начала лечения у пациентки с ЮПсА



3.8 Заключение

Таким образом, средний возраст начала заболевания составляет 8 (5-11) лет. В структуре полового распределения преобладают девочки. Отмечаются два пика заболеваемости: дошкольный (4-6 лет) и пубертатный (10-12 лет) возраст.

В большинстве случаев, установить провоцирующий фактор у детей с ЮПсА не удалось. Имеется отчетливая связь между наследственностью по отягощенности по псориазу или другим ревматическим заболеваниям. По результатам HLA типирования было выявлено, что ЮПсА больше ассоциирован с A23, B13, B16, B27, B39, DRB1-08, DRB1-09.

Клиническая картина ЮПсА крайне вариабельна. У половины наблюдаемых детей с определенным ЮПсА в дебюте заболевания наблюдался суставной синдром с последующим присоединением кожных псориазированных проявлений, в 30,0% случаев заболевание начиналось с поражения кожи с последующим присоединением суставного синдрома, в 20,0% случаев отмечен одномоментный дебют кожного и суставного синдромов. В дебюте заболевания в 7,2% случаев имелись признаки системности заболевания с последующей трансформацией в олиго- или полиартрит без признаков системности.

Интересна динамика суставного синдрома при ЮПсА: если в дебюте заболевания у 56,5% пациентов отмечался асимметричный моно-, олигоартикулярный вариант суставного синдрома; у 34,7% - симметричный ревматоидоподобный вариант и псориазированный спондилит в 8,8% случаев, то в течение заболевания (через 2,5-3 года) преобладает симметричный ревматоидоподобный артрит (46,4%), асимметричный олигоартрит сохраняется у 26,0% детей, увеличивается доля - спондилоартрита (20,3%) и мутилирующего варианта ЮПсА (7,2%). В дебюте заболевания наиболее часто отмечается поражение крупных и средних суставов (коленные в 41,1%, голеностопные 31,1%), с последующим распространением суставного синдрома, развитием полиартрита с поражением мелких суставов.

По характеру поражения кожи у подавляющего большинства наших

пациентов имел место бляшечный псориаз (72,9%), далее по встречаемости шел каплевидный псориаз (16,5%) и реже - изолированный псориаз ногтей (10,6%).

Лабораторные и инструментальные методы обследования неспецифичны и отражают лишь степень выраженности воспалительного процесса. В большинстве случаев в дебюте заболевания отмечалась активность I и II степени, 26,1% и 33,3%, соответственно. У 21,0% детей зарегистрирована III степень активности, у 18,9% детей заболевание протекала без гуморальной активности.

Инструментальные методы исследования (рентгенологическое и магнитно-резонансная томография) являются высокоинформативными дополнительными методами в постановке диагноза ПсА, позволяющих выявить широкий спектр морфологических, анатомических изменений в суставах больных псориазическим артритом, что позволяет проводить мониторинг и коррекцию терапии. По нашим данным в разгар заболевания у 53,6% детей из общей группы наблюдения отмечалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker), у 34,8% – II стадия и у 11,6% – III стадия. Стоит отметить, что у всех детей был описан околосуставной остеопороз, что не очень характерно, для ПсА. Специфических изменений по данным МРТ-диагностики поясничного отдела позвоночника при ЮПсА выявлено не было.

В лечении ЮПсА используются БМАРП, как терапия первой линии, и ГИБП при неэффективности БМАРП, как терапия второй линии. Доля пациентов, нуждающихся в усилении стандартной противоревматической терапии генно-инженерными биологическими препаратами у детей с ЮПсА, составила 56,5%.

Глава 4. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом

4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮПсА, получающих терапию этанерцептом

В группу детей с ЮПсА, получающих этанерцепт, вошло 18 детей, из них 12 девочек (67%) и 6 мальчиков (33%). Средний возраст начала заболевания составил $7,58 \pm 3,7$ лет, от 2 до 13 лет. Средняя продолжительность заболевания до момента инициации этанерцептом составила 3 (1,4-6,6) года (табл. 4.1).

Таблица 4.1 Клинико-демографическая характеристика детей с псориатическим артритом до инициации этанерцептом

Показатели	ЮПсА M ± δ / Me (Q1-Q3)
Количество больных (n)	18
Соотношение девочки/мальчики	12:6 (2:1)
Средний возраст (годы)	7,58 ± 3,7
Длительность заболевания (годы)	3,0 (1,4-6,6)
Антинуклеарный фактор (n, %)	2 (11%)
Ревматоидный фактор (%)	0
Количество активных суставов (n)	8,0 (5-16,5)
Количество суставов с ограничением функции (n)	9 (5,75-18,25)
ВАШ врача (мм)	70 ± 15
ВАШ пациента и/или родителя (мм)	71,5 (65-90)
CHAQ	1,34 (1,1-1,68)
BSA, %	7,0 (4-13)
PASI, баллы	5,7 (3-8,2)
СОЭ (мм/ч)	28 (20,75-40)

Среднее количество активных суставов до инициации этанерцептом составило 8 (5-16,5), суставов с ограничением функции – 9 (5,75-18,25).

Пятнадцать детей из 18 имели проявления псориаза: у 13 детей отмечались кожные проявления: бляшечный псориаз зафиксирован у 8 (61,5%) детей, каплевидный – у 4 (30,7%) детей, ладонно-подошвенный - у 1 (7,7%), у 2 (13,3%) детей отмечалось изолированное поражение ногтей в виде симптома «наперстка». У оставшихся 3 (28%) детей не отмечалось кожных проявлений, однако сочетание типичного артрита с наследственным анамнезом (псориаз у родственников первой линии родства) по Ванкуверским критериям позволило включить их в группу ЮПсА. Случаев тяжелого течения псориаза среди наблюдаемых нами детей не было. К моменту назначения терапии этанерцептом у 10 (77%) детей было легкое течение псориаза, у 3 (23%) детей – среднетяжелое. Значение показателя индекса PASI к моменту назначения этанерцепта составило 3,7 (3-8,2) баллов (минимально – 0,2, максимально – 14), среднее значение BSA – 7,0 (4-13) % (минимально – 1, максимально – 19).

Средняя оценка ВАШ врача составляла 70 ± 15 мм, ВАШ пациента и/или его родителя – 71,5 (65-90) мм. Значение СНАQ до инициации этанерцепта составило в среднем 1,34 (1,1-1,68) (таблица 4.1).

В дебюте заболевания у 2 (11%) детей однократно отмечался положительный АНФ в низком титре. Ревматоидного увеита не было зафиксировано ни у одного ребенка. У всех детей исходно и на момент назначения терапии этанерцептом был отрицательный ревматоидный фактор.

До назначения терапии этанерцептом среднее значение СОЭ составило 28 (20,75-40) мм/ч, среднее значение СРБ – 0,8 (0,06-2,44) (минимально - 0, максимально - 13) мг/дл. У 2 (11%) детей показатели СОЭ и СРБ были в пределах референсных значений, у остальных детей ≥ 13 мм/ч (табл. 4.1). У 2 (11%) детей была отмечена I степень гуморальной активности заболевания, у 9 (50%) детей - II степень, у 5 (28%) детей - III степень гуморальной активности заболевания.

4.2 Предшествующая терапия

Все дети с псориатическим артритом (n=18) до инициации этанерцепта получали массивную иммуносупрессивную терапию (таблица 4.2, рисунок 4.1). В анамнезе 2 ребенка (11%) получали ГК перорально, 7 (38,5%) детей - повторные курсы ГК в виде пульс-терапий, 9 (49,5%) детям проводились внутрисуставные введения ГК, 12 (66%) детей получали метотрексат в дозе 10-15 мг/м²/нед, 5 (27,5%) детей получали лечение сульфасалазином, остальные дети получали комбинированную иммуносупрессивную терапию (таблица 4.2, рисунок 4.1).

К моменту инициации этанерцепта только 1 ребенок (5,5%) получал преднизолон перорально, 12 детей (66%) получали метотрексат в монотерапии, 3 (16,5%) ребенка получали сульфасалазин, 1 (5,5%) ребенок – лефлуномид и еще 1 (5,5%) ребенок получал метотрексат в сочетании с лефлуномидом (таблица 4.2, рисунок 4.1).

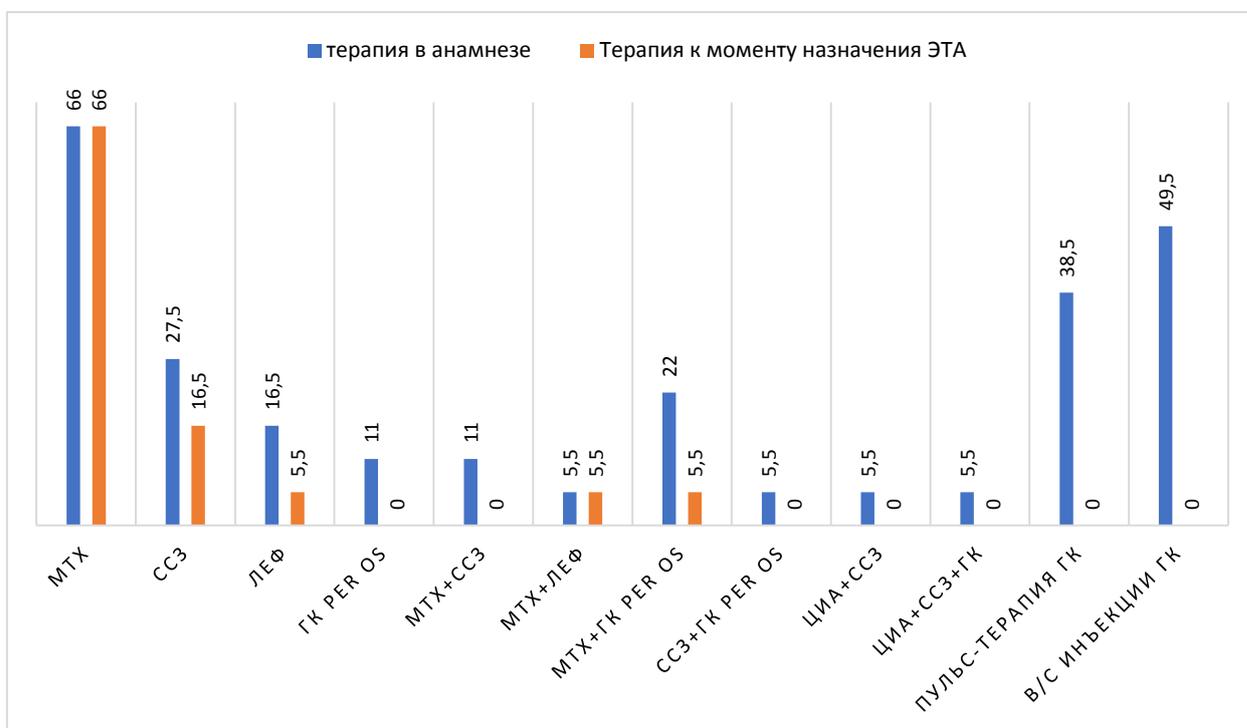
В момент инициации этанерцепта все дети были переведены на терапию метотрексатом.

Четыре ребенка из 18 (22%) в анамнезе имели опыт применения ГИБП. Два (11%) ребенка получали инфликсимаб и 2 (11%) ребенка – адалимумаб. Препараты были отменены в связи с неэффективностью или развитием побочных явлений.

Таблица 4.2. Характеристика предшествующей терапии в дебюте и к моменту назначения этанерцепта у пациентов с ЮПсА

Препараты	Терапия в анамнезе	Терапия к моменту назначения этанерцепта
Метотрексат (МТХ)	12 (66%)	12 (66%)
Сульфасалазин (ССЗ)	5 (27,5%)	3 (16,5%)
Лефлуномид	3 (16,5%)	1 (5,5%)
Глюкокортикоиды (ГК) per os	2 (11%)	-
МТХ+ССЗ	2 (11%)	-
Метотрексат+лефлуномид	1 (5,5%)	1 (5,5%)
Метотрексат+ГК per os	4 (22%)	1 (5,5%)
Сульфасалазин+ГК per os	1 (5,5%)	-
Циклоспорин А+ССЗ	1 (5,5%)	-
Циклоспорин А+ССЗ+ГК	1 (5,5%)	-
Пульс-терапия ГК	7 (38,5)	-
Внутрисуставные инъекции ГК	9 (49,5%)	-

Рисунок 4.1 Характеристика предшествующей терапии в дебюте и к моменту назначения этанерцепта у пациентов с ювенильным псориатическим артритом.



4.3 Эффективность этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом

4.3.1 Динамика суставного синдрома

Спустя 6 месяцев в изучаемой группе (n=18), отмечено значительное снижение количества активных суставов с 8 (5-16,5) до 5,5 (2,75-8,5) ($p < 0,01$) и суставов с ограничением функции с 9 (5,75-18,25) до 6 (4-17) ($p < 0,01$). К 12 месяцу от начала терапии оценка состояния проведена у 17 детей (рисунок 4.11). Один ребенок переключен на другой ГИБП, в связи с недостаточной эффективностью. Отмечено последующее снижение количества активных суставов до 1 (0,5-3). Количество суставов с ограничением функции снизилось до 2 (1-9). К 18 месяцу от начала исследования оценка эффективности терапии этанерцептом проведена у 14 больных, 3 ребенка в связи с достижением возраста 18 лет были переданы под наблюдение ревматологов взрослой сети (рисунок 4.11). К 18 месяцу терапии этанерцептом (n=14) количество активных суставов уменьшилось до 0 (0-0,25), количество суставов с

ограничением функции - без динамики – 2 (0,75-7,75) (таблица 4.3, рисунок 4.2 (a, b), 4.3).

Таблица 4.3 Статистическая характеристика показателей количества активных суставов и суставов с ограничением функции

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
Активные суставы	0 мес (n=18)	4	5	8	16,5	34	11,7	8,5	2
	6 мес (n=18)*	0	2,75	5,5	8,5	30	7,6	7,5	1,8
	12 мес (n=17)*	0	0,5	1	3	6	2	2	0,5
	18 мес (n=14)*	0	0	0	0,25	4	0,6	1,3	0,3
Суставы с ограничением функции	0 мес (n=18)	4	5,75	9	18,25	42	13,6	11,8	2,8
	6 мес (n=18)*	1	4	6	17	42	11,3	12,4	2,9
	12 мес (n=17)*	0	1	2	9	30	6,6	9,2	2,2
	18 мес (n=14)*	0	0,75	2	7,75	30	5,1	8,1	2,2
Min – Minimum, Q1 - 1st Quartile, Me – Median, Q3 - 3rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

*p<0,01

Рисунок 4.2 Динамическая картина суставного синдрома (активные суставы (a) и суставы с ограничением функции(b))

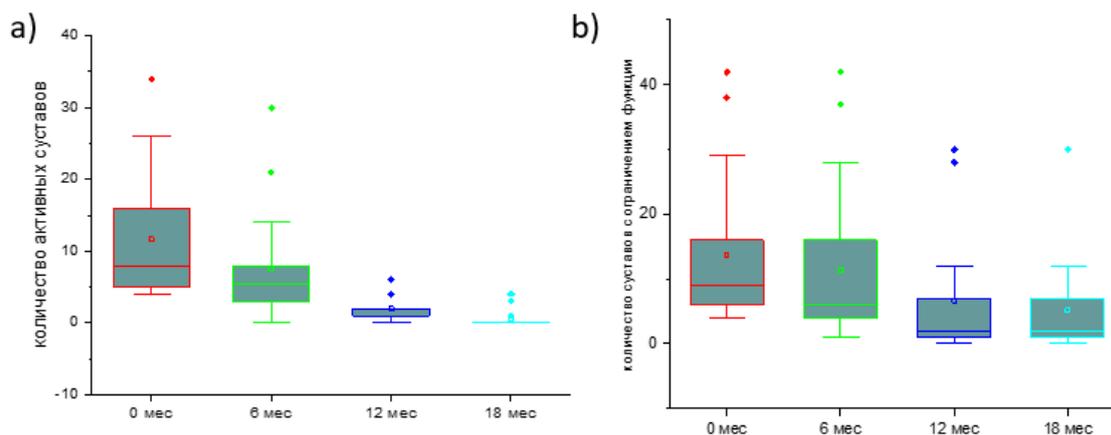
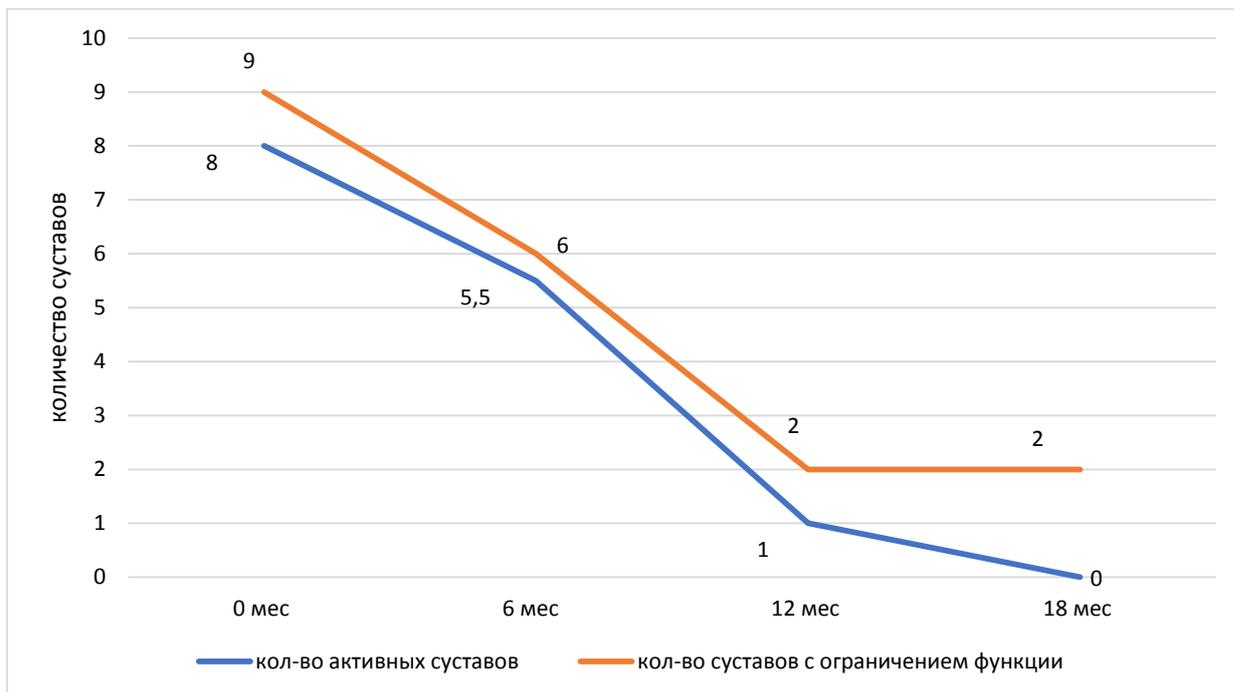


Рисунок 4.3. Динамика суставного синдрома при псориаитическом артрите у детей, получающих терапию этанерцептом



4.3.2. Оценка кожных проявлений

На фоне терапии этанерцептом отмечено улучшение кожного синдрома. Так, среднее значение показателя индекса PASI к 6 месяцу терапии снизилось с 3,7 (3-8,2) баллов до 1,6 (0,6-4,6) баллов ($p < 0,01$), среднее значение BSA снизилось с 7,0 (4-13)% до 4,9 (1-7) ($p < 0,01$). У 1 (7,7%) ребенка сохранялась среднетяжелое течение псориаза, у остальных 12 (92,3%) детей - легкое течение. У 1 (7,7%) ребенка отмечено полное очищение кожных покровов (достигнут PASI 100).

К 12 месяцу терапии этанерцептом оценку кожных проявлений удалось провести у 12 детей, 1 ребенок переключен на другой ГИБП (рисунок 4.11). Среднее значение PASI составило 0,35 (0,1-1,05) ($p < 0,01$), среднее значение BSA – 1,5 (0,75-3,15) ($p < 0,01$). У 2 (15,4%) детей удалось достигнуть ремиссии псориаза, у остальных 10 (84,6%) - отмечалось легкое течение. К 18 месяцу терапии этанерцептом оценка динамики кожного синдрома проведена у 9 детей, 3 ребенка были переданы под наблюдение ревматологов и дерматологов взрослой сети в связи с достижением 18 лет (рисунок 4.11). Так, среднее

значение PASI составило 0,1 (0-0,5) ($p<0,01$), среднее значение BSA - 0,7 (0,5-1) ($p<0,01$) (таблица 4.4, рисунок 4.4). У 3 (23,1%) детей зафиксирована фармакологическая ремиссия псориаза (PASI 100).

Рисунок 4.4. Динамика кожного синдрома у детей с ЮПСА на фоне терапии этанерцептом (PASI, BSA)

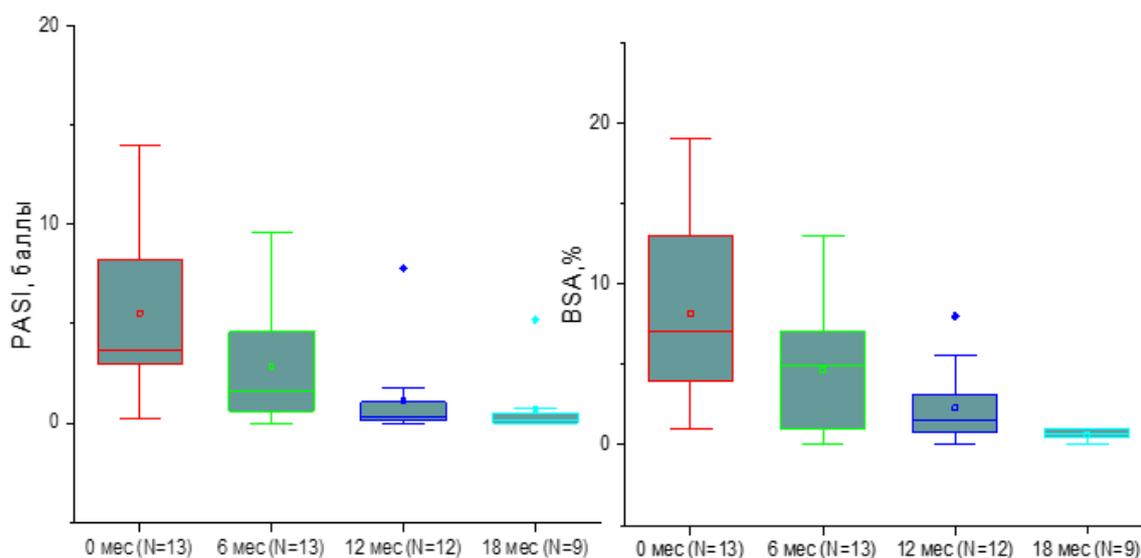


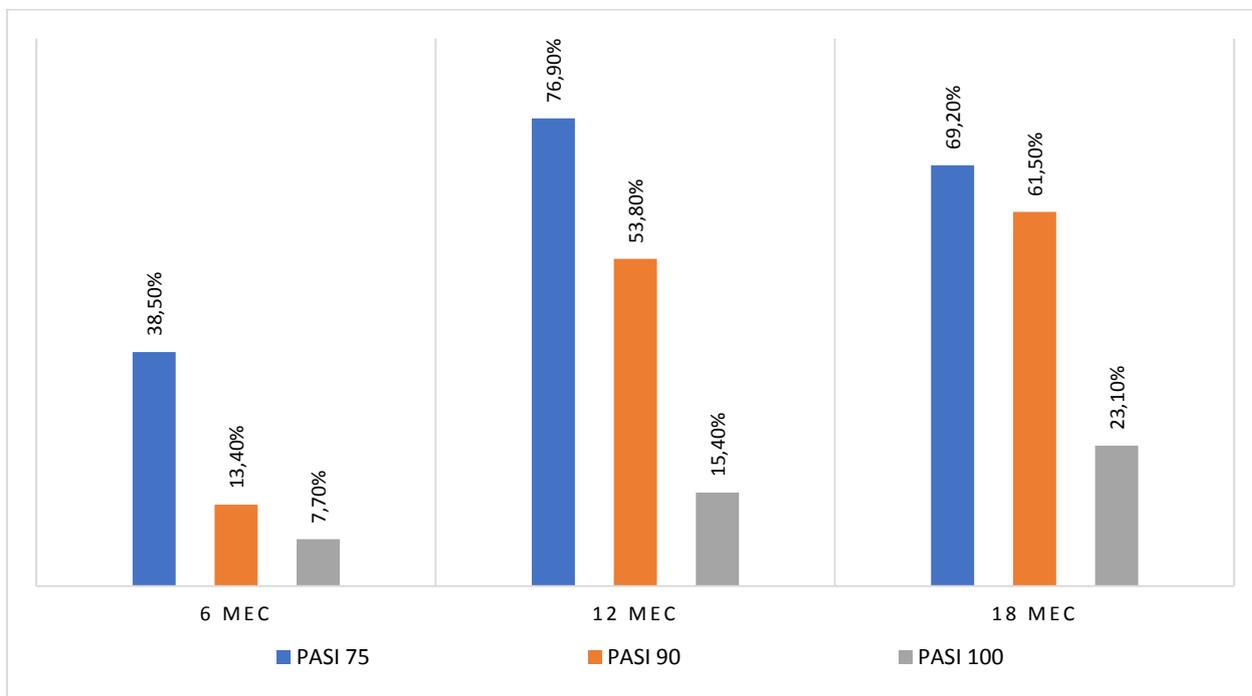
Таблица 4.4 Статистическая характеристика показателей PASI и BSA у пациентов с ЮПСА на фоне терапии этанерцептом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
PASI	0 мес (n=13)	0,2	3	3,7	8,2	14	5,5	4,28	1,17
	6 мес (n=13)*	0	0,6	1,6	4,6	9,6	2,8	2,88	0,80
	12 мес (n=12)*	0	0,1	0,35	1,05	7,8	1,15	2,28	0,63
	18 мес (n=9)*	0	0	0,1	0,5	5,2	0,69	1,60	0,51
BSA	0 мес (n=13)	1	4	7,0	13	19	8,16	5,63	1,56
	6 мес (n=13)*	0	1	4,9	7	13	4,65	4,23	1,18
	12 мес (n=12)*	0	0,75	1,5	3,15	9	2,53	3,13	0,90
	18 мес (n=9)*	0	0,5	0,7	1	4,4	1,01	1,25	0,39
Min – Minimum, Q1 - 1st Quartile, Me – Median, Q3 - 3rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

* $p<0,01$

Количество пациентов, достигших целевых показателей PASI 75, PASI 90, PASI 100 представлено на рисунке 4.5.

Рисунок 4.5 Уровень достижения PASI у пациентов с ЮПСА, получающих терапию этанерцептом



Динамика поражения ногтей: у 2 детей с изолированным поражением ногтей к 6 месяцу терапии удалось достигнуть полного улучшения состояния ногтевой пластинки.

4.3.3 Оценка гуморальной активности

Для оценки гуморальной активности заболевания у детей, получающих терапию этанерцептом, оценивались СОЭ и СРБ в динамике. К 6 месяцу терапии снижение уровня СОЭ было отмечено у 16 (89%) пациентов. У 1 (5,5%) ребенка сохранялась III степень, у 3 (16,5%) детей отмечена II степень активности заболевания, у 10 детей (55%) - I степень и у 4 детей (22%) показатели СОЭ были в пределах референсных значений. Спустя 6 месяцев средний показатель СОЭ составил 15 (6-18) мм/ч ($p < 0,01$). У всех детей было отмечено снижение уровня СРЮ до референсных значений.

У 2 детей, у которых исходно была СОЭ в пределах нормы, показатель остался прежним, в динамике не повышался. У 2 детей, у которых ранее отмечалась I степень активности, к 6 месяцу терапии показатели СОЭ

нормализовались и сохранялись в пределах нормы к 12 и 18 месяцам терапии. Один ребенок после 12 месяцев наблюдения был передан под наблюдение ревматолога взрослой сети в связи с достижением 18 лет.

Среди детей, у которых к моменту назначения этанерцепта отмечалась II степень активности (n=9): к 6 месяцу терапии у 2 детей СОЭ нормализовалась, у 6 детей СОЭ снизилась до I степени; у 1 ребенка сохранилась II степень гуморальной активности. К 12 месяцам терапии этангерцептом I степень активности зафиксирована у 3 детей, у 6 детей – показатели СОЭ нормализовались. К 18 месяцам терапии 2 ребенка были переданы под наблюдение ревматологов взрослой сети, у остальных 7 детей – лабораторной активности не зафиксировано.

Среди детей с высокой лабораторной активностью (n=5) к 6 месяцу терапии этанерцептом у 1 ребенка сохранялась высокая активность заболевания, в связи с чем осуществлено переключение терапии на другой ГИБП, у 2 детей отмечено снижение лабораторной активности до II степени, у 2 детей – до I степени. К 12 месяцу терапии - у 2 детей СОЭ снизилась до II степени, у 2 детей зафиксирована нормализация СОЭ. К 18 месяцу терапии у всех 4 детей показатели СОЭ были в пределах нормы (рисунок 4.7).

К 12 месяцу от начала инициации этанерцептом СОЭ снизилась у всех детей: У 10 детей (59%) – показатель СОЭ нормализовался, у 2 (11,8%) детей зарегистрирована II степень, у 5 детей (29,5%) - I степень. Средний показатель СОЭ в динамике спустя 12 месяцев составил 9 (4,5-14,5) мм/ч. СРБ не превышал референсные значения. К 18 месяцу терапии у всех детей отмечена нормализация показателей СОЭ. Уровень СОЭ в среднем составил 4,5 (3-7,25) мм/ч (таблица 4.5, рисунок 4.6, 4.7). СРБ не превышал норму референсных значений.

Таблица 4.5 Статистическая характеристика показателя гуморальной активности – СОЭ (мм/ч) у пациентов с ЮПСА на фоне терапии этанерцептом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
СОЭ,	0 мес (n=18)	3	20,75	28	40	90	31,89	20,80	4,90
	6 мес (n=18)*	3	6	15	18	39	15,67	10,35	2,44
	12 мес (n=17)*	3	4,5	9	14,5	15	8,71	4,66	1,13
	18 мес (n=14)*	3	3	4,5	7,25	16	5,71	3,67	0,98
Min – Minimum, Q1 - 1st Quartile, Me – Median, Q3 - 3rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

*p<0,01

Рисунок 4.6 Динамика показателей СОЭ (мм/ч) у детей с псориатическим артритом, получающих терапию этанерцептом

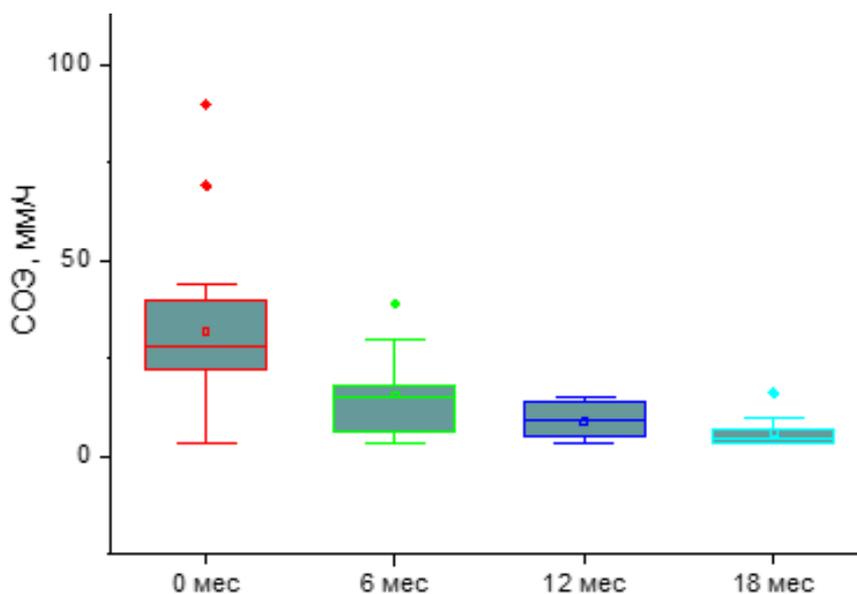
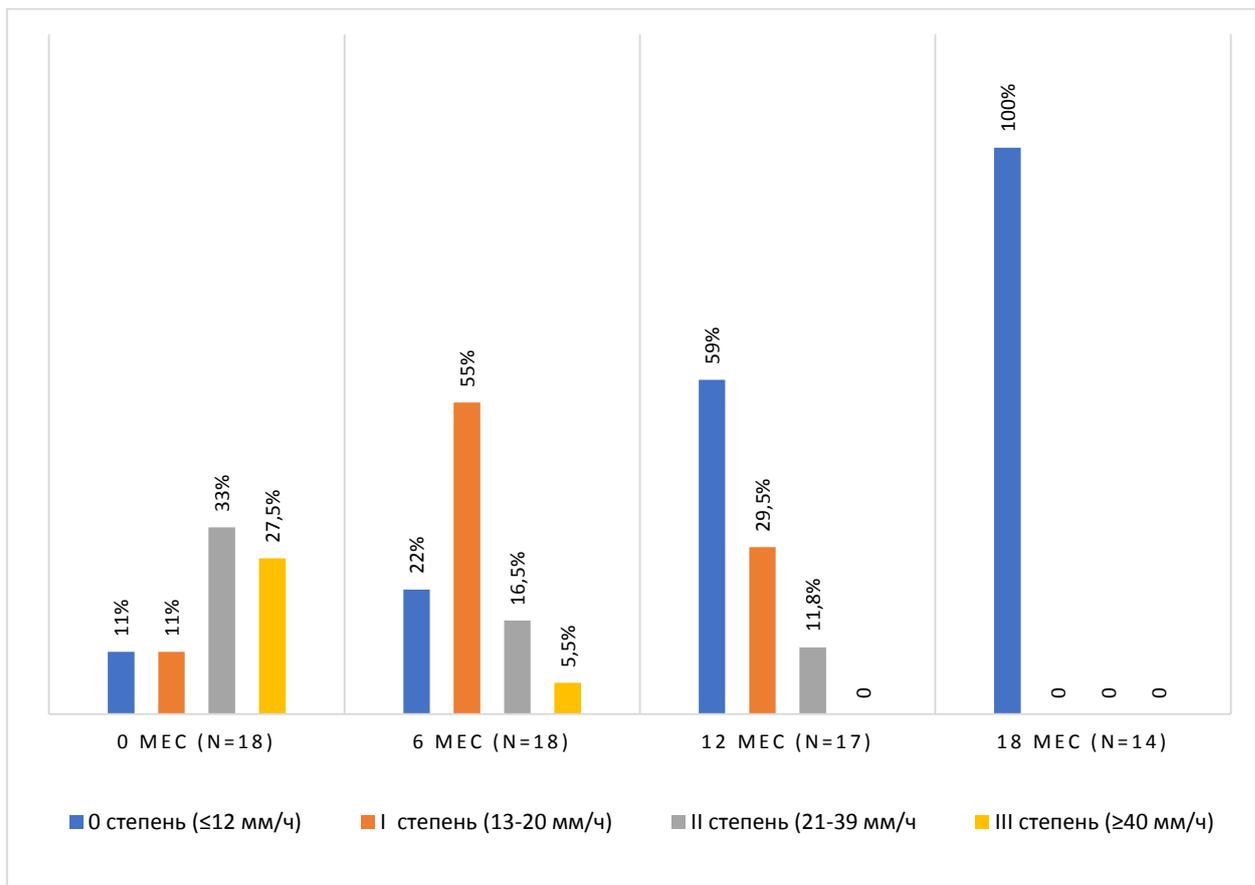


Рисунок 4.7 Динамика СОЭ у детей с псориатическим артритом, получающих терапию этанерцептом



4.3.4 Оценка общего состояния здоровья и функциональной способности

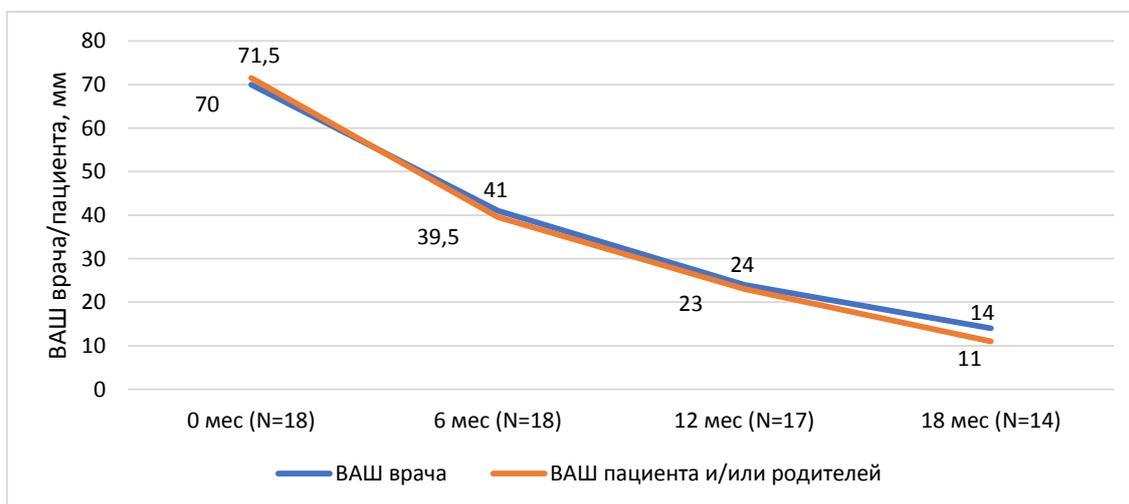
Для общей оценки активности болезни использовались Визуально-аналоговая шкала по мнению врача и пациента. К 6 месяцу лечения этанерцептом ВАШ врача снизилась с 70 ± 15 до 41 ± 25 мм ($p < 0,01$), оценка ВАШ пациента и/или его родителя с 71,5 (65-90) до 39,5 (24-60) мм ($p < 0,01$) К 12 месяцу - ВАШ врача снизился до 24 ± 18 мм, ВАШ пациента и/или родителей – до 23 (15-31) мм. К 18 месяцу ВАШ врача составил 14 ± 10 мм, ВАШ пациента и/или родителя - 11 (7-20) мм (таблица 4.6, рисунок 4.8, рисунок 4.9 (a, b)).

Таблица 4.6 Статистическая характеристика ВАШ врача и пациента/или родителя у пациентов у детей с псориатическим артритом, получающих терапию этанерцептом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
ВАШ	0 мес (n=18)	47	63	65	80	100	70,0	15	3,59
	6 мес (n=18)*	10	25	30	64	95	41,0	25	5,92
	12 мес (n=17)*	0	17	20	35	80	24,0	18	5,52
	18 мес (n=14)*	0	5	10	20	75	14,1	10	5,09
ВАШ	0 мес (n=18)	31	65	71,5	90	100	74,6	17,7	4,18
	6 мес (n=18)*	15	24	39,5	60	90	44,1	24,3	5,73
	12 мес (n=17)*	0	15	23	31	84	27,0	23,4	5,69
	18 мес (n=14)*	0	7	11	20	75	15,2	18,6	4,97
Min – Minimum, Q1 - 1st Quartile, Me – Median, Q3 - 3rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

*p<0,01

Рисунок 4.8. Динамика показателей ВАШ врача и пациентов и/или их родителей у детей с псориатическим артритом, получающих терапию этанерцептом



Спустя 6 месяцев с момента инициации этанерцепта СНАQ в среднем составил 0,74 (0,42-1,22) баллов ($p<0,01$), через 12 месяцев от момента инициации этанерцепта этанерцепта СНАQ в среднем составил 0,4 (0,26-0,67) баллов. К 18 месяцу уровень функциональной недостаточности снизился до 0,26 (0,13-0,34) баллов, что соответствует минимальным функциональным

нарушениям (рис. 4.9 с, таблица 4.7).

Рисунок 4.9 Динамика показателей активности заболевания (ВАШ
врача (а) и ВАШ пациента и/или родителя (б), 0-100 мм) и
функциональной способности (СНАQ (с)) на фоне терапии этанерцептом

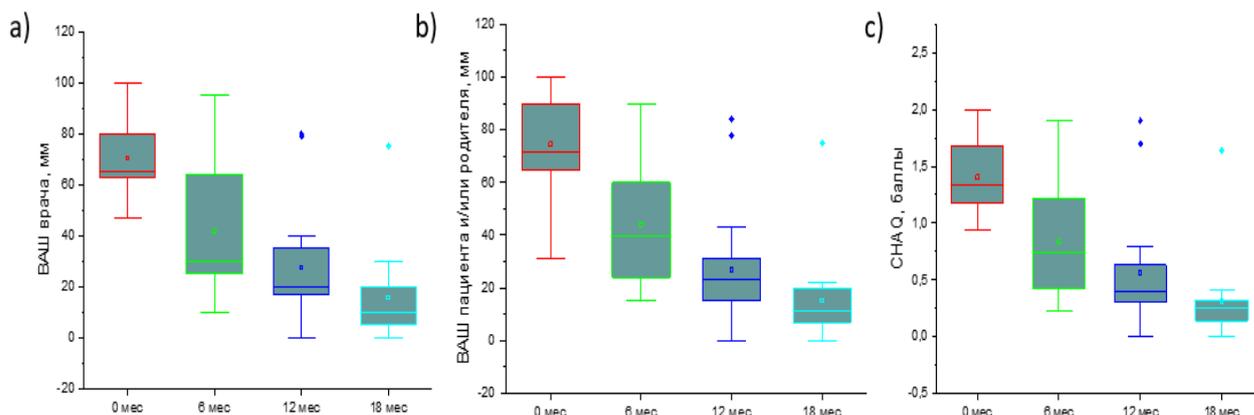


Таблица 4.7 Статистическая характеристика показателя СНАQ у
пациентов с ЮПсА на фоне терапии этанерцептом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
СНАQ,	0 мес (n=18)	0,94	1,10	1,34	1,68	2,0	1,40	0,330	0,078
	6 мес (n=18)*	0,23	0,42	0,74	1,22	1,9	0,84	0,499	0,118
	12 мес (n=17)*	0	0,26	0,4	0,67	1,9	0,56	0,509	0,123
	18 мес (n=14)*	0	0,13	0,26	0,34	1,64	0,32	0,403	0,108
	Min – Minimum, Q1 - 1st Quartile, Me – Median, Q3 - 3rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.								

*p<0,01

4.3.5 Оценка эффективности терапии этанерцептом по критериям

ACRpedi

Общая эффективность терапии этанерцептом оценивалась по критериям ACRpedi. К 6 месяцу терапии этанерцептом общая оценка эффективности проводимого лечения проведена у всех детей (n=18): все дети кроме одного имели минимально значимое 30% улучшение состояния (ACRpedi30 достигнут у 17 (94,4%) детей). ACRpedi50 достигнут у 10 детей (55,5%), ACRpedi70 – у 1 (5,56%). Доля неответчиков составила 5,56%. Учитывая недостаточную эффективность терапии этанерцептом, сохраняющуюся активность кожного, суставного синдромов, высокую лабораторную активность, у данного ребенка осуществлено переключение на другой ГИБП, препарат выбора адалимумаб. К 12 месяцу терапии этанерцептом при комплексной оценке эффективности терапии все оставшиеся дети (n=17) ответили на лечение: ACRpedi30 достигнут у всех детей, ACRpedi-50/70/90/100 составили 88,9%, 61,1%, 11,1%, 5,56%, соответственно. Фармакологическая клиничко-лабораторная ремиссия достигнута в 16,7% случаев. К 18 месяцу от начала терапии ACRpedi оценен у 14 детей: ACRpedi30/50 получен у всех оставшихся детей, ACRpedi 70/90/100 составили 72,2%, 33,3%, 11,1%, соответственно (рисунок 4.10, 4.11, таблица 4.8). У 8 (44,4%) пациентов от исходного числа детей к 18 месяцу терапии была достигнута фармакологическая клиничко-лабораторная ремиссия заболевания. Одному ребенку удалось отменить метотрексат, сохранив монотерапию этанерцептом с хорошим клиническим эффектом.

Рисунок 4.10 Эффективность этанерцепта у детей с ювенильным псориатическим артритом по критериям ACRpedi

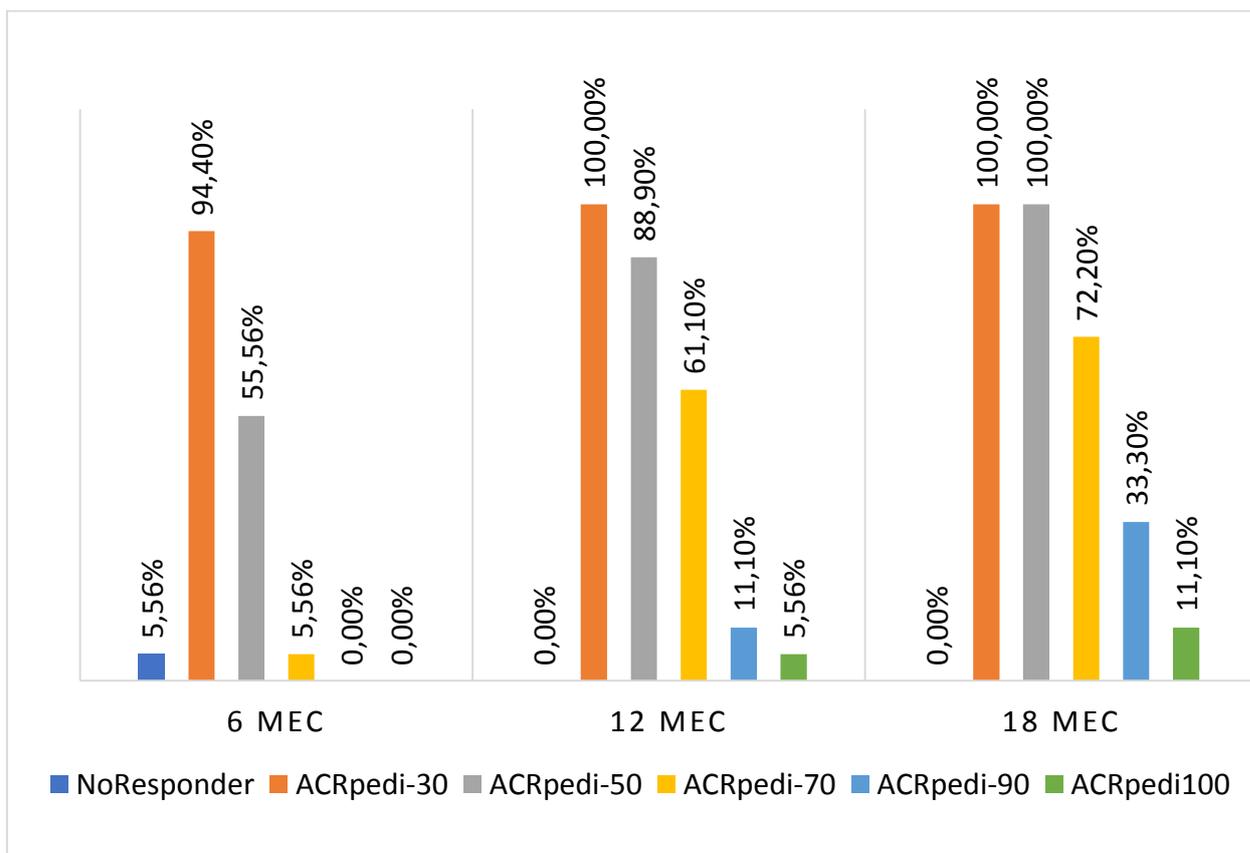
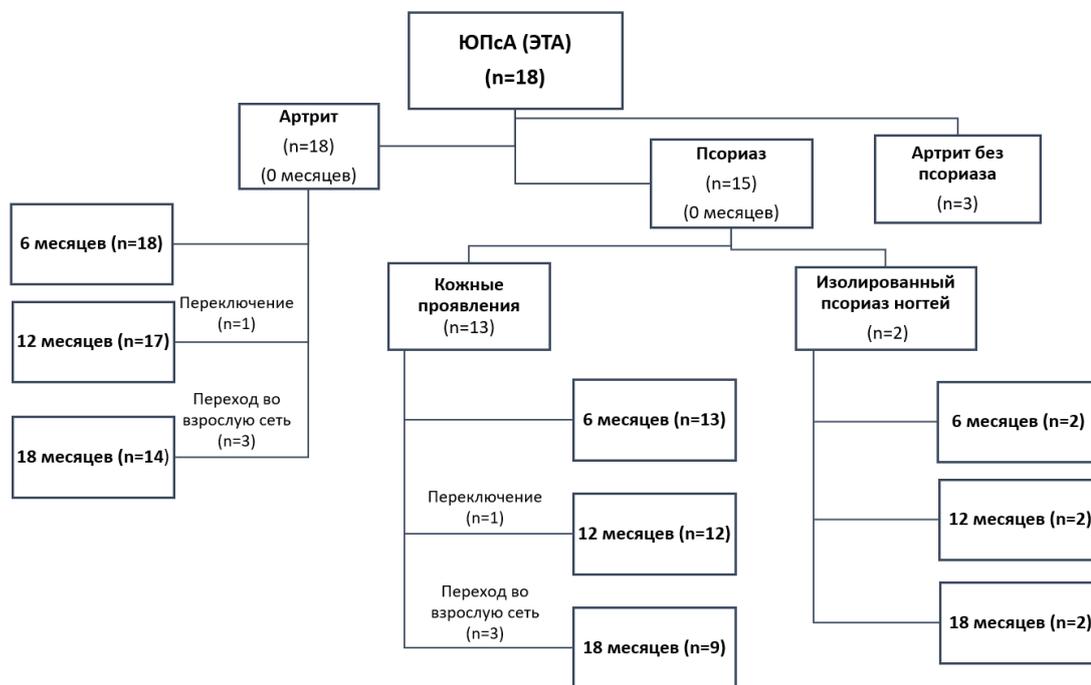


Таблица 4.8 Динамика показателей активности заболевания у детей с псориатическим артритом, получающих терапию этанерцептом

	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес
Активные суставы, n	8 (5-16,5)	5,5 (2,75-8,5)*	1 (0,5-3)*	0 (0-0,25)*
Суставы с ограничением функции, n	9 (5,75-18,25)	6 (4-17)*	2 (1-9)*	2 (0,75-7,75)*
BSA, %	15 (5-33)	6 (1-24)*	2 (0,25-7,5)*	1 (0-2,25)*
ВАШ врача, мм	70 ± 15	41 ± 25*	24 ± 18*	14 ± 10*
ВАШ пациента и/или родителя, мм	71,5 (65-90)	39,5 (24-60)*	23 (15-31)*	11 (7-20)*
СНАQ	1,34 (1,18-1,68)	0,7 (0,42-1,22)*	0,4 (0,26-0,67)*	0,26 (0,13-0,34)*
СОЭ, мм/ч	28 (40-87)	15 (6-18)*	9 (4,5-14,5)*	4,5 (3-7,25)*
СРБ, мг/дл	0,8 (0,06-2,44)	0 (0-0,19)*	0 (0-0,1)*	0 (0-0,06)*

* p<0,01

Рисунок 4.11 Схематическое изображение количества детей с псориатическим артритом на фоне терапии этанерцептом в течение наблюдаемого промежутка времени



4.4 Нежелательные явления

Серьезных нежелательных явлений в виде инфекционных заболеваний, случаев туберкулеза, онкологических заболеваний, а также значимых отклонений лабораторно-инструментальных данных зафиксировано не было. Нежелательные явления, наблюдаемые нами, включали гиперемию в месте инъекции у 1 пациента (5,56%), головокружение у 1 (5,56%) и аллергический конъюнктивит у 1 (5,56%) ребенка (таблица 4.9). Нежелательные явления не являлись жизнеугрожающими и не требовали прекращения лечения.

Таблица 4.9 Нежелательные явления у пациентов с ювенильным псориатическим артритом на фоне терапии этанерцептом

Нежелательные явления	Количество (по кол-ву пациентов)	
	n	%
Гиперемия в месте инъекции	1	5,56%
Головокружение	1	5,56%
Аллергический конъюнктивит	1	5,56%

4.5 Заключение

На фоне терапии этанерцептом уже к 6 месяцу у большинства пациентов с ЮПсА был получен хороший ответ на лечение. Так, ACRpedi30 получен у 94,4% пациентов. На данном этапе терапии 1 ребенку в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, осуществлено переключение на другой ГИБП. Эффективность препарата нарастала. Так к 12 и 18 месяцу терапии все оставшиеся дети ответили на лечение. У 11,1% детей к 12 месяцу лечения и удалось достичь статуса неактивного заболевания, к 18 месяцу – у 33,3%. Хороший ответ на терапию этанерцептом получен и в отношении псориатических проявлений ЮПсА. Так, к 12 месяцу терапии уже у 14,2% детей удалось достигнуть ремиссии псориаза, а к 18 месяцу – у 21,4%.

Таким образом, этанерцепт оказался эффективным и безопасным препаратом в отношении как артрита и псориаза.

4.6 Клинический пример

«Положительный опыт применения генно-инженерного биологического препарата (этанерцепт) у ребенка с ювенильным псориатическим артритом».

Пациентка К., 2000 г.р., наблюдалась в УДКБ с 2014 г. с клиническим диагнозом: *Ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант, мутилирующая форма?, серонегативный по ревматоидному фактору, активность III-II степени, рентгенологическая стадия II, функциональный класс 2Б. Псориаз, бляшечная форма.*

Из анамнеза жизни: ребёнок от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении беременности. Роды 1 самопроизвольные срочные. Вес при рождении 2770г, длина тела - 49см, закричала сразу. К груди приложена в первые сутки, грудное вскармливание до 4 месяцев. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Детские инфекции: ветряная оспа в 4 года. Прививки по возрасту до начала настоящего заболевания. Реакция Манту: 2009 – 5мм, 2010 – 14мм, 2011- 13мм, 2012 – 10мм, 2013 – 10мм, 2014 – 10мм, 2015 – 10 мм. ДСТ 16.10.15 – отриц. Семейный анамнез: у мамы и деда – псориаз. Аллерганамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания (рисунок 4.12): девочка больна с апреля 2014г, дебют с псориатических проявлений в виде псориаза волосистой части головы, быстрым распространением псориатических проявлений на все тело, получала местную терапию. Через 1 месяц от дебюта псориаза присоединились отек и боль в правом голеностопном суставе, лихорадка до 38,6. Находилась на стационарном лечении. При обследовании: СОЭ до 65-62мм/ч, лейкоциты до 11.8 тыс, СРБ 4+. Осмотрена окулистом – увеита нет. Получала лечение – НПВП (диклофенак), сульфасалазин в течение 5 месяцев, препарат был отменен самостоятельно. Консультирована ревматологом в ЛДО в августе 2014г, диагноз: ЮИА. Псориаз. Направлена на госпитализацию в ДРО. При госпитализации в ДРО 09-10.2014г в статусе: обильные псориатические шелушащиеся высыпания преимущественно на волосистой

части головы, лице, ушных раковинах, меньше на плечах, груди, спине, ягодицах, в области пупка, единичные на конечностях; минимальное ограничение в ШОП, ВНЧ, хруст; болезненность при движении в правом плечевом, левом коленном суставе; небольшое ограничение разведения и ротации в т/б, коленные суставы с пролиферативными изменениями, сглаженность в г/с, больше справа, утолщение ахилловых сухожилий; «сосискообразная» деформация II, V пальцев левой стопы, V пальца правой стопы, мин. пролиферативные изменения в м/ф суставах пальцев стоп. BSA 17%, PASI 9,8, AC=26, СНФ=17. Лабораторно: тромбоцитоз до 487, СРБ 30 мг/л, СОЭ до 48мм/ч. Консультирована дерматологом, диагноз – псориаз, рекомендации по лечению даны. Установлен диагноз «ЮИА, полиартрит. Псориаз», назначена базисная терапия метотрексатом в дозе 15мг/нед п/к. На фоне терапии состояние с положительной динамикой кожного и суставного синдрома: явления псориаза купировались практически полностью (BSA 2%, PASI 1,2, достигнут PASI 90). Со стороны суставного синдрома - AC=0, СНФ=24, достигнут ACR pedi 50. Лабораторно СОЭ ~10-15 мм/ч, СРБ – отр. Стабильное состояние до 2016г.

Однако с весны 2016г – обострение суставного, кожного синдромов, высокая клинико-лабораторная активность (69 мм/ч), отрицательная Ro картина в суставах (рентгенография кистей - фаланги в вынужденном положении сгибания. (справа 2,3,4,5, слева 2). Суставные щели сужены справа 2,5, слева 2 пальцы, периартикулярные ткани завуалированы. Справа 3 плюсневая кость несколько вздута, кортикальный слой истончен, в диафизе-прослеживаются участки просветлений. Выраженный остеопороз запястьев и м/ф суставов, больше слева), субфебрильная лихорадка, что связывают со стрессом на экзаменах в школе. Суставной синдром: нарушение осанки, асимметрия плечевого и тазового поясов, треугольников талии. Умеренное ограничение в ШОП (боковые движения), небольшая асимметрия при открывании рта, асимметрия грудино-ключичных суставов (больше слева), отмечается «сосискообразная» деформация, отечность, ограничение

подвижности и артралгии пальцев рук и ног с гиперпигментацией (2,5 палец правой кисти, 2 палец левой кисти, 2,4 палец левой ноги, 2,5 палец левой ноги). Ограничено разведение и ротации в т/б суставах Отечность и ограничение подвижности в коленных суставах, больше слева, артралгии при движениях. Отечность, артралгии и ограничение подвижности в левом голеностопном суставе и левой стопе. Ахилловы сухожилия утолщены, больше слева. Походка изменена. Формирующийся hallux valgus с обеих сторон. Энтезопатии в проекции остистых и поперечных отростков шейных позвонков. Проба Отто 5 см, Шобера 4,5 см. Кожный синдром – множественные псориазические бляшки на волосистой части головы, туловище. Ребенок консультирован проф. Жолобовой Е.С. – рекомендовано усиление терапии ГИБП (этанерцепт). Первая инициация 10.2016 г – этанерцепт 50 мг п/к. Введение препарата перенесла удовлетворительно, побочных и нежелательных явлений не отмечено.

На фоне терапии этанерцептом отмечена положительная динамика со стороны суставного и кожного синдромов. К 6 месяцу терапии: активные суставы = 21, суставы с ограничением функции =28, СОЭ снизилась до 11 мм/ч, достигнут ACR pedi 30. В отношении псориаза – достигнуто 75% улучшение состояния кожи (PASI 75). К 12 месяцу терапии этанерцептом количество AC – 0, СНФ - 23, СОЭ 10 мм/ч, достигнут ACR pedi 50; в отношении кожного синдрома - достигнут PASI 90. К 18 месяцу терапии достигнуты ACR pedi 75 и PASI 100 (рисунок 4.12).

Рисунок 4.12. Схема истории болезни

	Дебют в 14 лет 03.2014	Наблюдение в УДКБ (Сеченовский университет) с 09.2014							
		09.2014г	2015 - 2016		09.2016	Подключение ГИБП - этанерцепт			
						мес	6	12	18
Кожа	BSA 17%	BSA 17% PASI 9,8	С т а с о б и л о з а н и я	BSA 2% PASI 1,2 Достигнут PASI 90	Обострение Стресс (экзамены)	AC	21	0	0
						СНФ	28	23	20
Суставы	AC = 1 СНФ=1	AC=26 СНФ=17		AC=0 СНФ=24	AC = 26 СНФ=29 СОЭ = 69 мм/ч PASI 9,7	СОЭ (мм/ч)	11	15	7
						ACR pedi	30	50	75
Лабораторные показатели	СОЭ 65 мм/ч СРБ 4+ АНФ 1:80	СОЭ 48 мм/ч СРБ 30 мг/л АНФ 1:80		СОЭ ~10-15 мм/ч		Кожа (PASI)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
				СРБ - отр					
Диагноз	ЮИА. Псориаз	ЮИА, псориатический вариант, полиартрит. Псориаз			ЮИА, псориатический вариант (мутилирующий?), полиартрит. Псориаз.				
Лечение	Сульфасалазин (отменен через 5 мес). Местное лечение Псориаза	Метотрексат 15 мг/нед, Фолиевая кислота, НПВП. Местное лечение псориаза			MTX 15 мг/нед Этанерцепт 0,8 мг/кг/нед Фолиевая кислота Местное лечение псориаза				

Заключение: таким образом на фоне терапии этанерцептом удалось взять под контроль проявления артрита и псориаза, что дало возможность значительно улучшить функциональную активность суставов и повысить качество жизни пациентки.

Глава 5. Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом

5.1 Клинико-демографическая картина пациентов с ЮПсА, получающих терапию адалимумабом

В группу детей с ЮПсА, получающих адалимумаб, включено 16 детей: 10 девочек (62,5%) и 6 мальчиков (37,5%). Средний возраст дебюта заболевания составил $5,8 \pm 3$ лет, от 2 до 14 лет. Средняя продолжительность заболевания до инициации адалимумабом составила $3,5 \pm 2$ года (таблица 5.1).

Таблица 5.1 Клинико-демографическая характеристика детей с псориатическим артритом до инициации адалимумабом

Показатели	ЮПсА
	$M \pm \delta / Me (Q1-Q3)$
Количество больных (n)	16
Соотношение девочки/мальчики	10/6 (1,7/1)
Средний возраст дебюта заболевания (годы)	$5,8 \pm 3$
Длительность заболевания (годы)	$3,5 \pm 2$
Антинуклеарный фактор (n, %)	8 (50%)
Ревматоидный фактор (%)	0
Активные суставы (n)	5,5 (3-8,5)
Суставы с ограничением функции (n)	6 (3,5-10,5)
ВАШ врача (мм)	$65,9 \pm 12,7$
ВАШ пациента и/или родителя (мм)	$72,5 \pm 14$
CHAQ	1,25 (0,93-1,44)
BSA, %	8 (3-13)
PASI, баллы	9 (5-19)
СОЭ (мм/ч)	24,5 (21-32)

Среднее количество активных суставов до инициации адалимумабом составило 5,5 (3-8,5), а количество суставов с ограничением функции – 6 (3,5-10,5).

Все дети имели проявления псориаза: у 13 детей отмечались кожные проявления: бляшечный псориаз зафиксирован у 11 (68,75%) детей, каплевидный – у 2 (12,5%) детей, у 3 (18,75%) детей отмечалось изолированное поражение ногтей в виде симптома «наперстка», ониходистрофии.

Среди наблюдаемых нами детей с кожными проявлениями (n=13) у 7 (54%) детей было легкое течение псориаза, у 3 (23%) детей – среднетяжелое и у 3 (23%) детей – тяжелое течение псориаза (PASI>20). Значение показателя индекса PASI к моменту назначения адалимумаба составило 9 (5-19) баллов, среднее значение BSA – 8 (3-13) %.

ВАШ врача до инициации адалимумабом в среднем составила $65,9 \pm 12,7$ мм, ВАШ пациента и/или его родителя – $72,5 \pm 14$ мм. СНАQ в среднем составил 1,2 (0,93-1,44), что соответствует средним функциональным нарушениям (таблица 5.1).

У 5 (31,25%) детей из 16 имел место ревматоидный увеит. К моменту назначения адалимумаба у 3 (18,75%) детей увеит был компенсирован, у 1 (6,25%) ребенка – субактивный и у 1 (6,25%) ребенка – острый впервые выявленный передний увеит. В группе детей с увеитом (n=5) к моменту назначения адалимумаба у 2 (40%) детей АНФ был 1:640, у 3 (60%) детей – 1:320, при норме АНФ <1:160. Три (18,75%) ребенка из 16 наблюдаемых имели постоянно персистирующий высокий титр АНФ без поражения глаз – у 2 (66,7%) детей – 1:320, у 1 (33,3%) ребенка - 1:1280).

У всех детей исходно и на момент назначения терапии адалимумабом был отрицательный ревматоидный фактор.

До инициации адалимумабом СОЭ в среднем составила 24,5 (21-32) мм/ч, СРБ – 0,78 (0,1-1,01) мг/дл. У 3 (18,75%) детей показатели СОЭ и СРБ были в пределах нормы, у остальных детей ≥ 13 мм/ч и 0,8 мг/дл

соответственно (таблица 1). I степень активности зафиксирована у 2 (12,5%) детей, II степень активности – у 10 (62,5%) детей, III степень активности – у 1 (6,25%) ребенка.

5.2 Предшествующая терапия

Все дети с ЮПСА (n=16) до инициации адалимумабом получали массивную иммуносупрессивную терапию. В анамнезе 1 ребенок (6,25%) получал ГК перорально в монотерапии, 2 ребенка (12,5%) получали ГК перорально в максимальной дозе 1 мг/кг массы тела в сочетании с метотрексатом, 4 (25%) ребенка получали курсы ГК в виде пульс-терапий, 6 (37,5%) детей - внутрисуставные инъекции ГК. Двенадцать (75%) детей получали монотерапию метотрексатом в дозе 10-15 мг/м² в неделю, 4 (25%) ребенка - сульфасалазином, 1 (6,25%) ребенок – циклоспорин А в сочетании с метотрексатом и 1 (6,25%) ребенок - лефлуномид (таблица 5.2).

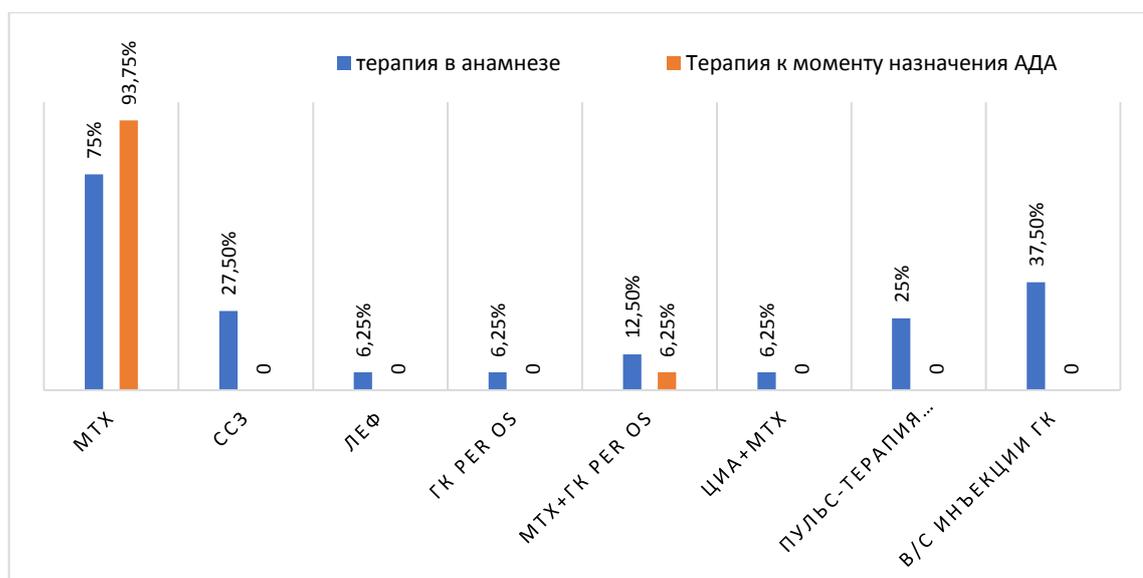
В момент назначения адалимумаба все дети получали лечение метотрексатом, в монотерапии - 15 (93,75%) детей, в сочетании с пероральным ГК - 1 (6,25%) ребенок (таблица 5.2, рисунок 5.1).

Три ребенка (18,75%) в анамнезе имели опыт применения ГИБП: инфликсимаб отменен из-за возникшей инфузионной аллергической реакции, этанерцепт и абатацепт в связи с неэффективностью.

Таблица 5.2. Характеристика предшествующей терапии в дебюте и к моменту назначения адалимумаба у пациентов с ЮПсА

Препараты	Терапия в анамнезе	Терапия к моменту назначения адалимумаба
Метотрексат	12 (75%)	15 (93,75%)
Сульфасалазин (ССЗ)	5 (27,5%)	-
Лефлуномид	1 (6,25%)	-
Глюкокортикоиды (ГК) per os	1 (6,25%)	-
Метотрексат+ГК per os	2 (12,5%)	1 (6,25%)
Циклоспорин А+МТХ	1 (6,25%)	-
Пульс-терапия ГК	4 (25%)	-
Внутрисуставные инъекции ГК	6 (37,5%)	-

Рисунок 5.1 Характеристика предшествующей терапии в дебюте и к моменту назначения адалимумаба у пациентов с ювенильным псориатическим артритом.



5.3 Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом

5.3.1 Оценка суставного синдрома

Исходно было отобрано 16 детей с ЮПсА, но один ребенок, который был инициирован адалимумабом в стационаре, отказался от дальнейшего лечения, в связи с чем динамическая оценка эффективности терапии у данного ребенка не является возможным. Все остальные дети (n=15) регулярно проходили обследование в условиях стационара каждые 6 месяцев.

Через 6 месяцев от момента инициации адалимумабом в изучаемой группе детей (n=15), отмечено уменьшение количества активных суставов 2 (0-4) ($p<0,01$), суставов с ограничением функции до 3 (2-11) ($p<0,05$).

Через 12 месяцев после инициации адалимумабом оценка суставного синдрома проведена у 12 детей. Три ребенка были переключены на другой ГИБП в связи с недостаточной эффективностью: у 2 детей отмечено прогрессирование суставного синдрома, у одного из них выявлены антитела к адалимумабу, осуществлено переключение на этанерцепт, и 1 ребенок переключен на тоцилизумаб в связи с непрерывно рецидивирующим увеитом, прогрессией суставного синдрома и рентгенологической картины. Число суставов с активным артритом снизилось до 0,5 (0-1) ($p<0,01$), суставов с ограничением функции - до 2 (1-4) ($p<0,01$). Одному ребенку терапия была отмена на 12 месяце в связи с развитием нежелательных явлений в виде частых повторных бактериальных инфекций, в связи с чем адалимумаб отменен, продолжена монотерапия метотрексатом. К 18 месяцу от начала терапии оценка эффективности адалимумаба проведена у 11 больных. Отмечено снижение числа суставов с активным артритом до 0 ($p<0,01$), суставов с ограничением функции до 1 (1-4) ($p<0,01$). (таблица 5.3, рисунок 5.2 (а, b), рисунок 5.3).

Таблица 5.3 Статистическая характеристика показателей
суставного синдрома у детей с псориатическим артритом, получающих
терапию адалimumабом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
Активные суставы	0 мес (n=16)	1	3	5,5	8,5	28	7,4	6,7	1,7
	6 мес (n=15)*	0	0	2	4	12	2,9	3,5	0,9
	12 мес (n=12)*	0	0	0,5	1	12	1,5	3,4	0,9
	18 мес (n=11)*	0	0	0	0	0	0	0	0
Суставы с ограничением функции	0 мес (n=16)	1	3,5	6	10,5	26	8,1	6,8	1,7
	6 мес (n=15)**	1	2	3	11	20	5,7	5,5	1,4
	12 мес (n=12)*	0	1	2	4	20	4,0	5,9	1,7
	18 мес (n=11)*	0	1	1	4	10	2,2	2,9	0,9
Min – Minimum, Q1 - 1 st Quartile, Me – Median, Q3 - 3 rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

*p<0,01 **p<0,05

Рисунок 5.2 Суставной синдром, динамическая картина (активные суставы (а) и сустав с ограничением функции (b))

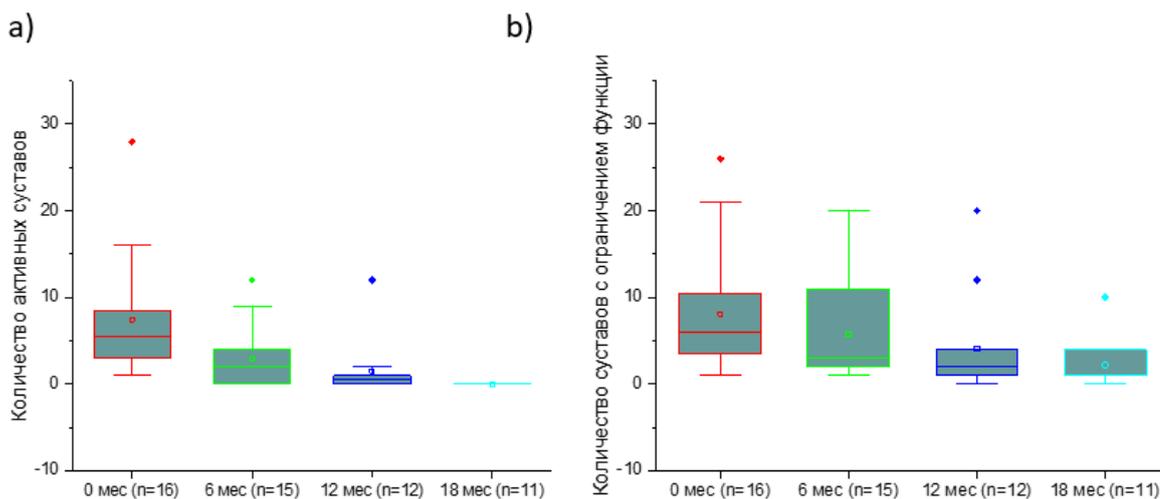
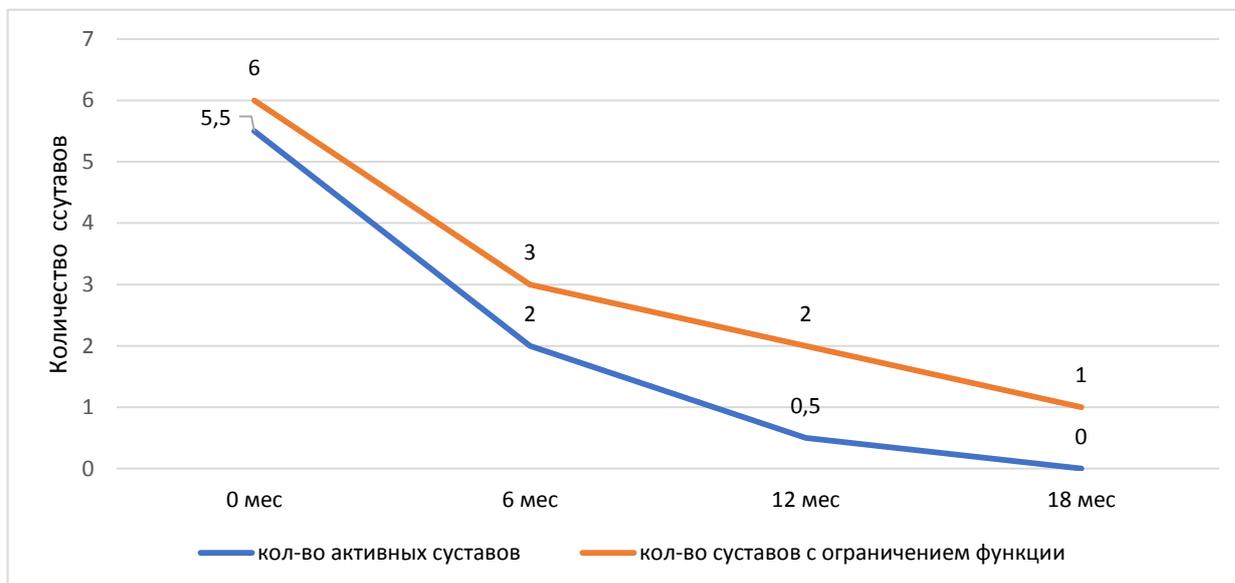


Рисунок 5.3. Динамика суставного синдрома у детей с псориатическим артритом, получающих терапию адалимумабом



5.3.2 Оценка кожных проявлений

На фоне терапии адалимумабом отмечено улучшение кожного синдрома. В связи с исключением одного ребенка с тяжелым псориазом, отказавшего от терапии адалимумабом, количество пациентов с кожными проявлениями псориаза составило 12.

Так, среднее значение показателя индекса PASI к 6 месяцу терапии снизилось с 9 (5-19) баллов до 3 (0-9) баллов ($p < 0,01$), среднее значение BSA с 8 (3-13)% до 1 (0-8,5) ($p < 0,01$).

У 4 (33,3%) детей уже через 6 месяцев терапии адалимумабом наблюдалось полное очищение кожных покровов (PASI 100), у 2 (16,7%) детей сохранялось среднетяжелое течение псориаза, у 7 (58,3%) детей - легкое течение. К 12 месяцу терапии адалимумабом оценку кожных проявлений удалось провести у 10 детей, 2 ребенка с кожным псориазом переключены на другой ГИБП в связи с ухудшением суставного синдрома. Среднее значение PASI составило 0,5 (0-4) ($p < 0,01$), среднее значение BSA – 0,5 (0-5) ($p < 0,01$). У 5 (41,6%) детей из 12 с кожным псориазом удалось достигнуть ремиссии, у остальных - отмечалось легкое течение.

К 18 месяцу терапии адалимумабом оценка динамики кожного синдрома проведена у 9 детей, 1 ребенку отменен адалимумаб в связи с развитием нежелательных явлений. Так, среднее значение PASI составило 1 (0-2) ($p < 0,01$), среднее значение BSA – 1 (0-2) ($p < 0,01$) (таблица 5.4, рисунок 5.4). У 5 (41,6%) детей из 12 с кожными проявлениями псориаза к 18 месяцу терапии адалимумабом сохранилась фармакологическая ремиссия псориаза.

Рисунок 5.4 Динамика кожного синдрома у детей с ЮПсА на фоне терапии адалимумабом (PASI, BSA)

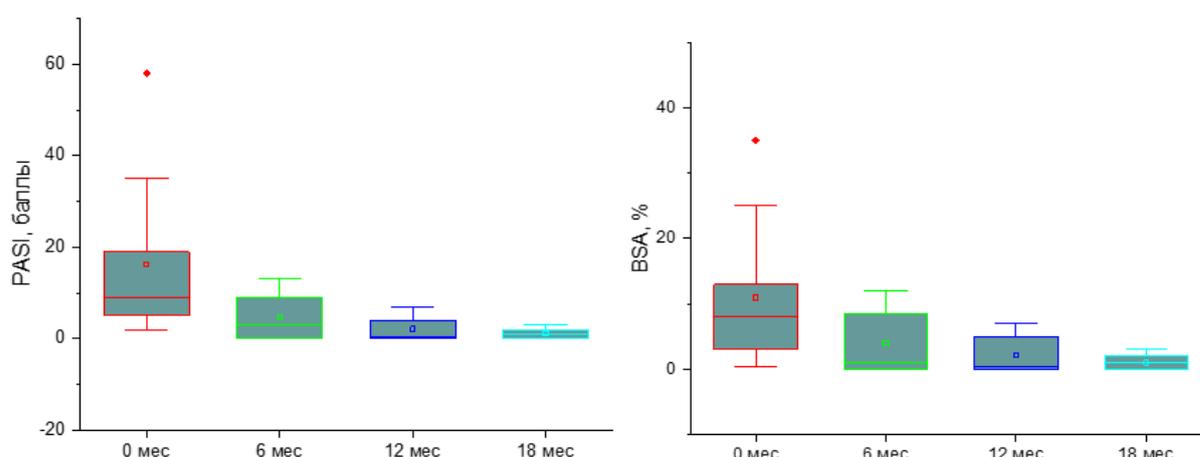


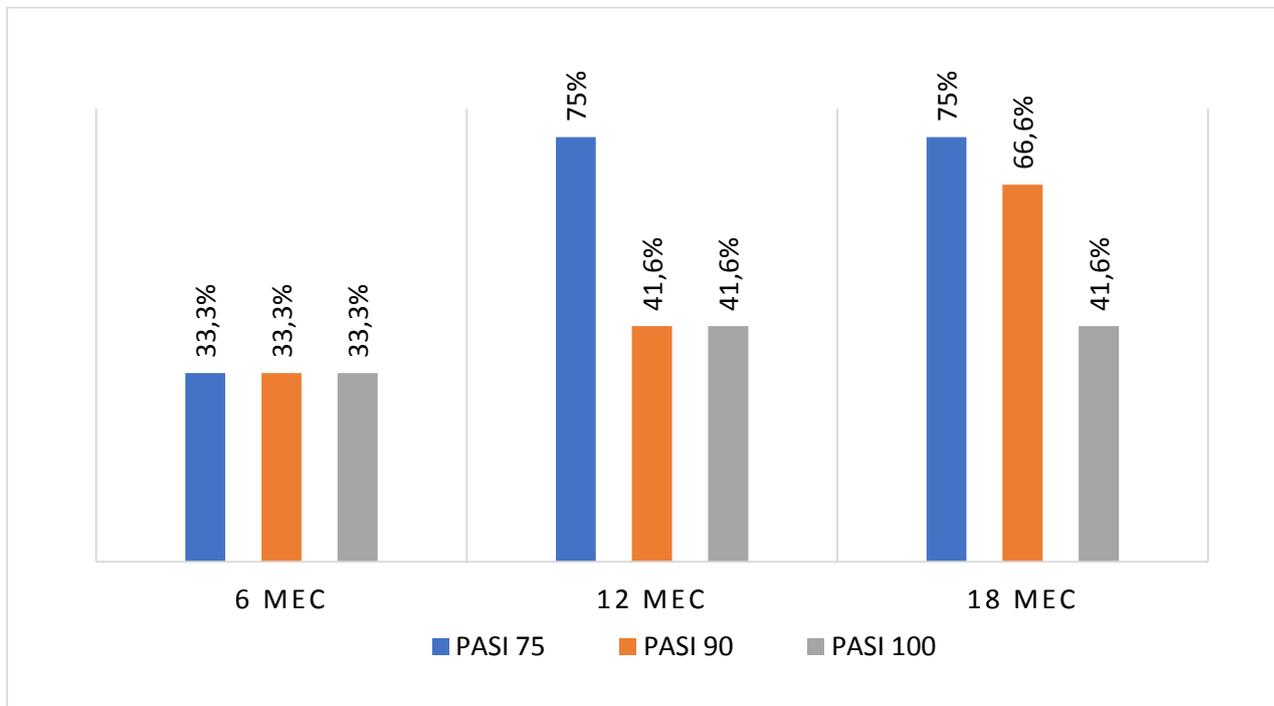
Таблица 5.4 Статистическая характеристика показателей PASI и BSA у пациентов с ЮПсА на фоне терапии адалимумабом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
PASI	0 мес (n=13)	2	5	9	19	58	16,2	16	4
	6 мес (n=12)*	0	0	3	9	13	4,7	4,7	1,3
	12 мес (n=10)*	0	0	0,5	4	7	2,14	2,7	0,8
	18 мес (n=9)*	0	0	1	2	3	1,08	1,2	0,4
BSA	0 мес (n=13)	0,5	3	8	13	35	10,9	10,2	2,8
	6 мес (n=12)*	0	0	1	8,5	12	4	4,8	1,4
	12 мес (n=10)*	0	0	0,5	5	7	2,07	2,7	0,87
	18 мес (n=9)*	0	0	1	2	3	1	1,1	0,37
Min – Minimum, Q1 - 1 st Quartile, Me – Median, Q3 - 3 rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.									

* $p < 0,01$

Количество пациентов, достигших целевых показателей PASI 75, PASI 90, PASI 100 представлено на рисунке 5.5.

Рисунок 5.5 Уровень достижения целевых показателей PASI у детей с ЮПСА на фоне терапии адалимумабом



Динамика поражения ногтей: у одного ребенка к 6 месяцу терапии удалось достигнуть полного улучшения состояния ногтевой пластинки, у оставшихся 2 детей к 12 месяцу терапии.

5.3.3 Оценка гуморальной активности

Для оценки гуморальной активности заболевания оценивались СОЭ и СРБ в динамике. К 6 месяцу терапии снижение уровня СОЭ было отмечено у всех больных (n=15). У 1 (8,3%) ребенка сохранялась III степень, у 2 (16,7%) детей отмечена II степень, у 5 детей (41,7%) - I степень и у 8 детей (66,7%) отмечена нормализация СОЭ. Уровень СОЭ спустя 6 месяцев от начала терапии адалимумабом в среднем составила 11 (5-16) мм/ч (p<0,01). У всех детей была отмечена нормализация показателей СРБ. Через 12 месяцев от начала терапии адалимумабом отмечено дальнейшее снижение СОЭ (n=12): у 1 (8,3%) ребенка - II степень, у 5 детей (41,6%) - I степень, у 8 детей (66,7%) – признаков повышенной гуморальной активности не выявлено. СОЭ в среднем

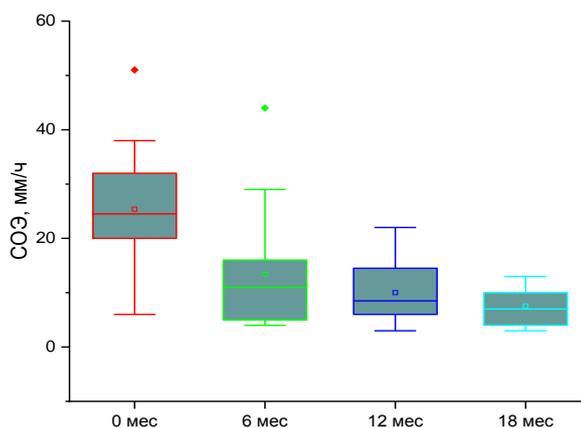
составила 8,5 (6-14,5) мм/ч. СРБ не превышал референсные значения. Через 18 месяцев терапии адалимумабом (n=11) у 1 (9%) ребенка отмечена - I степень, у остальных детей уровень СОЭ нормализовался. Среднее значение СОЭ составило 7 (4-10) мм/ч (таблица 5.5, рисунок 5.6). СРБ не превышал норму референсных значений.

Таблица 5.5 Статистическая характеристика показателя гуморальной активности – СОЭ (мм/ч) у пациентов с ЮПСА на фоне терапии адалимумабом

		Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
СОЭ	0 мес (n=16)	6	21	24,5	32	51	25,5	11,5	2,8
	6 мес (n=15)*	4	5	11	16	44	13,4	10,7	2,7
	12 мес (n=12)*	3	6	8,5	14,5	22	10	5,7	1,6
	18 мес (n=11)*	3	4	7	10	13	7,5	3,2	0,9
	Min – Minimum, Q1 - 1 st Quartile, Me – Median, Q3 - 3 rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.								

*p<0,01

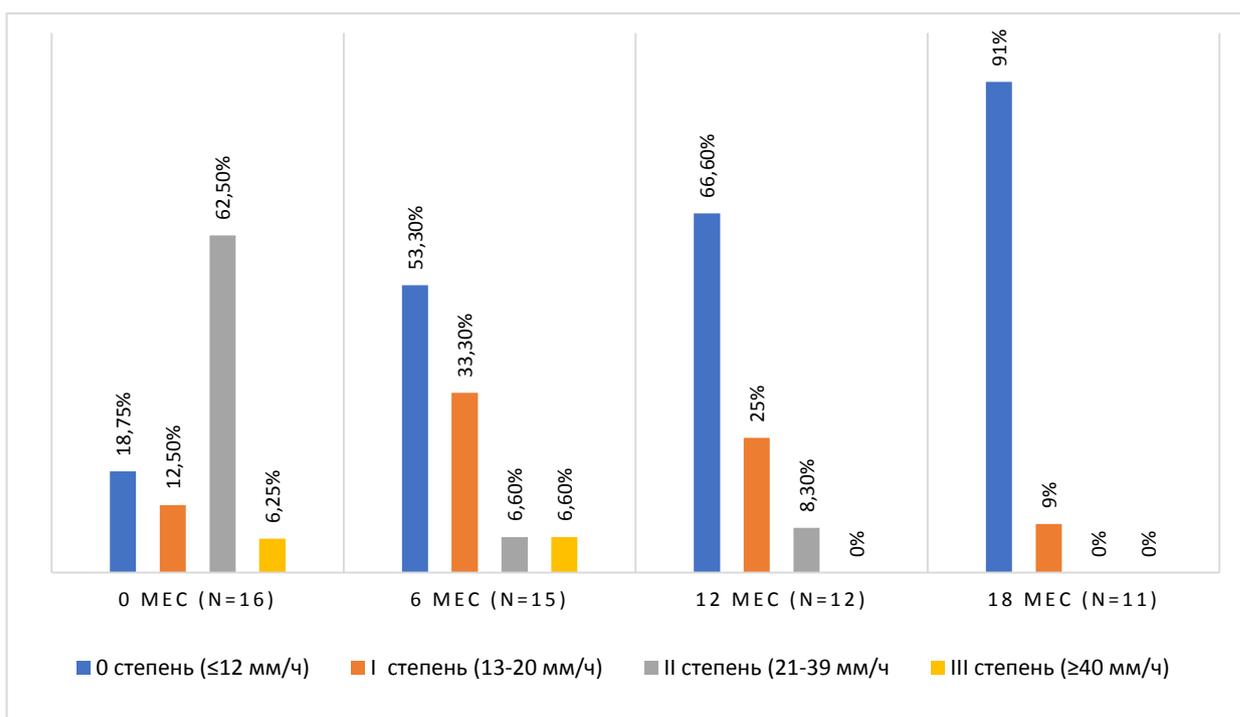
Рисунок 5.6 Динамика показателей СОЭ (мм/ч)



У 3 детей, у которых исходно была СОЭ в пределах нормы, показатель остался прежним, в динамике не повышался. У 2 детей, у которых ранее отмечалась I степень активности, к 6 месяцу терапии показатели СОЭ нормализовались и сохранялись в пределах нормы к 12 и 18 месяцам терапии. Среди детей, у которых к моменту назначения адалимумаба отмечалась II

степень активности (n=10): к 6 месяцу терапии у 5 детей СОЭ нормализовалась, у 5 детей СОЭ снизилась до I степени. К 12 месяцам терапии – I степень активности зафиксирована у 3 детей, у остальных детей – показатели СОЭ нормализовались. К 18 месяцам терапии у 1 ребенка отмечена I степень, у остальных – лабораторной активности не зафиксировано. Один ребенок с исходной высокой лабораторной активностью выбыл из наблюдения. К 6 месяцу терапии у одного ребенка отмечено повышение СОЭ со II степени до III (рисунок 5.7). Повышение СОЭ у данного ребенка связано с ухудшением состояния за счет обострения суставного синдрома, в связи с чем ребенок был переключен на другой ГИБП.

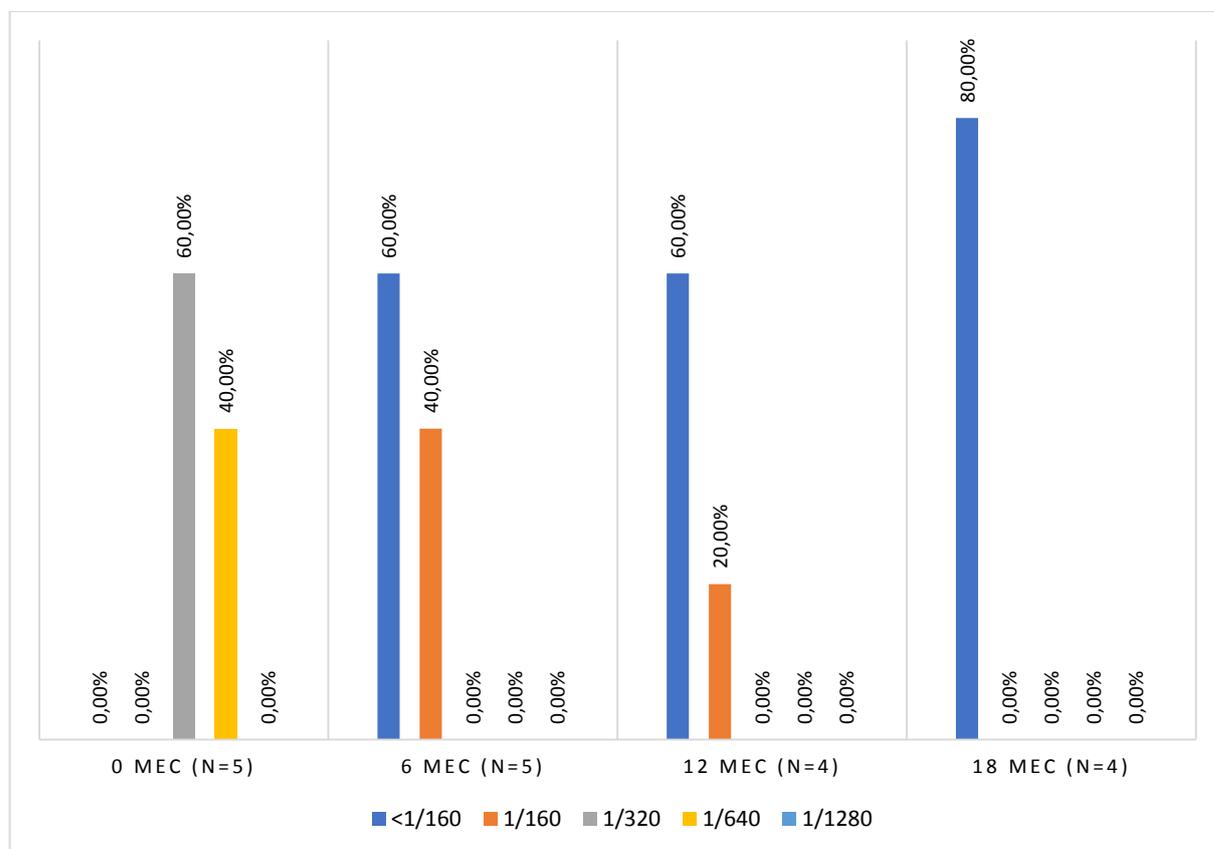
Рисунок 5.7 Динамика СОЭ у детей с псориатическим артритом, получающих терапию адалимумабом



Динамика АНФ

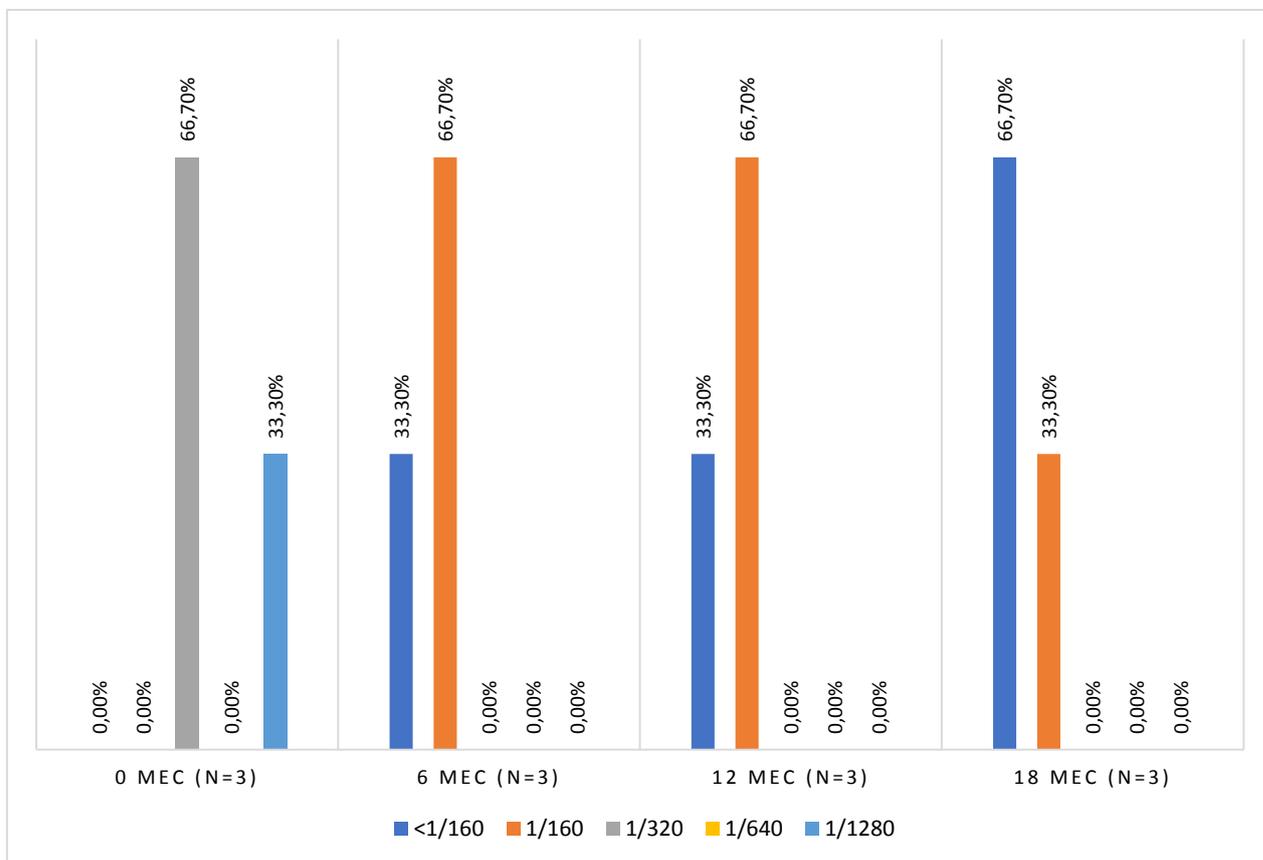
На фоне терапии адалимумабом как в группе детей с увеитом, так и с носительством АНФ, отмечено снижение титра АНФ. Так, к 6 месяцу терапии в группе детей с увеитом (n=5) у 3 (60%) детей АНФ снизился до нормальных показателей (<1:160) и у 2 (40%) детей снизился до пограничных цифр (1:160). На данном этапе 1 ребенок в связи с активным увеитом был переключен на тоцилизумаб, но стоит отметить, что на фоне терапии адалимумабом, несмотря на невозможность взятия под контроль увеит, АНФ с 1:320 снизился до 1:80, последующая оценка АНФ у данного ребенка не проведена. К 12 месяцу терапии у 1 (20%) ребенка сохранялся АНФ в низком диагностическом титре (1:160), у остальных 3 (60%) детей был в пределах нормы (<1:160), к 18 месяцу терапии у всех оставшихся детей АНФ снизился до нормальных показателей (рисунок 5.8).

Рисунок 5.8 Динамика АНФ на фоне терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом и увеитом



В группе детей с высокими титрами АНФ без увеита (n=3) к 6 месяцу терапии АНФ снизился у всех детей: у 2 (66,7%) детей - до 1:160, что соответствует пограничному значению и у 1 (33,3%) ребенка – до референсных показателей (1:80). К 12 месяцу терапии подобные показатели сохранились и лишь к 18 месяцу терапии адалимумабом у 2 (66,7%) детей зафиксирован нормальных титр АНФ (1:80), у 1 (33,3%) ребенка сохранился 1:160 (рисунок 5.9).

Рисунок 5.9 Динамика АНФ на фоне терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом без увеита с носительством АНФ



За весь период терапии адалимумабом все дети регулярно осматривались офтальмологом, новых случаев увеита зарегистрировано не было.

5.3.4 Оценка общего состояния здоровья и функциональной способности

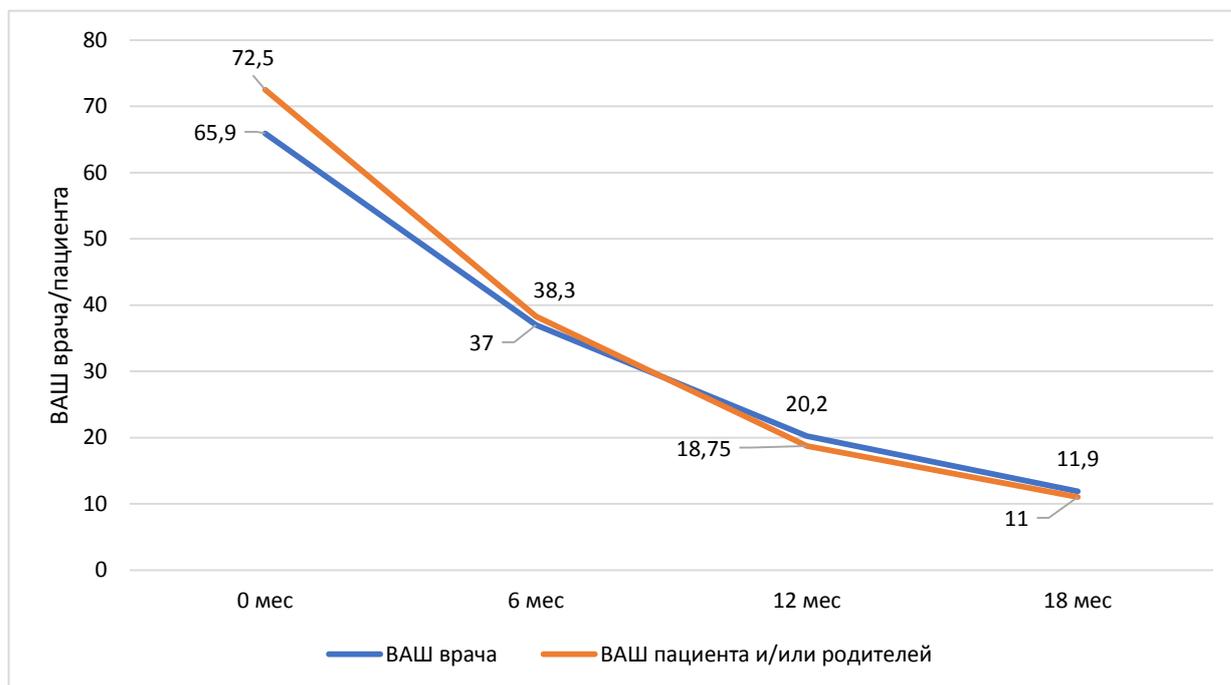
Через 6 месяцев на фоне терапии адалимумабом ВАШ врача уменьшилась с $65,9 \pm 12,7$ до $37 \pm 22,9$ мм ($p < 0,01$), ВАШ пациента с $72,5 \pm 14,1$ до $38,3 \pm 28,4$ (25 (18-69)) мм ($p < 0,01$) Спустя 12 месяцев терапии адалимумабом ВАШ врача снизился до $20,2 \pm 14,7$ мм, ВАШ пациента – до $18,75 \pm 17$ (12 (7,5-22,5)) мм. К 18 месяцу ВАШ врача составил $11,9 \pm 6,8$ мм, ВАШ пациента и/или родителя - 11 ± 8 (9 (5-15)) мм (таблица 5.6, рисунок 5.10).

Таблица 5.6 Статистическая характеристика ВАШ врача и пациента/или родителя у детей с псориатическим артритом, получающих терапию адалимумабом

		M	SD	SE of mean	Min	Q1	Me	Q3	Max
ВАШ врача	0 мес (n=16)	65,9	12,7	3,2	44	58	65	71,5	93
	6 мес (n=15)*	37	22,9	5,9	10	20	31	55	84
	12 мес (n=12)*	20,2	14,7	4,3	5	11	13,5	28,5	55
	18 мес (n=11)*	11,9	6,8	2,1	4	7	10	15	26
ВАШ пациента	0 мес (n=16)	72,5	14,1	3,5	50	61	72,5	81,5	98
	6 мес (n=15)*	38,3	28,4	7,3	10	18	25	60	90
	12 мес (n=12)*	18,75	17	5,1	2	7,5	12	22,5	62
	18 мес (n=11)*	11	8	2,4	2	5	9	15	30
	Min – Minimum, Q1 - 1 st Quartile, Me – Median, Q3 - 3 rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.								

* $p < 0,01$

Рисунок 5.9 Динамика ВАШ врача и пациентов и/или их родителей у детей с псориатическим артритом, получающих терапию адалимумабом



Спустя 6 месяцев с момента инициации адалимумабом значение СНАQ составило 0,54 (0,34-0,86) баллов ($p < 0,01$), что соответствует умеренным функциональным нарушениям; спустя 12 месяцев значение СНАQ составило 0,22 (0,14-0,5) баллов, что уже соответствует минимальным функциональным нарушениям. И спустя 18 месяцев на фоне терапии адалимумабом СНАQ снизился до 0,11 (0,1-0,33), что также соответствует минимальным функциональным нарушениям (рис. 5.11, таблица 5.7).

Рисунок 5.11 Динамика показателя функциональной способности (CHAQ) на фоне терапии адалимумабом

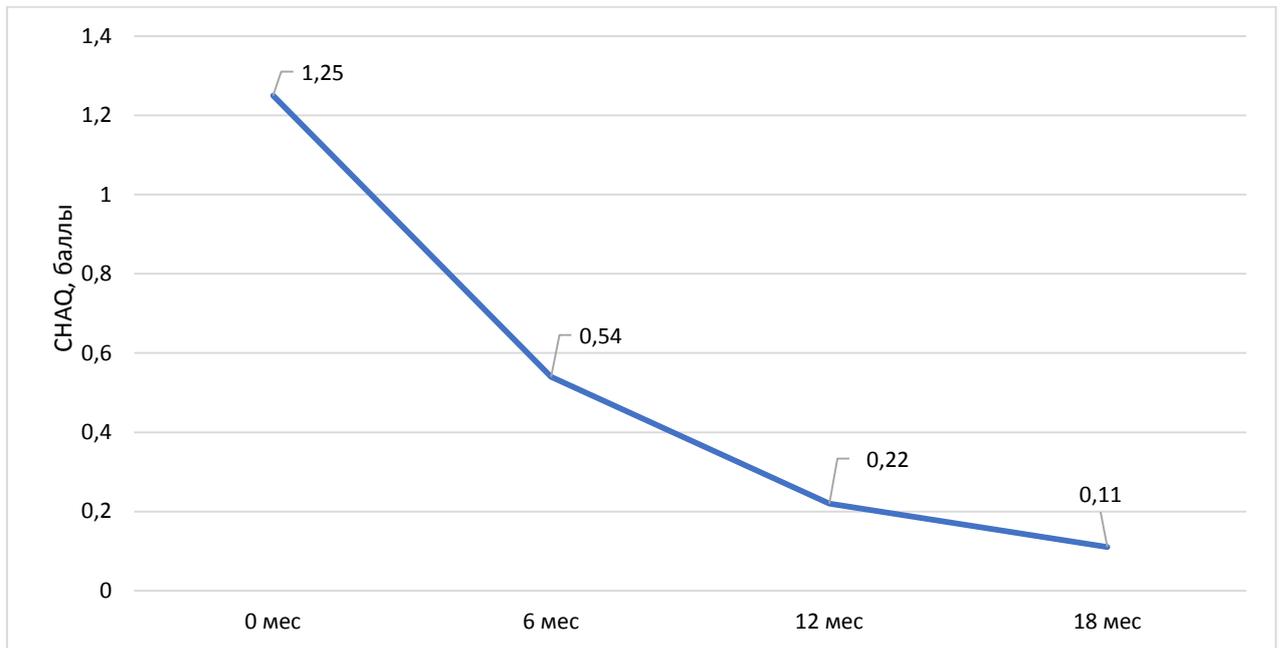


Таблица 5.7 Статистическая характеристика показателя CHAQ у пациентов с ЮПСА на фоне терапии адалимумабом

CHAQ	Min	Q1	Me	Q3	Max	M	SD	SE of mean
0 мес (n=16)	0,77	0,93	1,25	1,44	1,91	1,2	0,3	0,08
6 мес (n=15)*	0,10	0,34	0,54	0,86	1,68	0,6	0,4	0,11
12 мес (n=12)*	0,12	0,14	0,22	0,5	1,22	0,4	0,3	0,09
18 мес (n=11)*	0,07	0,1	0,11	0,33	0,44	0,2	0,1	0,04
	Min – Minimum, Q1 - 1 st Quartile, Me – Median, Q3 - 3 rd Quartile, Max – Maximum, M – Mean, SD - Standard Deviation, Standard error of mean – SE of mean.							

*p<0,01

5.3.5 Оценка эффективности терапии адалимумабом по критериям

ACRpedi

К 6 месяцу терапии адалимумабом у 3 детей (20%) – не отмечено улучшения состояния на фоне проводимой терапии адалимумабом, по ACRpedi – неответчик (NoResponder). При этом, у одного из этих детей выявлялись положительные антитела к адалимумабу. В связи с этим лечение адалимумабом у данных детей прекращено, осуществлено переключение на другие ГИБП (2 ребенка переключены на этанерцепт, 1 ребенок - на тоцилизумаб). ACRpedi-30 был достигнут у 12 (80%) детей, ACRpedi-50 – у 10 детей (66,7%), ACRpedi-70 – у 4 (26,7%), ACRpedi90/100 не достигнуты (рисунок 5.12, 5.13, таблица 5.8). К 12 месяцу терапии адалимумабом при комплексной оценке эффективности терапии у одного ребенка выявлены нежелательные явления в виде частых бактериальных инфекций, что послужило поводом для отмены адалимумаба, продолжена монотерапия метотрексатом. ACRpedi-30/50 достигнуты у всех оставшихся детей, ACRpedi-70/90/100 составили 53,3%, 26,7%, 0%, соответственно (рисунок 5.12, 5.13, таблица 5.8). Через 18 месяцев от момента инициации адалимумабом минимальным клиническим значимым улучшением было 70% (ACRpedi 30/50/70 достигнут у всех детей). ACRpedi 90/100 достигли 40%, 6,7%, соответственно от исходного количества пациентов (n=15). У 6 (40,0%) пациентов от исходного числа (n=15) детей к 18 месяцу терапии была достигнута фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия заболевания. (рисунок 5.12, 5.13, таблица 5.8).

Рисунок 5.12 Эффективность адалимумаба у детей с ювенильным псориатическим артритом по критериям ACRpedi

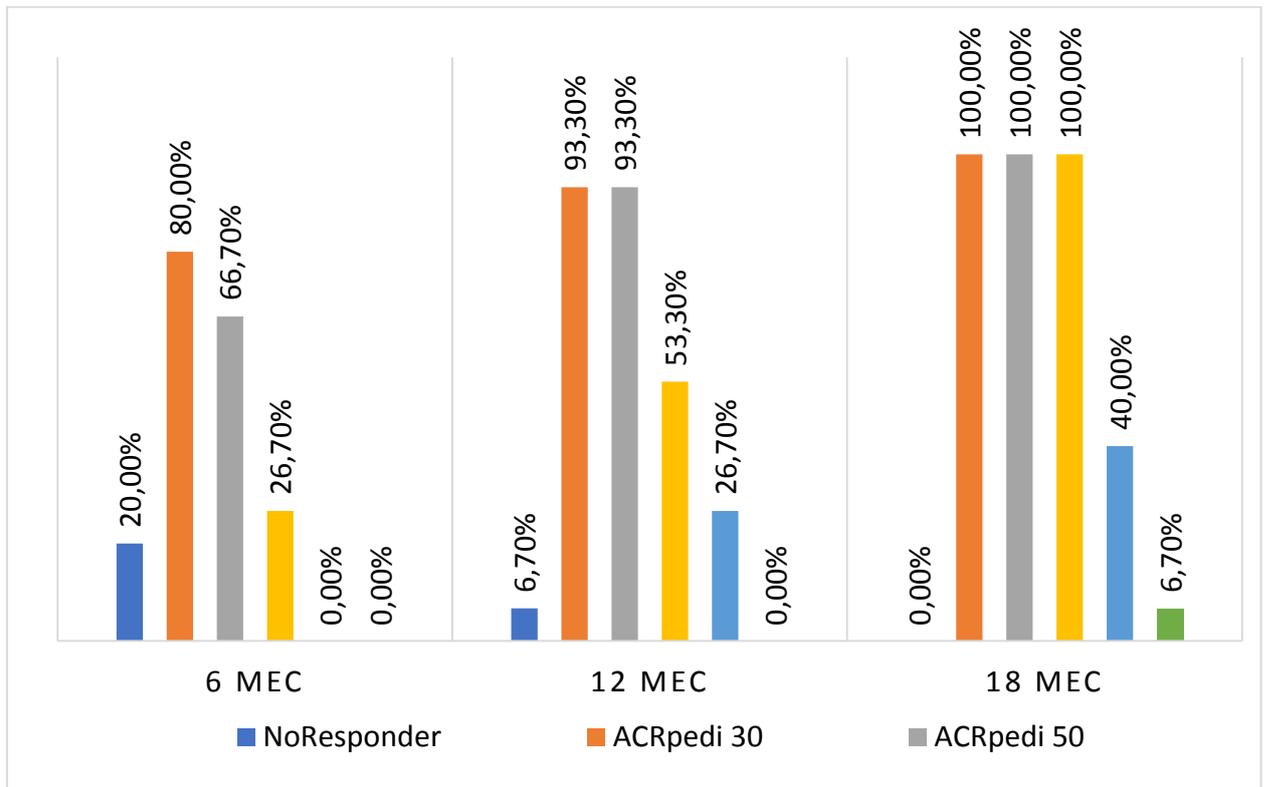


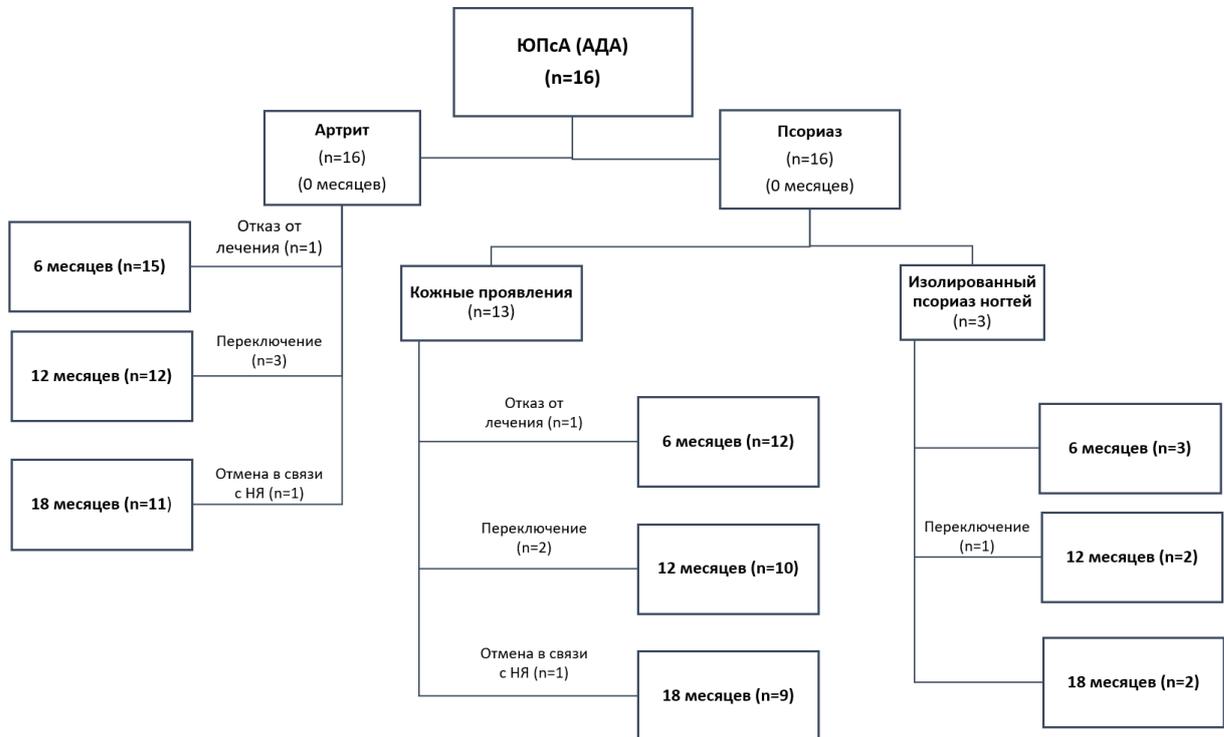
Таблица 5.8 Динамика показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у детей с псориатическим артритом

	0 мес	6 мес	12 мес	18 мес
Активные суставы, n	5,5 (3-8,5)	2 (0-4)*	0,5 (0-1)*	0 (0-0)*
Суставы с ограничением функции, n	6 (3,5-10,5)	3 (2-11)**	2 (1-4)*	1 (1-4)*
BSA, %	8 (3-13)	1 (0-8,5)*	0,5 (0-5)*	1 (0-2)*
PASI, баллы	9 (5-19)	3 (0-9)*	0,5 (0-4)*	1 (0-2)*
ВАШ врача, мм	65,9±12,7	37±22,9*	20,2±14,7*	11,9 ±6,8*
ВАШ пациента и/или родителя, мм	72,5± 14,1	38,3 ± 28*	18,75 ± 17*	11 ±8*
СНАQ, баллы	1,34(1,18-1,68)	0,7(0,42-1,22)*	0,4 (0,26-0,67)*	0,26 (0,13-0,34)*
СОЭ, мм/ч	24,5 (21-32)	11 (5-16)*	8,5 (6-14,5)*	7 (4-10)*
СРБ, мг/дл	0,78 (0,01-1,01)	0 (0-0,09)*	0 (0-0,04)*	0 (0-0,01)*

* p<0,01

** p<0,05

Рисунок 5.13 Схематическое изображение количества пациентов с псориатическим артритом, получающих терапию адалимумабом в течение наблюдаемого промежутка времени



Таким образом, частота отмены адалимумаба в связи с развитием побочных явлений и/или развития неэффективности в группе детей с ЮПсА составила 26,7%, из них на долю переключений приходится 20% и 6,7% на развитие нежелательных явлений.

5.3.6. Нежелательные явления

Помимо 1 (6,7%) пациента, у которого наблюдались нежелательные явления в виде повторных бактериальных инфекций (гайморит, непрерывно рецидивирующий атопический дерматит с вторичным инфицированием), требующей отмены препарата, еще у одного ребенка (6,7%) отмечалась временная гиперемия в месте инъекции, не требующая отмены адалимумаба. Серьезных нежелательных явлений, угрожающих жизни пациента, зафиксировано не было.

Заключение

Так, уже к 6 месяцу терапии ACRpedi 30 получен у 80,0% пациентов, у 26,7% детей удалось достичь 70% улучшение. ACR pedi 90 и 100 достигнуты не были. На данном этапе терапии у 3 детей (20%) не был получен ответ на лечение, у 2 из них отмечено прогрессирование суставного синдрома и у 1 ребенка помимо прогрессирования суставного синдрома сохранялся активный увеит. В связи с этим лечение адалимумабом прекращено, осуществлено переключение на другие ГИБП (2 ребенка переключены на этанерцепт, 1 ребенок – на тоцилизумаб). Динамическая оценка состояния кожных покровов проведена у 12 детей с кожными проявлениями псориаза. Так, у 33,3% детей от исходного количества (n = 12) уже через 6 месяцев терапии адалимумабом наблюдалось полное очищение кожных покровов. У 16,7% детей сохранялось среднетяжелое течение псориаза, у 58,3% детей – легкое течение.

К 12 месяцу терапии адалимумабом у одного ребенка зарегистрированы НЯ в виде повторных бактериальных инфекций, что послужило поводом для отмены адалимумаба, продолжена монотерапия метотрексатом. 90% улучшение достигнуто в 26,7% случаев. К 18 месяцу терапии у 6 (40%) детей от исходного количества (n=15) удалось достигнуть фармакологической клинико-лабораторной ремиссии. В отношении псориатических проявлений PASI 100 достигнут у 41,6% детей. У остальных детей отмечалось легкое течение псориаза. К 12 месяцу терапии у всех детей с псориазом ногтей

удалось достичь полного улучшения состояния ногтевых пластинок.

К 18 месяцу терапии у 6 (40%) детей от исходного количества (n=15) удалось достигнуть фармакологической клинико-лабораторной ремиссии. Ремиссия псориаза сохранилась у 41,6% детей, количество пациентов с PASI 90 выросло с 41,6% до 66,6%.

Таким образом, адалимумаб показал эффективность в отношении артрита, псориаза, увеита, в том числе в группе переключенных детей с других ГИБП (инфиксимаб, этанерцепт, абатацепт). Доля переключений/отмены с адалимумаба на другой ГИБП в данной когорте составила 26,7% по причине недостаточной эффективности и/или развития нежелательных явлений.

5.3.7 Клинический пример

«Положительный опыт применения генно-инженерного биологического препарата (адалимумаб) у ребенка с ювенильным псориатическим артритом».

Пациентка А., 2001г.р., наблюдается в детском ревматологическом отделении УДКБ с 2013г. с клиническим диагнозом: *Ювенильный псориатический артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, рентгенологическая стадия 1, активность 2-1, НФ 2 Б. Псориаз бляшечный, распространенный.*

Из анамнеза жизни: девочка от 1 беременности, протекавшей на фоне токсикоза в 1 триместре. Роды 1-ые, срочные, самопроизвольные на 38 неделе гестации, с весом при рождении – 3530г, длина тела –51 см. Раннее психическое и физическое развитие по возрасту. Из перенесенных заболеваний– краснуха, ангина в 4 года, псориаз с 10 лет. Привита до 4х лет по индивидуальному календарю, без реакций. Реакция Манту 2005-пап. 6мм, 2010-отказ, 2012-диаскин-тест-отр, 2013г-отказ, 2014г-отказ. 2015 – пап.13мм, 2016 – пап.11мм. Диаскин-тест от 2014 – отрицательно, от 2015г - отр. Наследственность: у матери – ЖКБ, хронический гастрит; отец - практически здоров; по линии отца: дед - альвеолит (-), бабушка - ревматоидный артрит. Аллергоанамнез: неотягощен.

Из анамнеза заболевания (рисунок 5.14): больна с 4х лет, через неделю после ОРВИ появились боль и отек в левом коленном, утренняя скованность, хромота. Был установлен диагноз ЮИА, проведена пункция коленного сустава, назначены НПВП per os и местно с хорошим клиническим эффектом. До 10 лет ребенка ничего не беспокоило. В 10 лет впервые появились высыпания и шелушения на волосистой части головы. Был диагностирован псориаз, назначено местное лечение ГК с хорошим эффектом. В 12 лет (декабрь 2013 года) после физической нагрузки в школе повторное обострение суставного синдрома: отек и боль левого коленного сустава, хромота на левую ногу, утренняя скованность, проведена пункция и рекомендована госпитализация в УДКБ. Наблюдается в ДРО с января 2014 года, с диагнозом псориатический артрит. При обследовании лабораторно СОЭ 19 мм/ч. АНФ – отриц. В качестве базисной терапии назначен метотрексат в дозе МТХ 10мг/нед, с повышением дозы до 15 мг/нед с хорошим клиническим эффектом. В 12.2014г - обострение псориаза и артрита (суставной синдром с преимущественным поражением лучезапястных и коленных суставов, СОЭ 19 мм/ч. Скорректирована доза метотрексата с повышением лечебной дозы до 17,5 мг/нед. В межгоспитальный период состояние девочки на фоне регулярного применения метотрексата с улучшением суставного и кожного синдромов. При госпитализации в ДРО апреле 2015г: суставной синдром – активных суставов нет, снижена функция в лучезапястных и коленных суставах, там же пролиферативные изменения, кожный синдром – ремиссия, АНФ 1:320(гран++), по Ро кистей – сужение м/ф суставных щелей. Доза метотрексата сохранена. Однако на фоне приема метотрексата появились выраженные диспептические явления, нарушение самочувствия, девочка потеряла в весе 10 кг, в связи с чем препарат был отменен самостоятельно, на фоне чего обострился суставной синдром (артралгии, утренняя скованность) и кожный (туловище, ногти, волосистая часть головы).

При госпитализации в 12.2015г: АНФ 1:320(гран++), СОЭ 25 мм/ч. Суставной синдром: ограничение движения в коленных, голеностопных,

лучезапястных, тазобедренных суставах, правом локтевом суставе; боли при движениях в ШОП, лучезапястных суставах, в тазобедренных суставах. Кожный синдром: очаги псориаза – корочки, шелушение на волосистой части головы, бляшки в области туловища, симптом «наперстка», «псориатическая триада» положительная. Консультирована офтальмологом – данных за увеит не получено.

В связи с недостаточной эффективностью, проводимой стандартной противоревматической терапии метотрексатом, а также плохой переносимостью метотрексата, в терапии подключен ГИБП. С учетом наличия высоких титров АНФ у ребенка препарат выбора ГИБП – адалимумаб. **23.12.2015** инициирована адалимумабом **40мг п/к**. Ведение препарата перенесла хорошо, побочных и нежелательных явлений не отмечено.

На фоне комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом отмечена положительная динамика со стороны кожного и суставного синдромов. Так, через 6 месяцев терапии адалимумабом число суставов с активным артритом снизилось с 5 до 2, суставов с ограничением функции с 9 до 6, СОЭ - с 25 мм/ч до 15мм/ч, достигнут ACRpedi 50. В отношении псориаза – достигнуто 30% улучшение (PASI 30). Титр АНФ = 1:160, увеита нет. Спустя 12 месяцев терапии адалимумабом: число активных суставов составило 1, с ограничением функции = 4, СОЭ снизилась до 10 мм/ч, АНФ 1:80. Достигнут ACRpedi 90. В отношении псориаза – достигнуто 75% улучшение (PASI 75). В терапии: уменьшена доза метотрексата до 15 мг/нед, адалимумаб продолжен в прежней дозировке 40 мг в раз в 2 недели. К 18 месяцу терапии: активных суставов нет, количество суставов с ограничением функции = 4, СОЭ 9 мм/ч, АНФ 1:80. Достигнуты ACRpedi 90 и PASI 90 (рисунок 5.14).

Рисунок 5.14 Схема истории болезни.

2001г.р.	Дебют в 4 года (2005г)	2006-2010 гг. стабильное состояние	10 лет (2011г)	12 лет (2013г)	Наблюдение в УДКБ (Сеченовский университет)			Подключение ГИБП (Адалимумаб)				
			Дек.2014г	Апр. 2015	Дек.2015г	6 мес	12 мес	18 мес				
Суставной синдром	АС = 1 СОФ = 1		АС = 4 СОФ = 1	АС = 4 СОФ = 4	АС = 0 СОФ = 4	АС = 9 СОФ = 5	АС	2	1	0		
Кожный синдром			PASI = 3	PASI = 2,8	PASI = 0	PASI = 8	СОЭ, мм/ч	15	10	9		
Лабораторные показатели	СОЭ 19 мм/ч		СОЭ 13 мм/ч	СОЭ 19 мм/ч	СОЭ 12 мм/ч	СОЭ 25 мм/ч	ACR pedi	50	90	90		
Диагноз	ЮИА		Псориаз	ЮПсА Псориаз	ЮПсА Псориаз			PASI	30	75	90	
Лечение	Пункция коленного сустава НПВП per os и местно на сустав		Местное лечение псориаза	Пункция коленного сустава МТХ 10 мг/нед	↑МТХ до 15 мг/нед	↑МТХ до 17,5 мг/нед	АНФ 1:320 Увента нет	АНФ	1:160	1:80	1:80	
												Адалимумаб 40 мг п/к Метотрексат 17,5 мг/нед →↓ до 15 мг/нед п/к

Заключение: таким образом, применение ГИБП адалимумаба позволило достигнуть состояния медикаментозной клинико-лабораторной ремиссии артрита и псориаза у пациентки с ЮПсА, уменьшить лекарственную нагрузку на пациента, снизив дозу базисного противоревматического препарата – метотрексата; значительно улучшить качество жизни пациентки.

Глава 6. Сравнение эффективности и безопасности ГИБП (этанерцепт и адалимумаб) у детей с ювенильным псориатическим артритом

В группу детей с ювенильным псориатическим артритом, получающих терапию ГИБП, вошли 34 ребенка: 18 детей получали лечение этанерцептом, 16 детей – адалимумабом.

В исследуемых группах (этанерцепт и адалимумаб) дети были сопоставимы по половому признаку: количество девочек в два раза преобладало над количеством мальчиков в обеих группах (2:1 против 1,7:1 соответственно).

Средний возраст дебюта заболевания у детей, получающих терапию этанерцептом, оказался больше среднего возраста начала заболевания у детей, получающих адалимумаб на 1,78 лет. Значимого различия в длительности заболевания к моменту назначения ГИБП в изучаемых группах не отмечалось (таблица 1).

Количество активных суставов и суставов с ограничением функции на момент инициации в группе этанерцепта было 1,5 раза выше по сравнению с группой адалимумаба (8,0 vs 5,5; 9 vs 6, соответственно). В то же время как, на момент инициации ГИБП явления псориаза преобладали в группе адалимумаба (индекс PASI в 1,5 раза выше). В обеих исследуемых группах чаще наблюдалась бляшечная форма псориаза, преобладали дети с легким течением псориаза, но стоит отметить, что в группе адалимумаба 3 (23%) ребенка имели тяжелое течение псориаза, в то время как в группе этанерцепта тяжелых случаев псориаза зафиксировано не было (таблица 6.1).

При проведении сравнительного анализа лабораторных данных, показатели СОЭ и СРБ в исследуемых группах были сопоставимы. РФ не превышал референсных значений ни у кого; в группе адалимумаба наблюдались дети с высоким показателем АНФ по сравнению с этанерцептом (50% vs 11%).

Стоит отметить, что в группе этанерцепта детей с ревматоидным

увеитом не было, в то время как в группе адалимумаба у 5 (31,25%) детей из 16 имел место ревматоидный увеит. К моменту назначения адалимумаба у 3 (18,75%) детей увеит был компенсирован, у 1 (6,25%) ребенка – субактивный и у 1 (6,25%) ребенка – острый впервые выявленный передний увеит. Три (18,75%) ребенка из 16 наблюдаемых детей в группе адалимумаба имели постоянно персистирующий высокий титр АНФ без поражения глаз – у 2 (66,7%) детей – 1:320, у 1 (33,3%) ребенка - 1:1280). В группе этанерцепта лишь у 2 (11%) детей в дебюте заболевания однократно отмечался положительный АНФ в низком титре.

ВАШ врача и ВАШ пациента и/или родителя, СНАQ на момент инициации этанерцептом и адалимумабом были сопоставимы в обеих группах (таблица 6.1).

Таблица 6.1. Сравнительная характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом, получающих терапию ГИБП: этанерцептом и адалимумабом.

Показатели	Этанерцепт	Адалимумаб
Количество больных (n)	18	16
Соотношение девочки/мальчики	12:6 (2:1)	10:6 (1,7:1)
Средний возраст дебюта (годы)	7,58 ± 3,7	5,8 ± 3
Длительность заболевания (годы)	3,0 (1,4-6,6)	3,5 ± 2
Показатели активности ЮПсА к моменту назначения терапии ГИБП		
Антинуклеарный фактор (n, %)	2 (11%)	8 (50%)
Увеит (n, %)	0	5 (31,25%)
Ревматоидный фактор (%)	0	0
Активные суставы (n)	8,0 (5-16,5)	5,5 (3-8,5)
Суставы с ограничением функции (n)	9 (5,75-18,25)	6 (3,5-10,5)
ВАШ врача (мм)	70 ± 15	65,9 ± 12,7
ВАШ пациента и/или родителя (мм)	71,5 (65-90)	72,5 ± 14
СНАQ	1,34 (1,1-1,68)	1,25 (0,93-1,44)
BSA, %	7,0 (4-13)	8 (3-13)
PASI, баллы	5,7 (3-8,2)	9 (5-19)
СОЭ (мм/ч)	28 (20,75-40)	24,5 (21-32)
СРБ (мг/дл)	0,8 (0,06-2,44)	0,78 (0-1,01)

Форма псориаза		
Бляшечный	8 (61,5%)	11 (68,75%)
Каплевидный	4 (30,7%)	2 (12,5%)
Ладонно-подошвенный	1 (7,7%)	-
Псориаз ногтей	2 (13,3%)	3 (18,75%)
Тяжесть течения псориаза (по индексу PASI)		
Легкое течение	10 (77%)	7 (54%)
Средне-тяжелое течение	3 (23%)	3 (23%)
Тяжелое течение	-	3 (23%)

АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, CHAQ - Childhood Health Assessment Questionnaire, BSA - Body surface area, PASI - Psoriasis Area Severity Index, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

Все дети с ЮПсА до назначения ГИБП получали массивную иммуносупрессивную терапию. В группе этанерцепта количество детей, использующих в анамнезе ГК в монотерапии per os, в виде пульс-терапий или в комбинации с МТХ, было выше, и составило 11% vs 6,5%; 38,5% vs 25% и 22% vs 12,5%, соответственно. На фоне терапии ГИБП у всех детей, получающих сопутствующую терапию ГК per os, уже к 6 месяцу терапии удалось полностью отменить стероиды. Частота проведения внутрисуставных инъекций в группе этанерцепта было выше, чем в группе адалимумаба (таблица 2). К моменту назначения ГИБП в группе адалимумаба все дети получали лечение метотрексатом, в то время как в группе этанерцепта 71,5% получали метотрексат, остальные дети – другие базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, лефлуномид) (таблица 6.2).

Таблица 6.2 Сравнительная характеристика предшествующей терапии в анамнезе и к моменту назначения ГИБП

Препараты	Терапия в анамнезе		Терапия к моменту назначения ГИБП	
	ЭТА	АДА	ЭТА	АДА
Метотрексат	12 (66%)	12 (75%)	12 (66%)	15 (93,75%)
Сульфасалазин	5 (27,5%)	5 (31,25%)	3 (16,5%)	-
Лефлуномид	3 (16,5%)	1 (6,25%)	1 (5,5%)	-
Глюкокортикоиды per os	2 (11%)	1 (6,25%)	-	-

Метотрексат+ГК per os	4 (22%)	2 (12,5%)	1 (5,5%)	1 (6,25%)
Пульс-терапия ГК	7 (38,5%)	4 (25%)	-	-
Внутрисуставные инъекции ГК	9 (49,5%)	6 (37,5%)	-	-

ЭТА – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ССЗ - сульфасалазин, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в группу этанерцепта исходно вошли дети с более выраженным суставным синдромом (с большим количеством пораженных суставов), в то время как в группу адалимумаба вошли дети с более тяжелым течением псориаза.

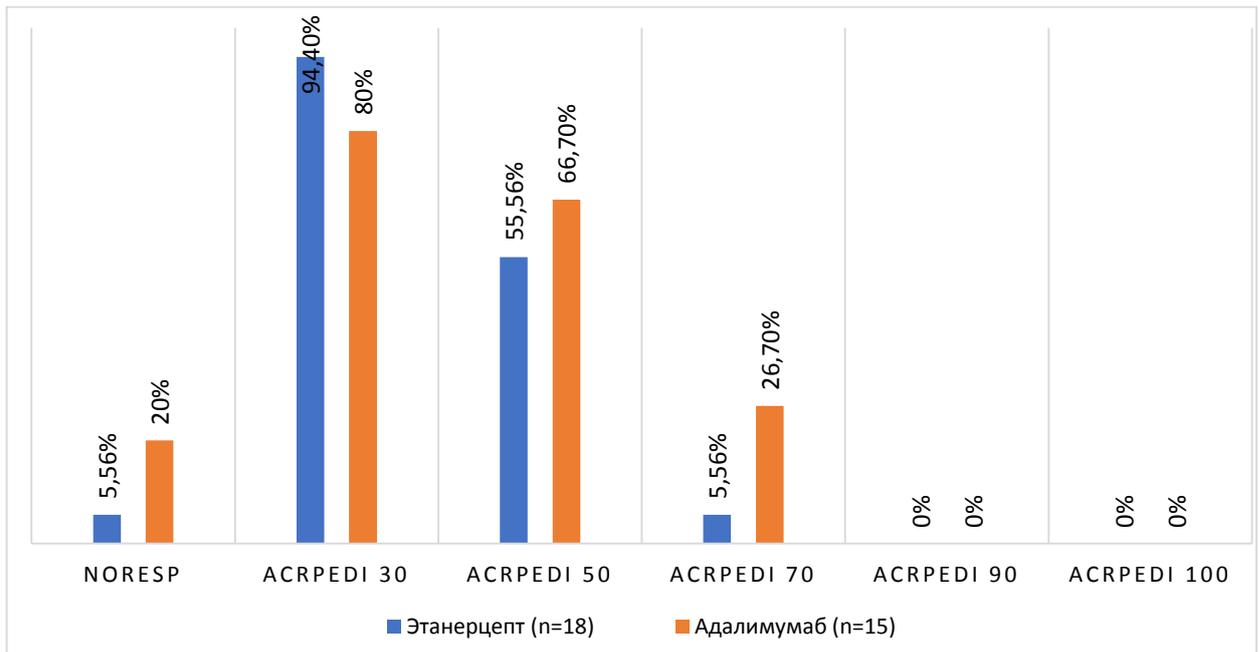
Сравнительная характеристика через 6 месяцев терапии ГИБП

Через 6 месяцев от начала терапии при сравнении эффективности двух ГИБП минимальное улучшение (ACR pedi 30) было выше в группе этанерцепта (94,4% против 80%). Максимальное улучшение, которое удалось достичь на фоне терапии ГИБП, по критериям ACR pedi в обеих группах было ACR pedi70.

В группе адалимумаба отмечен быстрый ответ на проводимую терапию: так ACR pedi 70 зафиксирован в 26,7% случаев по сравнению с группой этанерцепта, где этот показатель составил 5,56%.

Однако, стоит отметить, что в группе адалимумаба высокая доля «неответчиков» (NoResponder по ACRpedi) – 20%, в то время как в группе этанерцепта – 5,56% (рисунок 6.1). Однако, при проведении статистического анализа полученных данных, значимой разницы в эффективности терапии ингибиторами ФНО-α спустя 6 месяцев от момента инициации ингибиторами ФНО-α по критериям ACR pedi получено не было ($p=0,53877$).

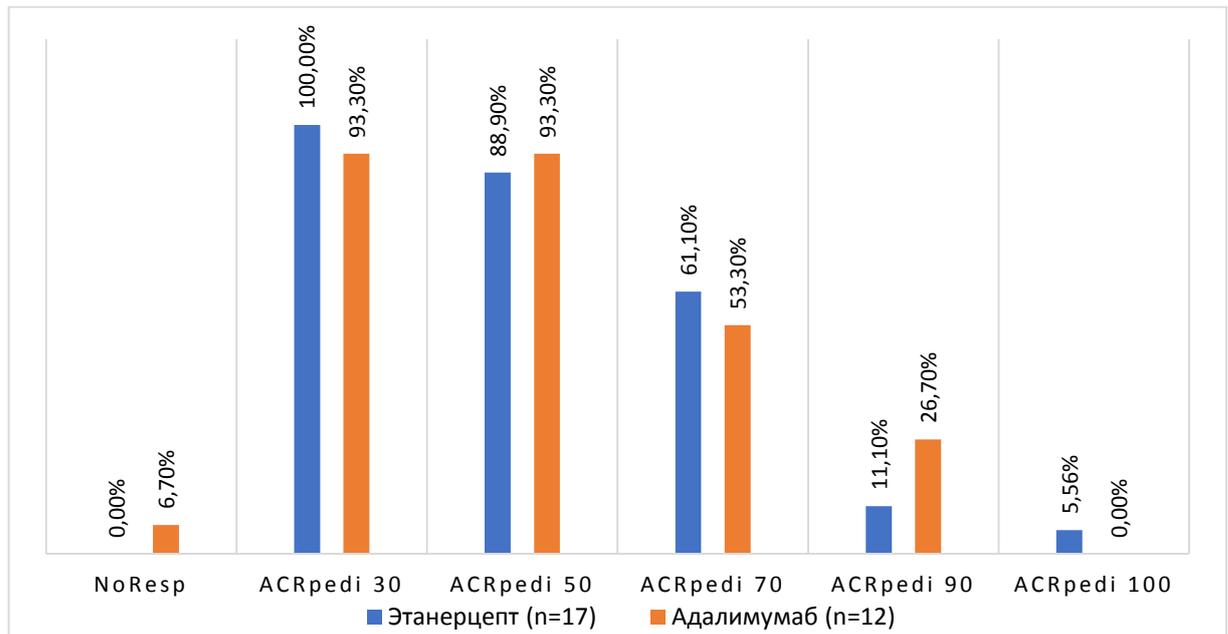
Рисунок 6.1. Сравнительная оценка эффективности этанерцепта и адалимумаба через 6 месяцев от инициации терапии у детей с ЮПСА



Сравнительная характеристика через 12 месяцев терапии ГИБП

К 12 месяцам терапии минимальный клинически значимый ответ ACRpedi 30 был выше в группе этанерцепта чем в группе адалимумаба (100% и 93,3%). На долю «неответчиков» в группе адалимумаба пришло 6,7%. ACRpedi 90 был в группе адалимумаба достигнут у 4 из 15 пациентов (26,7%); в группе этанерцепта - у 2 из 18 детей (11,1%), в данной группе у одного ребенка (5,56%) – получен 100% ответ по ACRpedi (рисунок 4). Однако, статистически достоверного различия в эффективности этанерцепта и адалимумаба на 12 месяцев терапии не обнаружены ($p=0,70888$).

Рисунок 6.2. Сравнительная оценка эффективности этанерцепта адалимумаба через 12 месяцев терапии



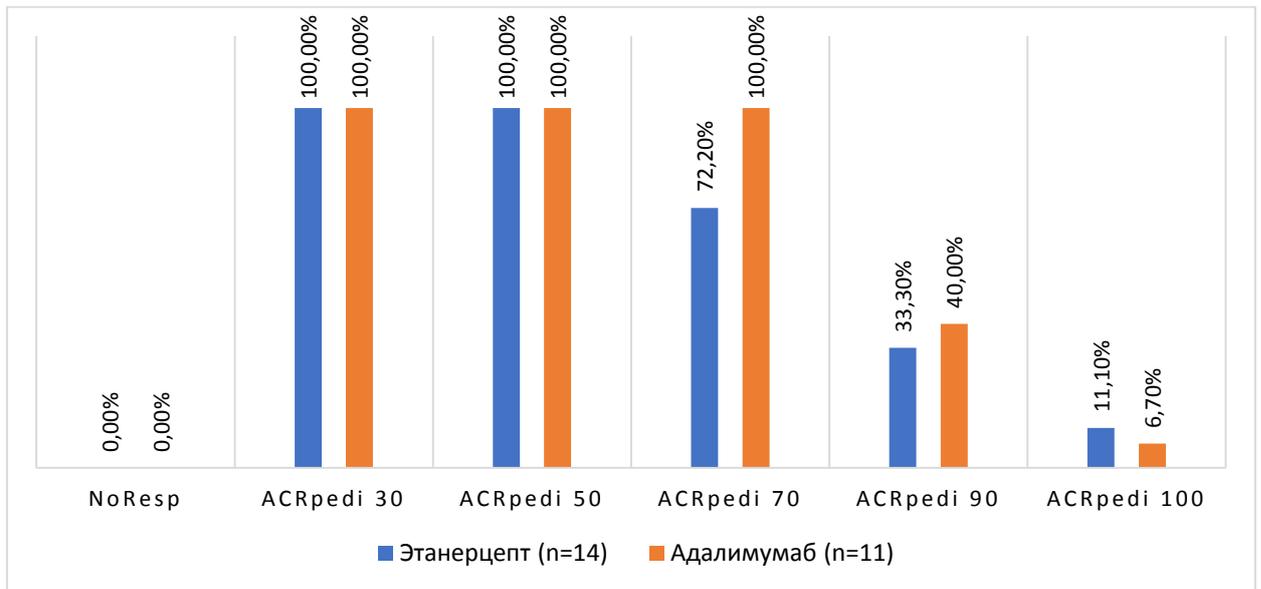
Сравнительная характеристика через 18 месяцев терапии ГИБП

К 18 месяцу лечения ингибиторами ФНО- α оценка эффективности и безопасность этанерцепта и адалимумаба проведена у 25 пациентов; 9 детей выбыли из исследования на разных этапах наблюдения. Три ребенка на терапии этанерцептом, которые были переданы во взрослую сеть в связи с достижением 18-летия, сохранили назначенную нами терапию, полученный эффект сохранялся.

Все оставшиеся дети в обеих исследуемых группах к 18 месяцу терапии ГИБП ответили на проводимую терапию. В группе этанерцепта у 6 (33,3%) детей от исходного количества (n=18) зафиксировано развитие стойкой фармакологической клинико-лабораторной ремиссии. Одному ребенку удалось отменить ГИБП, сохранив монотерапию метотрексатом.

В группе адалимумаба у 6 (40,0%) пациентов зафиксирована фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия (у 5 детей - достигнут ACRpedi 90, у 1 – ACRpedi 100) (рисунок 6.3).

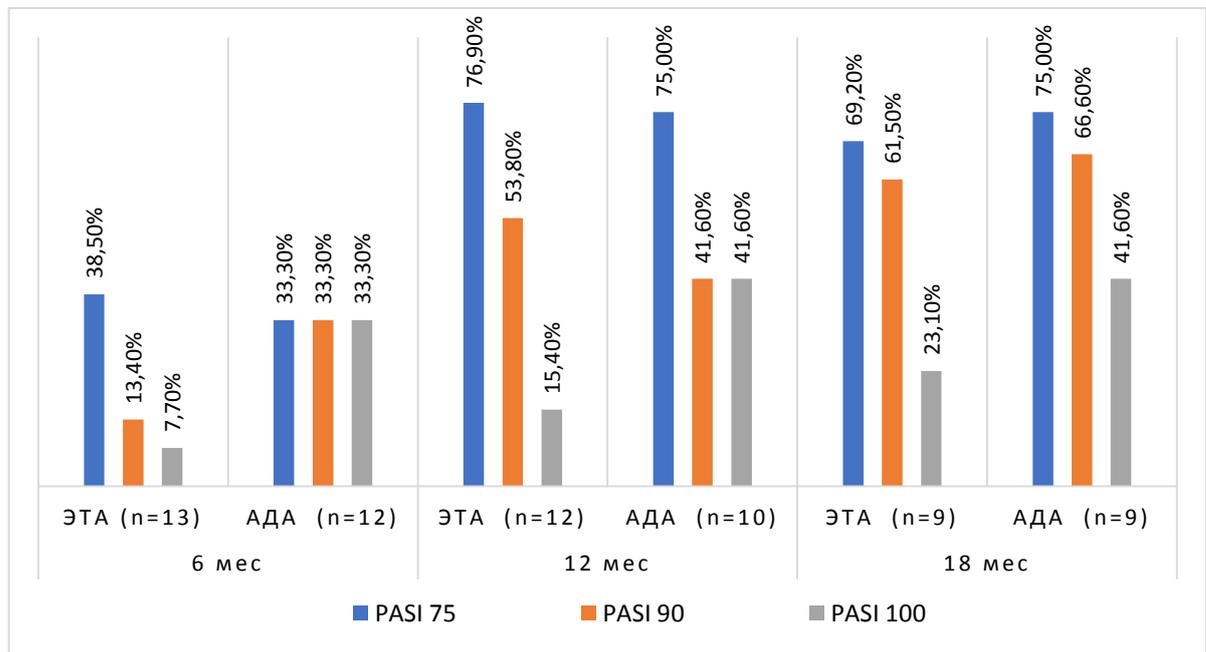
Рисунок 6.3. Сравнительная оценка эффективности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) через 18 месяцев от инициации терапии у детей с ЮПсА



Статистически значимой разницы в эффективности терапии ГИБП по критериям ACR pedi между исследуемыми группами через 18 месяцев от инициации этанерцептом и адалимумабом не выявлено ($p=0,26615$).

В отношении псориатических проявлений лучший результат показал адалимумаб: уже к 6 месяцу терапии у 4 (33,3%) детей удалось достигнуть полного очищения кожных покровов, в то время как в группе этанерцепта лишь у 1 (7,7%) пациента достигнуто 100% улучшение состояния кожи. К 12 месяцу терапии эффективность адалимумаба нарастала – PASI 100 достигнут у 5 (41,6%) пациентов, эффект сохранился к 18 месяцу терапии. К этому же моменту 90% улучшение кожных покровов зафиксировано у 66,6% детей. В группе этанерцепта к 18 месяцу терапии ремиссия псориаза достигнута у 3 (23,1%) пациентов (рисунок 6.4).

Рисунок 6.4. Сравнительная оценка эффективности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) по индексу PASI через 6,12 и 18 месяцев от инициации терапии у детей с ЮПсА



При статистическом анализе данных PASI (распространённости и тяжести псориаза) различий в эффективности препаратов получено не было (к 6 месяцу терапии – $p=1,0$, к 12 месяцу – $p=0,52417$, к 18 месяцу – $p=0,61156$).

Таким образом, оба препарат показали свою эффективность в отношении как суставного синдрома, таки кожных проявлений псориаза.

Профиль безопасности ГИБП у детей с ЮПсА представлен в таблице 6.3. Случаев туберкулеза, онкологических заболеваний, значимых отклонений лабораторно-инструментальных данных в обеих исследуемых группах зафиксировано не было. Наибольшим профилем безопасности по результатам проведенного исследования обладал этанерцепт. Среди нежелательных явлений на этанерцепт, наблюдаемых нами, были гиперемия в месте инъекции, головокружение и аллергический конъюнктивит, которые не требовали отмены препарата.

В группе адалимумаба у 1 ребенка наблюдались нежелательные явления в виде повторных бактериальных инфекций (гайморит, непрерывно рецидивирующий атопический дерматит с вторичным инфицированием), требующие отмены препарата, и еще у 1 ребенка отмечалась временная

гиперемия в месте инъекции, не требующая отмены терапии.

Таблица 6.3. Нежелательные явления у пациентов с ювенильным псориатическим артритом на фоне терапии ГИБП

Нежелательные явления	Количество пациентов, n	
	Этанерцепт	Адалимумаб
Повторные бактериальные инфекции	-	1 (отмена препарата)
Гиперемия в месте инъекции	1	1
Головокружение	1	-
Аллергический конъюнктивит	1	-

Заключение

Таким образом, оба препарата показали свою эффективность и безопасность в отношении артрита и псориаза при ЮПсА, а адалимумаб еще и в отношении ревматоидного увеита. Различий на уровне статистической значимости в эффективности препаратов в терапии псориатического артрита у детей не выявлено. Оба препарат могут успешно использоваться для лечения ЮПсА.

Глава 7. Обсуждение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, развивающееся примерно у трети больных псориазом, при котором у детей чаще поражаются периферические суставы, у взрослых – суставы позвоночника [1].

Общая распространенность ПсА среди больных с псориазом составляет 19,7% (18,5%-20,9%), среди детей, страдающих псориазом - 3,3% (2,1% -4,9%) [147]. Среди детского населения, по данным многоцентрового регистра союза педиатров России, псориатический артрит составляет 0,4% в общей структуре ЮИА [11].

Несмотря на имеющийся в настоящее время опыт и знания в области ПсА, этиология и патогенез до сих пор во многом не ясны. Факторы окружающей среды, в том числе инфекции, бактериальные, вирусные, травмы, стресс, ожирение являются лишь триггерными факторами в развитии ПсА у генетически предрасположенных людей.

Так, по результатам нашего исследования в большинстве случаев (41,1%) провоцирующий фактор установить не удалось. Чаще всего триггером выступала инфекция – в 27,8% случаях, травма - 11,1%, вакцинация - 7,8%, инсоляция - 6,7%, стрессовые ситуации – 5,5% случаев.

Отмечается наследственная предрасположенность к развитию псориаза и ПсА: известно, что более 40% больных имеют отягощенность наследственности по псориазу и/или ПсА у родственников первой линии родства. По результатам нашего исследования, отягощенность по псориазу среди родственников 1 степени родства отмечена у 30% детей, по псориазу 2 степени родства – у 43,3% детей. У 15,6% детей отмечалась отягощённость наследственности по другим ревматическим заболеваниям.

При ПсА достоверно чаще, чем в популяции определяются антигены гистосовместимости I класса-HLA-B13, B16, B17, B27, B38, B39, а также II класса - DR4, DR7 [16, 17, 148]. В связи с тем, что ассоциация с HLA для ЮПсА не изучена, нами было проведено иммуногенетическое обследование,

включающее типирование по антигенам HLA I и II классов, у 37 пациентов. По результатам HLA типирования было выявлено, что ЮПсА больше ассоциирован с A23, B13, B16, B27, B40, DRB1-08, 09.

Клиническая картина ЮПсА крайне вариабельна. В нашем исследовании в структуре полового распределения преобладают девочки, что согласовывается с литературными данными [37, 38, 73]. Средний возраст дебюта заболевания составил 8 (5-11) лет. Отмечаются два пика заболеваемости: дошкольный (4-6 лет) и предподростковый (препубертатный) (8-10 лет) возрасты.

Четкой хронологической зависимости между дебютом артрита и псориаза при ПсА отсутствует. У большинства (70-75%) пациентов с ПсА по данным литературы поражение кожи предшествует развитию артрита, у 15-20% – одновременно с ним и у 15–20% – опережает первые клинические проявления псориаза [39, 40, 41, 42]. В детском возрасте по данным немногочисленных исследований в 50% случаев артрит предшествует появлению псориаза [43, 66]. По результатам нашего исследования у 49,0% детей суставной синдром предшествовал псориазу, у 30,0% - псориаз предшествовал артриту, у 21,0% детей отмечен одномоментный дебют кожного и суставного синдромов. Таким образом, у детей с ПсА чаще артрит предшествует псориазу в отличие от взрослых, у которых псориаз чаще опережает первые клинические проявления артрита [39, 40, 41, 42].

Среди наблюдаемых нами детей с ЮПсА в дебюте заболевания у большинства детей (56,7%) преобладал асимметричный моно-, олигоартикулярный вариант суставного синдрома; у 34,4% отмечался симметричный ревматоидоподобный вариант, псориазический спондилит в 8,9%. В динамике заболевания (через 3-4 года от начала наблюдения) – превалировал симметричный ревматоидоподобный артрит (46,6%), у 25,6% пациентов сохранялся асимметричный олигоартрит, у 20,0% - спондилоартрит с поражением периферических суставов, мутилирующий артрит в 7,8% случаях. Полученные данные согласовываются с литературными источниками,

посвященных изучению клинической картины ЮПсА [43, 45, 46, 66].

Наиболее частой клинической формой кожных проявлений псориаза была бляшечная (71,2%), что согласовывается с литературными данными. [162, 163, 164]. Значительно реже, чем в описываемой литературе, в нашем исследовании встречалось изолированное поражение ногтевых пластин (10,6% против 20-50%) [164].

При ПсА отсутствуют специфические лабораторные маркеры. Они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса [58]. По данным различных исследований у 40-60% больных маркеры воспаления (СОЭ и СРБ) остаются нормальными [175]. В нашем исследовании у 18,9% детей заболевание протекало без гуморальной активности. В большинстве случаев в дебюте заболевания отмечалась активность I и II степени, 25,6% и 34,4%, соответственно. У 21,1% детей зарегистрирована III степень активности. В 36,7% случаев СРБ не превышал референтные значения, в 63,3% случаев отмечалось его повышение. Все наблюдаемые нами дети имели серонегативные показатели РФ, в период наблюдения сероконверсии РФ не отмечалось.

По разным литературным источникам положительные титры АНФ могут выявляться у 7–77% пациентов с ПсА [177, 178, 179, 180]. Среди педиатрических больных встречаемость АНФ-позитивности в общей группе ЮИА составляет в среднем 40,8% [182]. По результатам нашего исследования у 16,7% детей из общей группы ЮПсА отмечались высокие титры АНФ, в 10% случаев высокие титры АНФ сочетались с ревматическим поражением глаз в виде ревматоидного увеита.

Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: сужение суставной щели, резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолит – деформация по типу «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем») и костные пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний или односторонний сакроилиит, паравертебральные

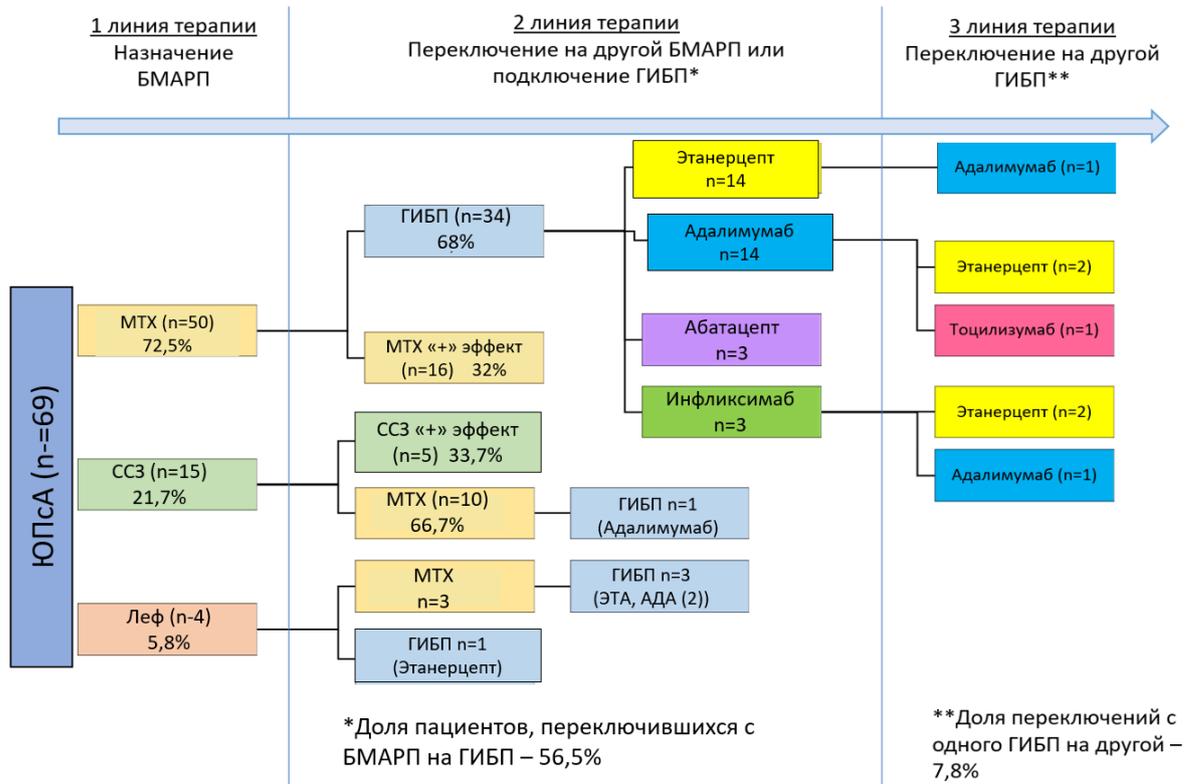
оссификаты и краевые синдесмофиты [59, 60]. По нашим данным в разгар заболевания лишь и у 11,1% детей изменения рентгенологической картины, характерные для III стадии, у большинства (54,4%) детей из общей группы наблюдения отмечалась I рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (Steinbroker) и 34,5% детей - II рентгенологическая стадия. Стоит отметить, что у всех детей был описан околосуставной остеопороз, что не очень характерно, для ПсА [35,42, 60, 62]. Изменения по типу «карандаш в стакане» и «чашка с блюдцем» не наблюдались. Вероятно, на характер рентгенологической картины у детей с ЮПсА влияет дебют заболевания в детском возрасте, что дает возможность относительно ранней диагностики и своевременного назначения лечения.

Всем детям (n=26) с болями и ригидностью в поясничном отделе позвоночника проводилась МРТ-диагностика. Изменения МР-картины характеризовались лишь увеличением количества жидкости в области суставных щелей и усилением МР-сигнала, что позволяла диагностировать сакроилеит/спондилит [72].

В практике детского ревматолога имеются ограничения в выборе ГИБП для лечения ЮПсА при отсутствии ответа на препараты первой линии (БМАРП). «Золотым стандартом» терапии ПсА и ЮПсА является метотрексат.

В нашем исследовании для стартовой терапии ЮПсА у всех детей (n=69) использовались БМАРП: из них у 72,5% детей противоревматическая терапия была начата метотрексатом, у 21,7% детей – сульфасалазином и у 5,8% детей – лефлуномидом. За время наблюдения проводилась смена БМАРП, чаще в пользу назначения МТХ. Однако 56,5% пациентов с ЮПсА нуждались в усилении противоревматической терапии ГИБП в связи с неэффективностью проводимой стандартной противоревматической терапии БМАРП. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературных источников, где в среднем, терапия метотрексатом считается эффективной лишь у 55-75% пациентов с ЮПсА. Доля переключений с одного ГИБП на другой ГИБП составила 7,8% (рисунок 7.1).

Рисунок 7.1. Схема выбора противоревматического препарата у детей с ЮПсА



MTX – метотрексат, ССЗ – сульфасалазин, Леф – лефлуномид, ЭТА – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты.

В литературе практически нет данных относительно эффективности и безопасности ГИБП в терапии ЮПсА, что затрудняет выбор биологической терапии, также не разработан алгоритм использования ГИБП при первичном назначении и при переключениях у детей с ЮПсА.

В ходе нашего исследования проведена оценка эффективности и безопасности ГИБП из группы ФНО-альфа (этанерцепт и адалимумаб) у детей с ЮПсА. Целью исследования явилось определение места этанерцепта и адалимумаба в лечении ЮПсА и выработки алгоритма выбора ГИБП у детей с ЮПсА.

Для терапии ЮПсА в нашем исследовании использовались 2 препарата из группы ГИБП – этанерцепт и адалимумаб.

Несмотря на то, что в последние годы появилось много новых данных по лечению ПсА у взрослых, в детской практике исследования проводятся с гораздо меньшей интенсивностью [101].

Фундаментальным исследованием эффективности этанерцепта при ЮПсА является многоцентровое, открытое, проспективное двухлетнее исследование IIIb фазы CLIPPER (Clinical Study In Paediatric Patients of Etanercept for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis), проведенное Horneff G., Constantin T. и соавт. [102, 103]. В исследование было включено 127 пациентов с ЮИА в возрасте 12-17 лет, из них 29 пациентов с ЮПсА. Все пациенты в группе получали этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг 1 раз в нед. (макс. 50 мг) в комбинации с одним из БМАРП (метотрексат (n=23), сульфасалазин (n=4)), глюкокортикостероидами per os (n=1) или НПВП per os (n=16).

При сравнении результатов нашего исследования с данными исследования CLIPPER следует отметить различия в дизайнах исследований и критериях включения/исключения. Так, в исследовании CLIPPER отбор пациентов осуществлялся в нескольких центрах с использованием критериев ILAR [102, 103]. В нашем исследовании все дети наблюдались в одном центре и отбирались согласно Ванкуверским критериям. Ограничениями исследования CLIPPER также являлось то, что эффективность и безопасность применения этанерцепта не изучалась у детей младше 12 лет, а как известно, фенотипы ЮПсА с ранним (до 5-6 лет) и поздним (с 12 лет) дебютом имеют ряд существенных различий [103]. В то время как, в нашем исследовании участвовали дети от 2 до 13 лет.

В отношении артрита статус неактивного заболевания на фоне терапии этанерцептом нами удалось достичь к 12 месяцу лечения в 16,7%. По данным исследования CLIPPER уже к 12 неделе терапии (третьему месяцу) 6,9% детей имели статус неактивного заболевания [103]. Однако в динамике в нашем исследовании к 18 месяцу терапии статус неактивного заболевания зарегистрирован у 33,3% пациентов, что значительно выше показателя неактивного заболевания в исследовании CLIPPER на 96 неделе (24 месяца) терапии, который составил 2,41% [102, 103].

Положительная динамика отмечена также со стороны кожного синдрома. Так, исходно средняя площадь псориатического поражения кожи по

индексу BSA в нашей выборке была несколько меньше, чем у пациентов с ювенильным псориатическим артритом в исследовании CLIPPER, 7% и 9,8%, соответственно [103]. По нашим данным, отмечен более быстрый эффект терапии этанерцептом по отношению к кожным проявлениям псориаза в виде уменьшения площади поражения кожи уже к 12 месяцу лечения до 1,5% с последующим снижением к 18 месяцу до 0,7%. По данным CLIPPER, к 12 месяцу терапии BSA был 3,1 %, и лишь к 24 месяцу (96 недель) терапии BSA уменьшился до 1,1 %. В нашем исследовании для оценки площади поражения кожных покровов псориазом помимо индекса BSA использовался в том числе индекс PASI, который отражает не только распространённость псориатического поражения кожных покровов, но и тяжесть течения псориаза. Так, к 6 месяцу терапии этанерцептом значение индекса PASI статистически значимо снизилось с 5,7 (3-8,2) баллов до 1,6 (0,6-4,6) ($p < 0,01$), к 12 месяцу терапии снизилось до 0,35 (0,1-1,05). На данном этапе у 14,2% детей удалось достигнуть ремиссии псориаза. К 18 месяцу терапии этанерцептом значение PASI снизилось до 0,1 (0-0,5). У 21,4% детей зафиксирована фармакологическая клиническая ремиссия псориаза.

Таким образом, два исследования, разные по дизайну, показали сходные данные относительно терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом и можно утверждать, что этанерцепт оказался эффективным препаратом в отношении как артрита, так и кожных проявлений псориаза при ЮПсА.

В ходе нашего исследования был подтвержден высокий профиль безопасности этанерцепта. Серьезных нежелательных явлений, угрожаемых жизни пациента, обнаружено было. Нежелательные явления, наблюдаемые нами, включали гиперемию в месте инъекции у 1 пациента (5,56%), головокружение у 1 (5,56%) и аллергический конъюнктивит у 1 (5,56%) ребенка (таблица 4.9). Нежелательные явления не являлись жизнеугрожающими и не требовали прекращения лечения. Полученные данные согласуются с известными литературными источниками [106, 107, 108,

109, 110].

Вторым препаратом из группы ГИБП, который назначался детям с ЮПсА был адалимумаб, который представляет собой человеческие антитела к ФНО- α , состоящее из переменного Fab-фрагмента и константного Fc-фрагмента человеческого IgG1 [97, 111]. В России адалимумаб зарегистрирован для лечения ЮИА с 2 лет с 2015 года, для лечения псориаза у детей – с 4 лет с 2017 года. Работ по оценке эффективности и безопасности применения адалимумаба у детей непосредственно с ЮПсА практически нет. Однако, препарат показал высокую эффективность у взрослых с псориатическим артритом и у детей с олиго-, полиартритом, энтезит-ассоциированным артритом, у детей с ревматоидным поражением глаз [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 129]. Адалимумаб обладает высокой эффективностью не только в отношении суставного синдрома при ПсА, но и проявлений псориаза: псориатического поражения кожи и псориаза ногтей [123, 124, 125, 126, 127].

Поскольку исследований, непосредственно изучающих эффективность и безопасность адалимумаба у педиатрических больных с псориатическим артритом нет, сравнение проводилось с данными, полученными у взрослых с ПсА.

Так, в исследовании Mease P. и соавт., ADEPT, 2007 (n=285 с ПсА, из которых 115 пациентов получали адалимумаб) на 24 неделе терапии (6 месяцев) ACR20/50/70 составили 56,1/32,3/21,2%, соответственно [120]. Подобные данные прослеживались и в последующих исследованиях Mease P. и соавт. [121, 122]. Так, ACR pedi 30/50/70 у наблюдаемых нами пациентов составили 80,0/66,7/26,7%, соответственно, что значительно выше результатов, полученных у взрослых пациентов. На 72 неделе терапии (18 месяцев) показатели ACR 20/50/70 у взрослых меняются незначительно: ACR 70 максимально достигает 28,7%, а к 26 месяцу терапии – 29,9% [120]. В нашем же исследовании мы наблюдаем более высокую эффективность, так к 18 месяцу лечения ACR pedi70 и 90 составляют 73,3% и у 40,0%, соответственно.

Таким образом, адалимумаб показал высокую эффективность у педиатрических больных с псориатическим артритом.

В отношении кожного синдрома адалимумаб также показал высокий уровень эффективности. Фундаментальным исследованием эффективности адалимумаба при псориазе у детей является многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы Рарр К. и соавт., 2017, в которое вошли 114 детей с тяжелым хроническим бляшечным псориазом в возрасте от 4 до 18 лет [170]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами Рарр К. и соавт. и свидетельствуют об эффективности применения адалимумаба у детей с псориатическим поражением кожи.

Эффективность адалимумаба доказана также в отношении ревматоидного увеита [117, 118, 171]. В исследовании SYCAMORE, проведенном Ramanan A. и соавт., в котором принимало участие 90 детей, у которых предшествующая терапия ревматоидного увеита метотрексатом оказалась неэффективной, лечение адалимумабом показало хорошие результаты [117, 118]. Согласно нашим данным, контроль над течением увеита был достигнут у 4 из 5 детей с этой патологией. Как известно, высокие титры АНФ могут свидетельствовать о риске развития увеита. Так, в группе детей с высоким титром АНФ без увеита, на фоне терапии адалимумабом отмечена его нормализация или снижение до пограничных цифр. Новых случаев увеита в период лечения адалимумабом нами зафиксировано не было.

Наиболее полную систематизацию данных о профиле безопасности длительного применения адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным артритом, псориазом и болезнью Крона занялись Horneff G. и соавт. [130]. Анализу подверглось 7 крупных рандомизированных открытых клинических исследований на период с 2002 по 2015 год, в которые в целом было включено 577 детей [130]. Наиболее частыми НЯ на фоне терапии адалимумабом были инфекции с наибольшей частотой в группах РА и болезни Крона. Однако частота инфекций,

ассоциированных с адалимумабом, не превышала встречаемости тяжелых инфекционных осложнений в общей популяции детей в возрасте от 0 до 14 лет (1% в год) [130, 131]. Общий уровень злокачественных новообразований у пациентов, получавших адалимумаб, был таким же, как ожидалось для населения в целом. Заболеваемость немеланомным раком кожи была выше в группах ПсА, псориаза и болезни Крона. Показатели смертности были ниже или эквивалентны ожидаемым в общей популяции. Наиболее частым НЯ при ПсА у взрослых явилась инфекция мочевой системы (0.4/100 пациентов/лет) [130].

В нашем исследовании помимо одного (6,7%) пациента, у которого наблюдались нежелательные явления в виде повторных бактериальных инфекций (гайморит, непрерывно рецидивирующий атопический дерматит с вторичным инфицированием), требующей отмены препарата, еще у одного ребенка (6,7%) отмечалась временная гиперемия в месте инъекции, не требующая отмены адалимумаба. Полученные данные согласуются с литературными источниками [130, 131, 116, 132].

Подводя итог, можно сказать, что адалимумаб обладает высоким профилем эффективности и безопасности в отношении артрита, псориаза и увеита.

По имеющимся литературным данным, работ по оценке сравнительной эффективности и безопасности ингибиторов TNF α (адалимумаба и этанерцепта) у детей с псориатическим артритом до настоящего времени не проводилось. В нашем исследовании был доказан высокий профиль эффективности и безопасности этанерцепта и адалимумаба у пациентов с ЮПсА в отдельности.

При сравнении эффективности двух препаратов к 6 месяцу терапии минимальное улучшение (ACR pedi 30) было выше в группе этанерцепта (94,4% против 80%). Максимальное улучшение, которое удалось достичь на фоне терапии ГИБП, по критериям ACR pedi в обеих группах было ACR pedi70. В группе адалимумаба отмечен быстрый ответ на проводимую

терапию: так ACR pedi 70 зафиксирован в 26,7% случаев по сравнению с группой этанерцепта, где этот показатель составил 5,56%. Однако статистически значимого различия не получено.

К 12 месяцам терапии минимальный клинически значимый ответ ACR pedi 30 был выше в группе этанерцепта чем в группе адалимумаба (100% против 93,3%). Клинико-фармакологическая ремиссия заболевания в группе адалимумаба достигнута у 26,7% пациентов, максимально достигнут ACR pedi 90. В группе этанерцепта ACR pedi 90 достигнут у 11,1% детей, в 5,56% случаев получен 100% ответ по ACR pedi. Однако статистически значимого различия не получено.

Все оставшиеся дети в обеих исследуемых группах к 18 месяцу терапии ГИБП ответили на проводимую терапию. В группе этанерцепта у 6 (33,3%) детей от исходного количества (n=18) зафиксировано развитие стойкой фармакологической клинико-лабораторной ремиссии. Одному ребенку удалось отменить ГИБП, сохранив монотерапию метотрексатом.

В группе адалимумаба у 40,0% пациентов зафиксирована фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия. Возможно, на такой результат могли повлиять исходно меньшее количество отобранных детей, низкая активность суставного синдрома и более частые переключения в связи с отсутствием эффекта от терапии.

Статистически значимой разницы в эффективности терапии ГИБП по критериям ACR pedi между исследуемыми группами к 18 месяцу лечения от момента инициации этанерцептом и адалимумабом не выявлено ($p=0,26615$).

В отношении кожных проявлений псориаза более быстрый и качественный эффект терапии отмечался в группе адалимумаба по сравнению с этанерцептом. Примечательно, однако, что статистически значимого различия эффективности двух препаратов по отношению к артриту и псориазу нами получено не было.

Подобные результаты были получены Atteno M. и соавт. у взрослых пациентов с ПсА (n=100), получающих терапию ингибиторами TNF α

(инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) в комбинации с метотрексатом: так, к 12 месяцу терапии, при высокой эффективности всех трёх препаратов в отношении суставного синдрома в целом, в группе этанерцепта показатели ACR20 были выше, по сравнению с группами адалимумаба и инфликсимаба, однако статистически значимого различия по этому критерию авторами получено не было. В отношении псориатической сыпи, пациенты, получавшие адалимумаб и инфликсимаб, имели лучший результат по сравнению с пациентами, получавшими этанерцепт ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) [172].

В крупном мета-анализе Lu C. и соавт, включающем 29 рандомизированных клинических исследований по применению различных ГИБП и таргетных синтетических БМАРП при ПсА (общее количество пациентов составило 10204), сообщается о высокой эффективности и хорошем профиле безопасности в первую очередь адалимумаба, а также этанерцепта, наряду с другими препаратами, в лечении ПсА [173].

Таким образом, проведенное исследование показывает высокую эффективность этанерцепта и адалимумаба у детей с ЮПсА. Статистически значимых различий в эффективности препаратов в терапии псориатического артрита у детей получено не было.

Адалимумаб показал свою эффективность у детей с увеитом и высоким уровнем АНФ без увеита [131, 146].

Таким образом, оба препарат из группы ингибиторов TNF α (этанерцепт и адалимумаб) показали высокий профиль эффективности и безопасности и могут одинаково использоваться для лечения псориатического артрита у детей.

В соответствии с известными литературными данными и на основании проведенного исследования, предложен алгоритм лечения ЮПсА, торпидных к терапии БМАРП. Рекомендуется назначать в 1 линии ГИБП:

Адалимумаб - для пациентов при наличии увеита или маркеров риска увеита (высокий АНФ), Этанерцепт для пациентов с ЮПсА предпочтителен в случае риска инфекционных осложнений.

ВЫВОДЫ

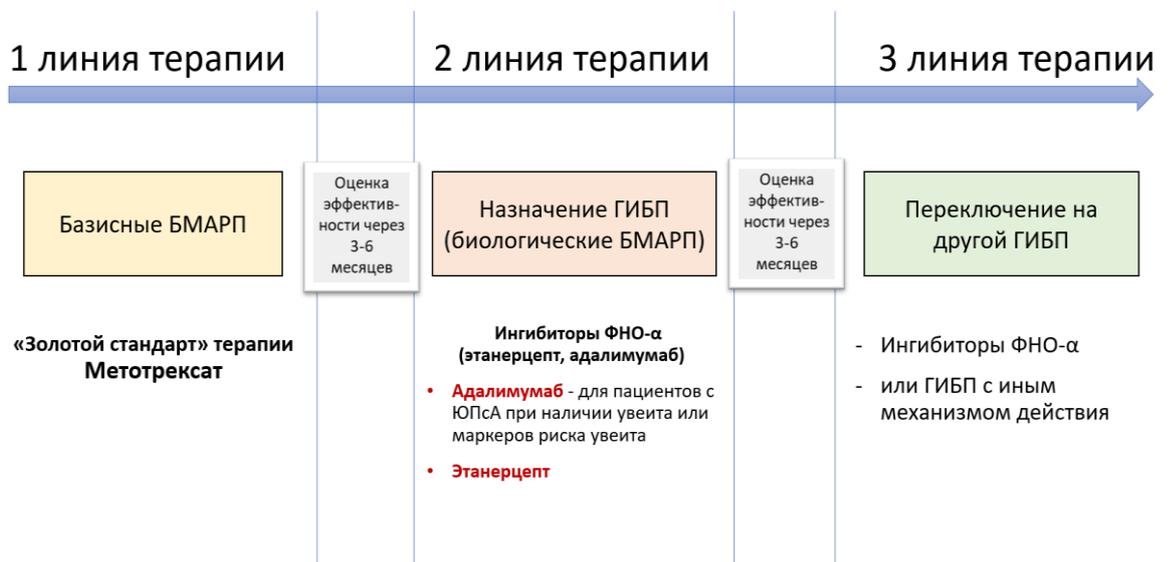
- 1) Анализ демографических показателей выявил преобладание девочек (63,8%). Средний возраст начала заболевания составил 8 (5-11) лет. Отмечены два пика начала заболевания: в дошкольном (4-6 лет) и пубертатном (10-12 лет) возрасте.
- 2) Клиническая картина ЮПсА оказалась крайне вариабельной. Четкой хронологической зависимости между дебютом артрита и псориазом не выявлено. У половины детей (50,0%) артрит предшествовал псориазу. В дебюте заболевания у большинства пациентов (56,5%) преобладал асимметричный моно-, олигоартрит. В динамике отмечалась трансформация суставного синдрома с превалированием симметричного ревматоидоподобного артрита (46,4%). Превалировала бляшечная форма псориаза (72,9%). Высокие титры АНФ отмечались у 15,9% детей, в 10,1% случаев высокие титры АНФ сочетались с ревматоидным поражением глаз. В 18,9% случаев заболевание протекало без гуморальной активности. Выявлена высокая ассоциация ЮПсА с А23, В13, В16, В27, В39, DRB1-08, DRB1-09.
- 3) У 56,5% пациентов с ЮПсА выявлена неэффективность базисных БМАРП и необходимость назначения ГИБП.
- 4) **Этанерцепт** показал эффективность в отношении артрита и псориаза, а также безопасность. К 18 месяцу – статус неактивного заболевания в отношении артрита получен у 33,3% детей, ремиссия псориаза зафиксирована у 21,4% детей. Доля переключений с этанерцепта на другой ГИБП составила 5,56%. Серьезных нежелательных явлений, требующих отмены препарата, выявлено не было.
- 5) **Адалимумаб** показал эффективность в отношении артрита, псориаза и увеита. К 18 месяцу терапии у 40,0% детей по суставному синдрому достигнут статус неактивного заболевания.

Ремиссия псориаза к 18 месяцу достигнута у 41.6% детей. Применение адалимумаба позволило взять под контроль течение увеита. Отмены препарата потребовали повторные бактериальные инфекции в 1 случае (6,7%) случаев. Доля переключений с адалимумаба на другой ГИБП составила 20%.

- 6) Прямой сравнительный анализ биологической терапии ЮПсА ингибиторами ФНО- α (этанерцепт и адалимумаб) не показал статистически значимого различия в эффективности двух препаратов по отношению к артриту и псориазу. Оба препарата показали высокий профиль безопасности. Этанерцепт и адалимумаб сопоставимы для лечения псориатического артрита без поражения глаз у детей.
- 7) В качестве первой линии ГИБП рекомендуется применять: адалимумаб при наличии увеита или маркеров риска увеита (высокий АНФ), этанерцепт для пациентов с ЮПсА предпочтителен в случае отсутствия риска увеита и при риске инфекционных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В качестве препаратов выбора первой линии ГИБП при неэффективности базисных БМАРП рекомендуется назначать адалимумаб пациентам при наличии увеита или маркеров риска увеита (высокий АНФ); этанерцепт предпочтителен для пациентов с ЮПсА в случае отсутствия риска увеита и при риске инфекционных осложнений.
2. Разработан алгоритм выбора ГИБП при ЮПсА.



3. Этанерцепт и адалимумаб показали сопоставимую результативность эффективности и безопасности в лечении псориатического артрита у детей и могут использоваться в качестве препаратов выбора первой линии ГИБП, либо второй линии, при неэффективности первого ГИБП у детей с ЮПсА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391 (10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008; 35 (7): 1354-1358
3. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(4): 573.
4. Wilson F. C., et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis. Rheum*. 2009, 61 (2): 9.
5. Reich K., et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 160 (5).P. 7.
6. Cakır N, Pamuk O, Dervis, E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32(4):895–908
7. Soriano E, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):729–34.
8. Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: A large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. 51 (4): 721-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker370.
9. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. 5: 20–29.

10. Мишина О. С. Состояние здоровья людей с псориазом, проживающих в России. Справочник врача общей практики. 2015. 2: 7–14.
11. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015. 14 (1): 78–94.
12. Малиевский В.А. Территориальный Регистр больных ювенильными артритами. Научно-практическая ревматология. 2005. 4(1)
13. For the CARRA Registry Investigators, Beukelman T, Kimura Y, Plowite NT, Mieszkalski K, Natter MD, et al. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. *Pediatr Rheumatol*. 2017 Dec;15(1):30.
14. Horneff G., Klein A., Oommen P., et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2016. 34(0):1113-1120
15. Коротаева Т. В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014. (6): 650–659.
16. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 155–62.
17. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 664–67
18. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 816–36.

19. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010; 42: 996–99.
20. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun* 2015; 6: 6046.
21. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
22. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (suppl): 77–84. doi: 10.1136/ard.2010.140582
23. Batliwalla FM, Li W, Ritchlin CT, et al. Microarray analyses of peripheral blood cells identifies unique gene expression signature in psoriatic arthritis. *Mol Med*. 2005 Jan-Dec;11(1-12):21-9. doi: 10.2119/2006-00003
24. Ли́ла А.М., Насонов Е.Л., Коротаяева Т.В. Псориа́тический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):685-691
25. Liu W., Ouyang X., Yang J., Liu J., Li Q., Gu Y., Fukata M., Lin T., He J.C., Abreu M., et al. AP-1 activated by toll-like receptors regulates expression of IL-23 p19. *J. Biol. Chem*. 2009; 284:24006–24016. doi: 10.1074/jbc.M109.025528
26. Fantuzzi, F., Del Giglio, M., Gisondi, P., Girolomoni, G. Targeting tumor necrosis factor α in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2008; 12(9): 1085–1096. doi:10.1517/14728222.12.9.1085

27. Zaba L.C., Krueger J.G., Lowes M.A. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J. Investig. Dermatol.* 2009. 129:302–308. doi:10.1038/jid.2008.225.
28. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2015 Jan. 42(1):21-30. doi: 10.3899/jrheum.140223
29. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med.* 2012 Jul 1;18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817
30. Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin- and soluble interleukin-2 receptor alpha markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27:120-3
31. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 677–84
32. Коротаева ТВ. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Обзор. *Современная ревматология.* 2014;8(2):71-5 doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-71-75
33. Akhavan MA, Madden L, Buyschaert I, et al. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3): 64. doi: 10.1186/ar2689
34. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(12):667-76. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217

35. Чебышева С.Н. Псориатический артрит: руководство по детской ревматологии. Под редакцией Н.А. Геппе Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. С. 285-299
36. Consolaro, A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 23
37. Stoll ML, Nigrovic PA. Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: A review of the literature. *Clinical & Developmental Immunology*, June–December 2006; 13(2–4): 377–380,
38. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. 2006. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum* 54:3564–3572.
39. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2009. 5(12):667-76. doi: 10.1038/nrrheum.2009.217
40. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;93 Suppl:40-2.
41. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):34-40 doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-34-40
42. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54 (Прил. 1):15-9. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
43. Prakken B.J., Martini A., Malattia C. Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. *EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology.* Amsterdam, 2018; 24.

44. Petty R., Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31 (2): 390–392.
45. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis and Rheumatism*. 1989; 32 (8): 1007-1013. doi: 10.1002/anr.1780320810
46. Moll J.M.H., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1973,3,55– 78
47. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: клиника, диагностика, патогенез, лечение, маркеры кардиоваскулярного риска. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: НПО «Медиа-Графика»;2013. 309 с.
48. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60-9 doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-60-69
49. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016; 374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMra1406182
50. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2110-7 doi: 10.3899/jrheum.150165. Epub 2015 Oct 15.
51. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al. Fast spin echo-T2- weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis: No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2964-7. doi: 10.1002/art.10633

52. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 234–45.
53. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical characteristics, disease activity and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-9. doi: 10.1002/acr.23249
54. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis *N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
55. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482 36.
56. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;93 Suppl:40-2
57. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum*. 2016; 68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
58. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A. prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 2003,42(12),1460– 8
59. Chandran V, Barrett J, Schentag NC, et al. Axial Psoriatic Arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36;2744–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090412>.
60. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориатический артрит. *Научно-практическая ревматология*. *Научно-практическая ревматология*, 2008. 6: 47-55

61. Punzi L., Pianon M., Rossini P. et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58(4), 226–9.
62. Чебышева С. В., Жолобова Е.С., Мелешкина А.В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей. *Доктор.Ру*. 2012. 9(7):32-36
63. Balint P.V., Kane D., Wilson H. et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61(10), 905–10.
64. D'Agostino M.A., Said-Nahal R., Hacquard-Bouder C. et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48(2), 523–33
65. Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., Шевченко Т.Я., Леонтьева А.А., Алексанян К.В. Ультразвуковая диагностика при псориатическом артрите у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016. 1: 84-86
66. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Геппе Н.А. Псориатический артрит у детей: особенности клинической картины. *Georgian Medical News*. 2019. 4 (289): 73-77
67. Lindqvist U., Alenius G-M., Husmark T. et al. The swedish early psoriatic arthritis register – 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2008, 35(4), 668-73
68. Gisondi P., Tinazzi I., El-Dalati et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(1), 26– 30.
69. Tang, Y., Cheng, S., Yang, Y., Xiang, X., Wang, L., Zhang, L., & Qiu, L. (2020). Ultrasound assessment in psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis vulgaris (non-PsA): which sites are most commonly involved

- and what features are more important in PsA? *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(1), 86–95. doi:10.21037/qims.2019.08.09
70. D'Agostino MA. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:127-30
71. Zabotti, A., Piga, M., Canzoni, M., Sakellariou, G., Iagnocco, A., Scirè, C. A. Ultrasonography in psoriatic arthritis: which sites should we scan? *Annals of the Rheumatic Diseases*, annrheumdis. 2018:213025. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213025
72. Sudoł-Szopińska I., Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part II: magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Ultrason*. 2016 Jun; 16(65): 163–174 doi: 10.15557/JoU.2016.0018
73. Stoll M.L., Elizabeth D.M. Psoriatic Arthritis in Childhood: A Commentary on the Controversy. *Clin Immunol*. 2020 May; 214:108396 doi: 10.1016/j.clim.2020.108396.
74. Umezawa Y, Yanaba K, Asahina A, Nakagawa H, Fukuda T, Fukuda K. Usefulness of dual-energy computed tomography for the evaluation of psoriatic arthritis accompanied by knee osteoarthritis. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1):30-32. doi: 10.1111/1346-8138.14530
75. Stoeger A, Mur E, Penz-Schneeweiss D, Moncayo R, Decristoforo C, Riccabona G, Fridrich L. Technetium-99m human immunoglobulin scintigraphy in psoriatic arthropathy: first results. *Eur J Nucl Med*. 1994 Apr;21(4):342-4. doi: 10.1007/BF00947970.
76. Caglar M, Moretti JL, Boissier MC. Bone scintigraphy versus human immunoglobulin scintigraphy in the clinical investigation of psoriatic arthropathy. *Eur J Nucl Med*. 1994 Nov;21(11):1255-7. doi: 10.1007/BF00182365.
77. Martini A. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019. Vol. 46, № 2. P. 190–197.

78. Van den Bosch F., Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018. Vol. 391, № 10136. P. 2285–2294.
79. Nisar M.K. Early arthritis clinic is effective for rheumatoid and psoriatic arthritides. *Rheumatol Int*. 2019. Vol. 39, № 4. P. 657–662.
80. Pham P.A. et al. Time until onset of action when treating psoriatic arthritis: meta-analysis and novel approach of generating confidence intervals *Rheumatol Int*. 2019. Vol. 39, № 4. P. 605–618.
81. Tillett W. et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72, № 8. P. 1358–1361.
82. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015. 74(6):1045–1050
83. Kingsley G.H. et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012. Vol. 51, № 8. P. 1368–1377.
84. Wilsdon T.D. et al. Methotrexate for psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. Cochrane Musculoskeletal Group. 2019.
85. Coates L.C., Helliwell P.S. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43, № 2. P. 356–361.
86. Dressler C. et al. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta- analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33, № 7. P. 1249–1260.
87. Kaltwasser J.P. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004. Vol. 50, № 6. P. 1939–1950.

88. Clegg D.O. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis & Rheumatism*. 1996. Vol. 39, № 12. P. 2013–2020.
89. Tillett W., Jadon D., Shaddick G., Cavill C., Korendowych E., Vries C.S. et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: (8): 1358–1361. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202608>
90. Cassidi J.T., Petty R.E. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Toronto: W.B. Saunders Company, 2011. — P. 211-235.
91. Emery P., Sebba A., Huizinga T.W. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. - 72(12). – P.1897-1904
92. Horneff G. Update on biological for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* – 2013. – Vol. 13 (3). – P. 361-376
93. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и соавторы. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. 13 (1): 33-48
94. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Научнопрактическая ревматология*. 2011. 1: 78-91
95. Murdaca G., Negrini S., Magnani O., Penza E., Pellicchio M., Gulli R. et al. Update upon efficacy and safety of etanercept for the treatment of spondyloarthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology* 2018. 28(3): 417-443. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1366006>
96. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl* 1999; 57: 16–21.

97. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2011 10 (1):5-16
98. Murdaca G. et al. Determination of Lymphotoxin-Alpha Levels in Patients with Psoriatic Arthritis Undergoing Etanercept Treatment. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2012. Vol. 32, № 6. P. 277–279.
99. Dong Y. et al. Targeting of Tumor Necrosis Factor Alpha Receptors as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Disorders. *Antibodies*. 2015. Vol. 4, № 4. P. 369–408.
100. Maggi L. et al. T cell subpopulations in juvenile idiopathic arthritis and their modifications after biotherapies. *Autoimmunity Reviews*. 2016. 15 (12): 1141–1144.
101. Zisman D., Matthew S.L., Aviel Y.B., Mellins E.D. Juvenile Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2017 Annual Meeting. *The Journal of Rheumatology* 2018; 94: 11-16. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180131>
102. Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Horneff G., Burgos-Vargas R., Nikishina I. et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43:(4): 816–824. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150430>
103. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T., Foeldvari I., Vojinovic J., Chasnyk V.G. et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014. 73:(6): 1114–1122. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203046>

104. Windschall D., Muller T., Becker I., Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *ClinRheumatol* 2015; 34: (1): 61–69. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2744-6>
105. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J.Rheumatol.* 2010. 37: 665–667.
106. Twilt M., ten Cate R., van Rossum M.A.J., Wulfraat M.M., et al. Long-term follow-up of etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis; The Dutch national study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 572.
107. Wallace C.A. Developing standards of care for patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatology.* 2010; 49: 213-214.
108. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H.J., et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* published online 15 Apr 2008; doi:10.1136/ard.2007.087593
109. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., Gonzales-Lorenzo M., Bastiampillai A.J. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2016; 15: (1): 11–34. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783>
110. Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance.

- The Journal of Rheumatology Supplement 2014; 91: 47–55.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.140102>
111. Mitoma H. et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018. Vol. 101. P. 56–63.
 112. Neregård P. et al. Etanercept decreases synovial expression of tumour necrosis factor- α and lymphotoxin- α in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014. Vol. 43, № 2. P. 85–90.
 113. Buhrmann C. et al. Evidence that TNF- β (lymphotoxin α) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2013. Vol. 15, № 6. P. R202.
 114. de Groot M. et al. A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study to Identify Biomarkers Associated with Active Treatment in Psoriatic Arthritis: Effects of Adalimumab Treatment on Lesional and Nonlesional Skin. *Dermatology*. 2012. Vol. 225, № 4. P. 298–303.
 115. Horneff G, Seyger MMB, Arikian D, Kalabic J, Anderson JK, Lazar A, et al. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn’s Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 201: 166–175. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.042
 116. Burgos-Vargas R, Tse SML, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients with Enthesitis-Related Arthritis: Adalimumab in Pediatric Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1503–1512. DOI: 10.1002/acr.22657
 117. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. SYCAMORE Study

- Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637–1646. DOI: 10.1056/NEJMoa1614160
118. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials.* 2014;15:14. DOI: 10.1186/1745-6215-15-14
119. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):428–438. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.004
120. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosh F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476- 488. DOI: 10.1002/art.22379
121. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapate F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537- 1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1615975
122. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler LC, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann*

- Rheum Dis. 2017;76(1):79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
123. Sondag M. et al. Efficacy of new treatments for dactylitis of psoriatic arthritis: update of literature review. *Clin Rheumatol.* 2019. Vol. 38, № 2. P. 591–596.
124. Mourad A., Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020. Vol. 47, № 1. P. 59–65.
125. So A., Inman R.D. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2018. Vol. 32, № 3. P. 453–471.
126. Raychaudhuri S.P. et al. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *Journal of Autoimmunity.* 2017. Vol. 76. P. 21–37.
127. Crowley J.J. et al. Treatment of Nail Psoriasis: Best Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015. Vol. 151, № 1. P. 87.
128. Landewé R. et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology.* 2019. Vol. 58, № 6. P. 1025–1033.
129. Salek S.S. et al. Uveitis and Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis. *American Journal of Ophthalmology.* 2018. Vol. 185. P. 68–74.
130. Horneff G. et al. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn’s Disease. *The Journal of Pediatrics.* 2018. Vol. 201. P. 166-175.e3.

131. Van den Bruel A. et al. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Fam Pract.* 2006. Vol. 7, № 1. P. 23.
132. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2015. Vol. 14, № 7. P. 1111–1126.
133. Menting S.P. et al. Extent and Consequences of Antibody Formation Against Adalimumab in Patients With Psoriasis: One-Year Follow-up. *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150, № 2. P. 130.
134. Balsa A. et al. The comparative immunogenicity of biologic therapy and its clinical relevance in psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2018. Vol. 18, № 5. P. 575–584.
135. Iannone F. et al. Longterm Clinical Outcomes in 420 Patients with Psoriatic Arthritis Taking Anti-tumor Necrosis Factor Drugs in Real-world Settings. *J Rheumatol.* 2016. Vol. 43, № 5. P. 911.
136. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA treatment recommendations. *Arthritis & Rheumatology.* 2016; 68 (1).
137. Smolen J.S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020. P. annrheumdis-2019-216655.
138. Elmamoun M., Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2018; 78 (6): 611–619.
139. Behrens F. et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature // *Rheumatology.* 2015. Vol. 54, № 5. P. 915–926.

140. Behrens F. et al. Addition or removal of concomitant methotrexate alters adalimumab effectiveness in rheumatoid arthritis but not psoriatic arthritis // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 48, № 5. P. 375–382.
141. Combe B. et al. Comparison of Etanercept Monotherapy and Combination Therapy with Methotrexate in Psoriatic Arthritis: Results from 2 Clinical Trials // *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43, № 6. P. 1063–1067.
142. Behrens F. et al. Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study. *J Rheumatol*. 2016; 43 (3): 632–639.
143. Landewé R. et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology*. 2019; 58(6): 1025–1033.
144. Imagawa T. et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012;31 (12): 1713–1721.
145. Kingsbury D.J. et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*. 2014;33 (10): 1433–1441.
146. G.M. Tosi et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37: 680–683.
147. Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L. E., Gladman, D. D., Coates, L. C., Jullien, D., Egeberg, A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American*

- Academy of Dermatology. 2018; 80(1):251-265.e19. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.027
148. Barton AC. Genetic epidemiology psoriatic arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(4):247-251
149. Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B., Neimann A.L., Berlin J.A., Margolis D.J. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537–1541.
150. De Jager M.E., Van De Kerkhof P.C., De Jong E.M., Seyger M.M. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(5):254–258
151. Dogra S., Kumar B. Epidemiology of Skin Diseases in School Children: A Study from Northern India. *Paed Dermatol.* 2003;20:470-73. Dogra S., Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis - efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):9-16. doi: 10.1080/14740338.2018.1391787
152. Seyhan M., Coskun B.K., Saglam H., Ozcan H., Karıncaoglu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006;48(6):525–530
153. Morris A., Rogers M., Fischer G., Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001;18:188–198.
154. Prinz JC. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018 Apr 30;9:954. doi: 10.3389/fimmu.2018.00954
155. Boehncke W.H., Schon M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997): 983–94
156. Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska-Dobosz A, Nowak I, Kuśnierczyk P. HLA-C*06:02-independent, gender-related

- association of PSORS1C3 and PSORS1C1/CDSN single-nucleotide polymorphisms with risk and severity of psoriasis. *Mol Genet Genomics*. 2018 Aug;293(4):957-966. doi: 10.1007/s00438-018-1435-4.
157. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). 2526. doi: 10.3390/ijms18122526.
158. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. М.; МДФ, 2014
159. Chiricozzi A., Romanelli M., Panduri S., Donetti E., Prignano F. Relevance of in vitro 3-D skin models in dissecting cytokine contribution to psoriasis pathogenesis. *Histol. Histopathol*. 2017; 32:893–898.
160. Nikamo P., Lysell J., Stahle M. Association with Genetic Variants in the IL- 23 and NF- kappaB Pathways Discriminates between Mild and Severe Psoriasis Skin Disease. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 1969–1976.
161. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(5):86-90.
162. Boehncke W.H., Schon M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–94
163. Silverberg N.B. Update on pediatric psoriasis, part 1: clinical features and demographics. *Cutis*. 2010; 86(3):118–24
164. Relvas, M., Torres, T. Pediatric Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017; 8(6), 797–811. doi:10.1007/s40257-017-0294-9
165. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of

- psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85
166. Matteo M., Maddalena N., Balato A., et al. Psoriasis in children: a review. *Curr Pediatr Rev.* 2015;11(1):10–26.
167. Mercy K., Kwasny M., Cordero K.M. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(4):424–8.
168. Fantuzzi, F., Del Giglio, M., Gisondi, P., & Girolomoni, G. Targeting tumor necrosis factor α in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2008;12(9), 1085–1096. doi:10.1517/14728222.12.9.1085.
169. Silverberg N.B. Update on pediatric psoriasis. *Cutis.* 2015; 95(3): 147–52.
170. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017; 390 (10089): 40-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3
171. Жолобова ЕС, Галстян ЛА, Николаева МН, Лоскутова ОЮ, Старикова АВ, Денисова ЕВ. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2014; 93 (5). 67-71. / ZHolobova ES, Galstyan LA, Nikolaeva MN, Loskutova OYU, Starikova AV, Denisova EV. Effektivnost' adalimumaba pri lechenii yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita s uveitom. *Pediatrics. Named after G.N.Speransky.* 2014; 93 (5). 67-71. (In Russian).
172. Attano M. et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying

- antirheumatic drugs // *Clin Rheumatol.* 2010. Vol. 29, № 4. P. 399–403.
173. Lu C. et al. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019. Vol. 49, № 3. P. 381–388.
174. Tuttle K.S., Vargas S.O., Callahan M.J., Bae D.S., Nigrovic P.A. Enthesitis as a component of dactylitis in psoriatic juvenile idiopathic arthritis: histology of an established clinical entity, *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13(7).
175. Коротаяева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология.* 2018;12(2):22–35
176. Кундер Е.В. Псориатический артрит: классификация, активность, лабораторная и инструментальная диагностика. *Вестник ВГМУ,* 2013; 12(2):31-42
177. Silvy. F., Bertin. D., Bardin. N., Auger. I., Guzian. M.-C., Mattei. J.-P., Balandraud. N. Antinuclear Antibodies in Patients with Psoriatic Arthritis Treated or Not with Biologics. *PLOS ONE,* 2015;10(7), e0134218. doi:10.1371/journal.pone.0134218
178. Bogliolo L., Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:511–515.
179. Dalmády S., Kiss M., Képiró L, Kovács L., Sonkodi G., Kemény L., et al. Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Dev Immunol.* 2013:474028. doi:10.1155/2013/474028

180. Shibata S., Tada Y., Komine M., Hattori N., Osame S., Kanda N., et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. *J Dermatol Sci.* 2009;53:34–39. doi:10.1016/j.jdermsci.2008.06.008
181. Sönnichsen N., Apostoloff G., Apostoloff E., Krell L. Immunologic and clinical studies on psoriasis. *Dtsch Gesundheitswesen.* 1966;21:973–978.
182. Ma X., Xin L., Sun J., Liu Z. Antinuclear antibody-positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology,* 2015;26(1):75–79. doi:10.3109/14397595.2015.1056993
183. Ruysen-Witrand, A., Perry, R., Watkins, C., Braileanu, G., Kumar, G., Kiri, S., Sapin, C. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open.* 2020; 6(1), e001117. doi:10.1136/rmdopen-2019-001117
184. Schemoul, J., Poulain, C., Claudepierre, P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017. doi:10.1016/j.jbspin.2017.11.001
185. Kerschbaumer A., Smolen J.S., Dougados M., de Wit M., Primdahl J., McInnes I. et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217163
186. Landells I, Marano C, Hsu M-C, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12-17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603

187. Philipp S., Menter A., Nikkels A. F., Barber K., Landells I., Eichenfield L. F. et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the openlabel CADMUS Jr study. 2020. doi:10.1111/bjd.19018