

На правах рукописи

Алексамян Карина Владимировна

**Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии
ювенильного псориатического артрита**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Жолобова Елена Спартаковна

Официальные оппоненты:

Никишина Ирина Петровна – кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой, заведующая лабораторией

Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится «21» декабря 2020 г. в «13-00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1; на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Псориазический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, развивающееся у трети больных псориазом. Взрослые мужчины и женщины болеют одинаково часто. В структуре ювенильного псориазического артрита (ЮПсА) преобладают девочки. У детей ПсА встречается относительно редко и является одним из вариантов течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в соответствии с классификацией ILAR. Несмотря на имеющийся в настоящее время опыт и знания в области диагностики и лечения ЮПсА, этиология и патогенез до сих пор во многом не ясны. Факторы окружающей среды, в том числе инфекции (бактериальные, вирусные), травмы, стресс являются триггерными факторами в развитии ЮПсА у генетически предрасположенных людей. В основе патогенеза ЮПсА лежит каскад цитокиновых реакций, таких как фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17, хемокины. В лечении ЮПсА используются классические синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП). «Золотым стандартом» терапии ЮПсА является метотрексат (МТХ). Однако, эффективность терапии МТХ варьирует в диапазоне 40-80%. Новый век в лечении ЮПсА начался с внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Лечение ГИБП предполагает непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины. Использование ГИБП дает возможность достичь полной медикаментозной или немедикаментозной клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Эффективность ингибиторов ФНО- α была доказана в большом количестве клинических исследований как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с классическими БМАРП в лечении ЮИА, ПсА. В литературе практически нет данных относительно сравнительной эффективности и безопасности ГИБП, их влияния на течение суставного и кожного синдромов, увеита при ЮПсА, в частности ингибиторов ФНО- α , что затрудняет выбор биологической 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 долю пациентов с неэффективностью базисной терапии БМАРП.
4. Оценить эффективность и безопасность этанерцепта в комплексном лечении ЮПсА.
5. Оценить эффективность и безопасность адалимумаба в комплексном лечении ЮПсА.
6. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности различных режимов 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 в безопасности этанерцепта и адалимумаба и определены показания и преимущества использования того или иного препарата в лечении ЮПсА.

Практическая значимость

Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) у детей с ЮПсА. Определено место каждого ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) в лечении детей с ЮПсА. Представлен алгоритм выбора ГИБП.

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 более высокую долю переключений/отмены с адалимумаба на другой ГИБП. 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.
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 псориатического 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

Основные положения диссертации внедрены в практическую работу специализированного детского ревматологического отделения 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 программу обучения студентов и ординаторов на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени 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

Автором лично проведена работа по изучению анамнестических и клинических данных 69 пациентов с ЮПсА, проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Обследование пациентов на всех этапах исследования, сбор анамнеза, непосредственное ведение, анализ результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования, определение показаний к назначению/продолжению/отмены терапии ГИБП, последующая статистическая обработка данных и формирование заключений и выводов по полученным результатам проведены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации:

По теме научного исследования опубликовано 10 печатных работ: 7 статей в рецензируемых научных журналах, 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).

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени 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. Работа включила анализ ретроспективных данных и открытое моноцентровое проспективное нерандомизированное наблюдательное клиническое исследование, в которое вошли 69 пациентов с ЮПсА в возрасте от 4 месяцев до 15 лет. На первом этапе исследования проводились анализ клинικο-демографических, лабораторно-инструментальных, иммуногенетических особенностей течения ЮПсА, оценка влияния наследственности и триггерных факторов, анализ предшествующей противоревматической терапии с

определением группы пациентов с неэффективностью базисной терапии БМАРП, нуждающихся в назначении ГИБП. На втором этапе 34 пациентам с неэффективностью базисной терапии БМАРП были назначены ингибиторы ФНО- α : 18 пациентам – этанерцепт (группа 1), 16 пациентам – адалимумаб (группа 2). Преимущественно препараты назначались рандомизировано, за исключением детей с увеитом и высокими титрами АНФ, в терапии которых предпочтение отдавалось адалимумабу.

Диагноз ЮПсА 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 тремя из четырех малых критериев: 1. дактилит; 2. изменения ногтей по типу синдрома «наперстка»; 3. псориазоподобная сыпь; 4. псориаз у родственников первой или второй степени родства. Вероятный ЮПсА – артрит без псориаза в сочетании с двумя «малыми» критериями, описанными выше. Критерии исключения из исследования: другие формы ювенильных артритов, наличие противопоказаний к назначению ГИБП (в том числе туберкулез), нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии, невозможность получать предписанное лечение. Инициация ГИБП проводилась после констатации неэффективности стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatologists) для педиатрических пациентов – ACRpedi). Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% (ACRpedi 50). Эффективность терапии при псориатическом поражении кожи определялась на основании динамики индексов PASI (Psoriasis Area Severity Index) и BSA (Body Surface Area, %).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы OriginPro2018. Анализ данных производился по стратегии «intention-to-treat», использовались базовые методы описательной статистики, параметрических и непараметрических методов сравнения независимых и зависимых групп посредством использования теста Shapiro-Wilk, парного t-критерия или критерия

Wilcoxon, критерия Mann-Whitney (U-test), критерия МакНемара (McNemar's test); критерия χ^2 (хи-квадрат). Достоверность критерий χ^2 рассчитывалась по одностороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц.

Результаты исследования и их обсуждение

В группу детей с ЮПсА вошло 69 детей: 72,5% - с определенным ЮПсА согласно Ванкуверским критериям и 27,5% - с вероятным ЮПсА. Средний возраст начала заболевания составил 8 (5-11) лет. В структуре полового распределения преобладали девочки (63,8%). Клинико-демографические характеристики пациентов с ЮПсА представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ювенильным псориатическим артритом

Демографические показатели	ЮПсА M \pm δ /Me (Q1-Q3)	
	Количество больных (n)	69
Соотношение девочки/мальчики	44:25 (1,76:1)	
Средний возраст начала 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 начала 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%)	

Отмечены два пика дебюта ЮПсА: дошкольный (4-6 лет) и пубертатный (10-12 лет) возрасты (рисунок 1.)

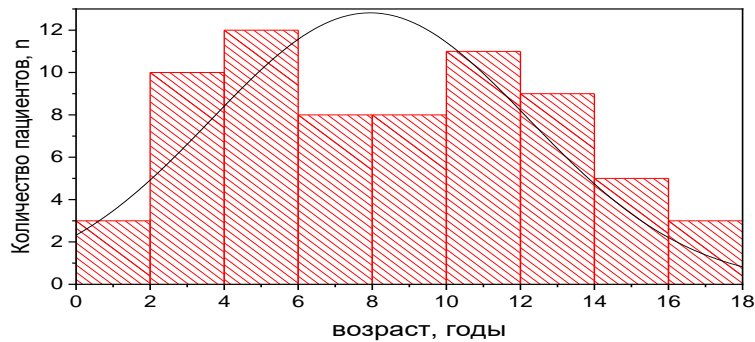


Рисунок 1. Распределение по возрасту начала заболевания в группе детей с ЮПсА (n=69)

Выявлена связь между наследственной отягощенностью по псориазу или другим ревматическим заболеваниям (таблица 1). По результатам HLA типирования выявлено, что ЮПсА был ассоциирован с HLA A23, B13, B16, B27, B39, DRB1-08, DRB1-09.

У 50% детей с определенным ЮПсА в дебюте заболевания наблюдался суставной синдром с последующим присоединением псориатических 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 течение заболевания (через 2,5-3 года) отмечалась трансформация суставного синдрома. В начале заболевания превалировал асимметричный олигоартрит (56,5%), в течение заболевания – ревматоидоподобный артрит (46,4%) (рисунок 2).

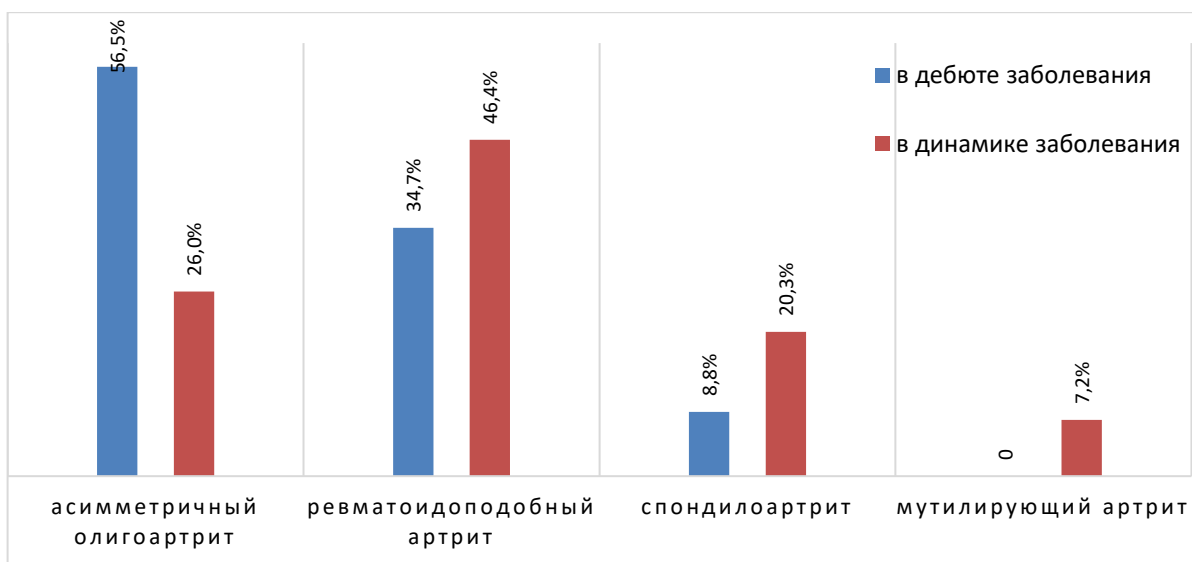


Рисунок 2. Трансформация суставного синдрома в динамике ЮПсА (n=69)

По характеру поражения кожи у 72,9% пациентов имел место бляшечный псориаз, у 16,5% - каплевидный псориаз и у 10,6% пациентов отмечалось изолированный псориаз ногтей.

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 протекало без гуморальной

Доля пациентов, нуждающихся в усилении стандартной противоревматической терапии ГИБП, составила 56,5% (39 детей из 69), из них 34 ребенка вошли в настоящее исследование, из которых 18 детей получали этанерцепт, 16 детей – адалимумаб. Клинико-демографические характеристики пациентов до начала терапии ГИБП представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮПсА до инициации ГИБП

Демографические показатели	Группа 1 (этанерцепт) M±δ / Me (Q1-Q3)	Группа 2 (адалимумаб) M±δ / Me (Q1-Q3)
Количество больных (n)	18	16
Соотношение девочки/мальчики	12:6 (2:1)	10:6 (1,7:1)
Средний возраст (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		
АНФ-позитивность (n, %)	2 (11%)	8 (50%)
Увеит (n, %)	0	5 (31,25%)
РФ-позитивность (%)	0	0
Количество активных суставов (n)	8,0 (5-16,5)	5,5 (3-8,5)
Количество суставов 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%)

Таким образом, обе группы сопоставимы по клинико-демографическим показателям, за исключением случаев ревматоидного увеита и высоких титров АНФ, которых было выше в группе 2.

Все дети с ЮПсА до назначения ГИБП получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию, в ряде случаев со сменой препаратов. Большинство к началу терапии ГИБП получали метотрексат (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика предшествующей терапии в анамнезе и к моменту назначения ГИБП

Препараты	Терапия в анамнезе		Терапия к моменту назначения ГИБП	
	Группа 1 (этанерцепт)	Группа 2 (адалимумаб)	Группа 1 (этанерцепт)	Группа 2 (адалимумаб)
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%)	-	-

Сравнительная характеристика через 6 месяцев терапии ГИБП

Через 6 месяцев от начала терапии при сравнении эффективности двух ГИБП минимальное улучшение (ACRpedi 30) было выше в группе этанерцепта (94,4% против 80%). Максимальное улучшение, которое удалось достичь на фоне терапии ГИБП, по критериям ACRpedi в обеих группах было ACRpedi 70.

В группе адалимумаба отмечен быстрый ответ на проводимую терапию: так ACRpedi 70 зафиксирован в 26,7% случаев по сравнению с группой этанерцепта, где этот показатель составил 5,56%. Однако, стоит отметить, что в группе адалимумаба доля «неответчиков» (NoResponder по ACRpedi) составила– 20% (n=3), в то время как в группе этанерцепта – 5,56% (n=1) (рисунок 3).

При проведении статистического анализа полученных данных, значимой разницы в эффективности терапии ингибиторами ФНО- α спустя 6 месяцев от момента инициации ГИБП по критериям ACRpedi получено не было (p=0,53877).

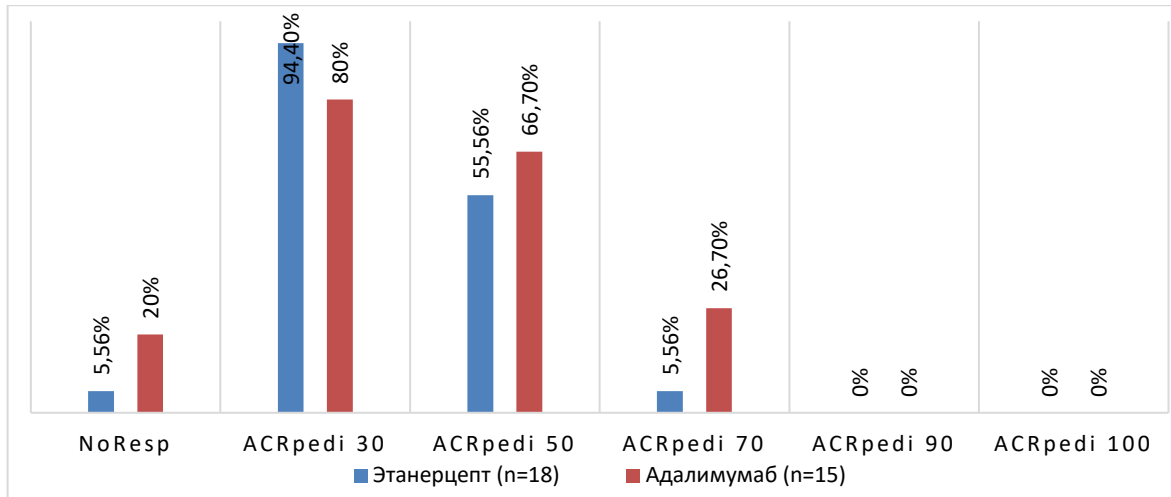


Рисунок 3. Сравнительная оценка эффективности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) через 6 месяцев от инициации терапии

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 был 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 месяце терапии не обнаружено ($p=0,70888$).

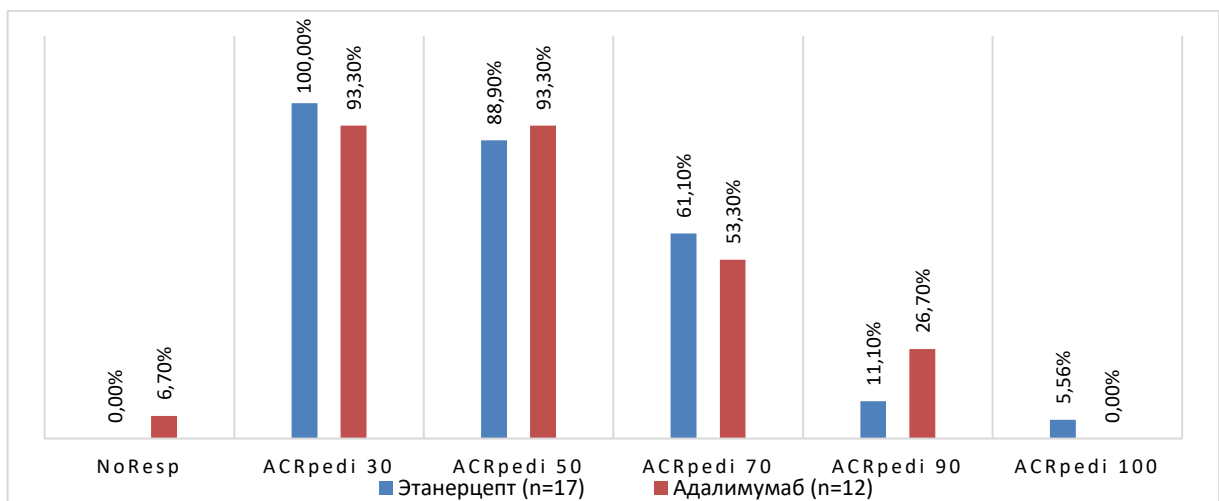


Рисунок 4. Сравнительная оценка эффективности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) через 12 месяцев от инициации терапии у детей с ЮПсА

Сравнительная характеристика через 18 месяцев терапии ГИБП

К 18 месяцам от начала терапии оценить эффективность и безопасность ГИБП удалось у 25 пациентов; 9 детей выбыли из исследования на разных сроках, как правило, по причине неэффективности проводимой терапии, развития нежелательных явлений, отказа от проводимой терапии или передачи детей во взрослую сеть в связи с достижением 18-летия. 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 от исходного количества детей (n=15) зафиксирована фармакологическая клинико-лабораторная ремиссия (у 5 детей - достигнуто ACRpedi 90, у 1 – ACRpedi 100) (рисунок 5.)

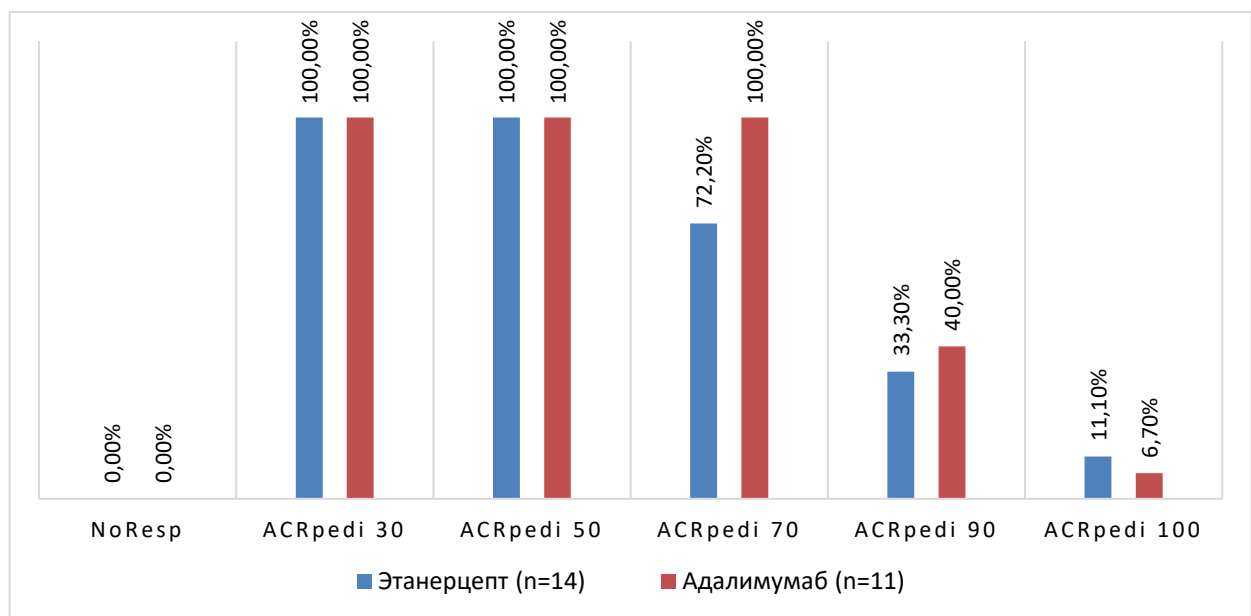


Рисунок 5. Сравнительная оценка эффективности ГИБП (этанерцепт, адалимумаб) через 18 месяцев от инициации терапии у детей с ЮПсА

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 на фоне терапии адалимумабом 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; 90% улучшение кожных покровов зафиксировано у 66,6% детей. В группе этанерцепта к 18 месяцу терапии ремиссия (PASI 100) псориаза достигнута у 3 (23,1%) пациентов; 90% улучшение кожных покровов зафиксировано у 61,5% детей. (рисунок 6).

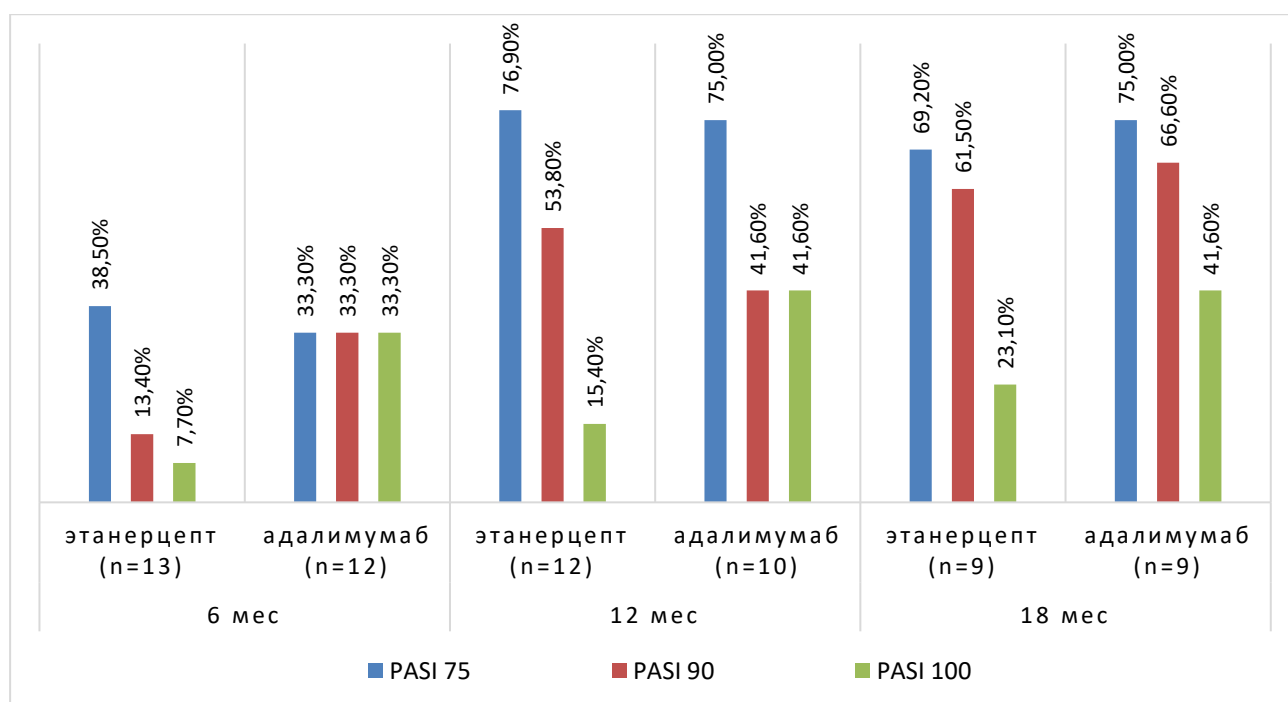


Рисунок 6. Сравнительная оценка эффективности

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, так и кожных проявлений псориаза.

На фоне терапии адалимумабом отмечено снижение титров АНФ как у детей с увеитом (n=5), так и у детей без увеита (n=3) (рисунок 7). Адалимумаб позволил взять под контроль течение увеита у всех детей, кроме одного, которому был назначен тоцилизумаб в связи с прогрессированием увеита. Однако, стоит отметить, что на фоне терапии адалимумабом у этого ребенка, несмотря на сохраняющуюся активность увеита, АНФ с 1:320 снизился до 1:80, последующая оценка АНФ у данного ребенка не проведена.

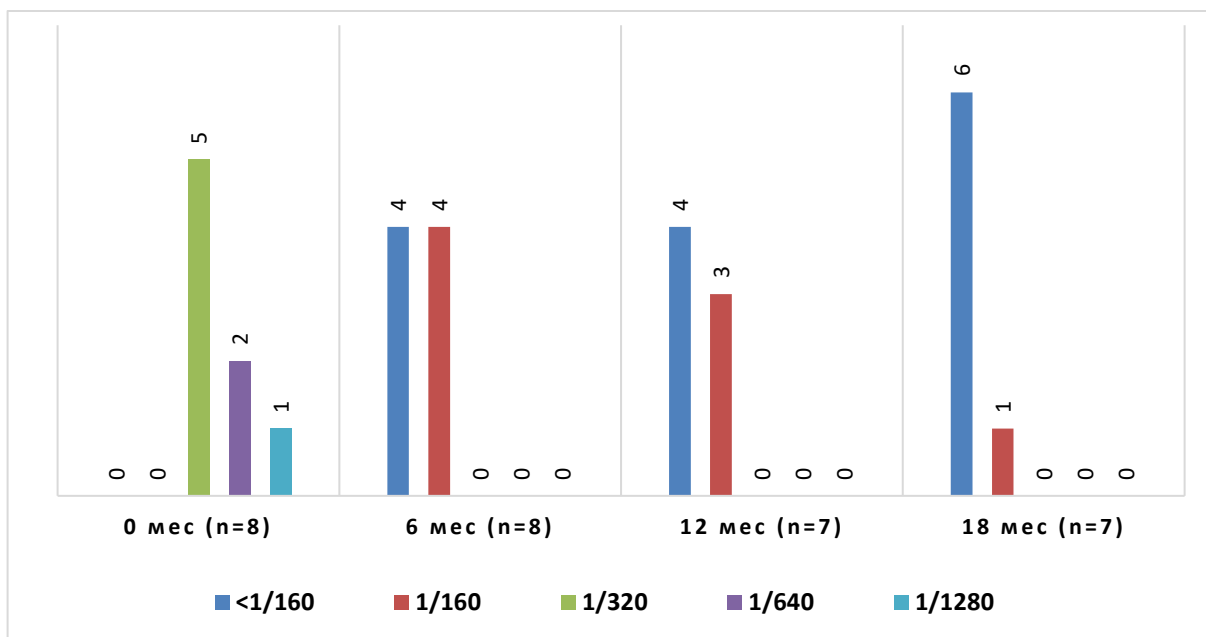


Рисунок 7. Динамика АНФ на фоне терапии адалимумабом у детей с ЮПсА (n=8)

За весь период терапии ГИБП все дети регулярно осматривались офтальмологом, новых случаев увеита зарегистрировано не было, в том числе среди пациентов АНФ-позитивных, получавших этанерцепт.

Профиль безопасности ГИБП у детей с ЮПсА представлен в таблице 3. Случаев туберкулеза или онкологических заболеваний, повышения трансаминаз или других значимых отклонений в биохимических показателях крови зафиксировано не было в обеих исследуемых группах. Среди нежелательных явлений на этанерцепт, наблюдаемых нами, были гиперемия в месте инъекции,

головокружение и аллергический конъюнктивит по одному случаю, 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 3 – Нежелательные явления у пациентов с ювенильным псориатическим артритом на фоне терапии ГИБП

Нежелательные явления	Количество пациентов, n	
	Группа 1 (этанерцепт)	Группа 2 (адалимумаб)
Повторные бактериальные инфекции	-	1 (отмена препарата)
Гиперемия в месте инъекции	1	1
Головокружение	1	-
Аллергический конъюнктивит	1	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оба препарата показали хорошую эффективность и безопасность в отношении артрита и псориаза при ЮПсА, а адалимумаб еще и в отношении ревматоидного увеита. Статистически значимых различий в эффективности препаратов в терапии псориатического артрита у детей не получено. Оба препарата могут успешно использоваться для лечения ЮПсА.

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%). Преобладала 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 протекала без гуморальной активности. Выявлена ассоциация ЮПсА с HLA A23, 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. 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. Доля переключений с адалимумаба на другой ГИБП составила 26,7% (1 случай рецидивирующих инфекций, 2 случая недостаточной эффективности, 1 случай прогрессирования увеита).

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 кожному псориазу. Оба препарата показали высокий профиль безопасности. Этанерцепт и адалимумаб сопоставимы для лечения псориазического 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.

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 уровень АНФ); этанерцепт предпочтителен для пациентов с ЮПсА в случае отсутствия риска увеита

2. Разработан алгоритм выбора ГИБП при ЮПсА.



3. При ЮПсА изучаемые препараты (этанерцепт и адалимумаб) показали сопоставимую эффективность, и могут быть рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии ГИБП, либо второй линии, при неэффективности первого ГИБП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алексян К.В.**, Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н. Положительный опыт применения препарата метотрексат в терапии пациента с псориатическим артритом. // **Сеченовский вестник**. 2016. №3(25). С. 59-62
2. Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., Шевченко Т.Я., Леонтьева А.А., **Алексян К.В.** Ультразвуковая диагностика при псориатическом артрите у детей. // **Consilium Medicum. Педиатрия**. 2016. № 1, С.84-86
3. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Николаева М.Н., **Алексян К.В.** Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псориатическим артритом. // **Лечащий врач**. 2017, № 4, С. 47-49
4. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Лоскутова О.Ю., Серая В.А., Галстян Л.А., Дагбаева Д.В., **Алексян К.В.** Псориатический артрит у детей. // Учебное пособие. Москва. 2017.
5. **Алексян К.В.**, Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Мелешкина А.В. Особенности клинической картины псориатического артрита у детей.// **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского**. 2019, Том 98, №3, С.67-73.
6. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., **Алексян К.В.**, Мелешкина А.В., Геппе Н.А. // **Georgian medical news**. 2019. № 4 (289). С. 73-77
7. **Алексян К.В.**, Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н., Попова Е.Ю., Галстян Л.А. Оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом у детей с ювенильным псориатическим артритом. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. 2020; 65:(4). С.108-116
8. **Алексян К.В.**, Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Галстян Л.А., Попова Е.Ю., Николаева М.Н. Оценка эффективности и безопасности терапии адалимумабом у детей с ювенильным псориатическим артритом. // **Вопросы практической педиатрии**. 2020; том 15, №3, С. 27–34

9. **Aleksanyan K.V.**, Chebysheva S.N., Zholobova E.S., Meleshkina A.V., Popova E.Yu. Hallmark clinical features of juvenile psoriatic arthritis (JPSA). **EULAR 2020**. Abstract №1275
10. **Aleksanyan K.**, Zholobova E., Chebysheva S. Effectiveness and safety evaluation of etanercept in children with juvenile psoriatic arthritis. **PreS 2020** PReS2020-ABS-1523 (Abstract)

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 Assessment Questionnaire

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