На правах рукописи

Галстян Лёля Арутюновна

Сравнительная оценка эффективности и безопасности генноинженерных биологических препаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Жолобова Елена Спартаковна

Официальные оппоненты:

Овсяников Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Салугина Светлана Олеговна — доктор медицинских наук ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», ведущий научный сотрудник

Ведущее учреждение: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Дмитрия Рогачева» Минздрава Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2018 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991,г.Москва, ул. Трубецкая,д.8,стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034,г.Москва, Зубовский бульвар,37/1 и на сайте http://sechenov.ru

Автореферат разослан «____»____2018 года

Ученый секретарь

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

Актуальность научного исследования

Известно, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из распространенных ревматологических заболеваний детского возраста с нарастающей частотой встречаемости. Данное заболевание поражением суставов, характеризуется которое может привести постепенному их разрушению [Lovell D.J., 2008, Алексеева Е.И., 2011, Жолобова Е.С., 2011, Никишина И.П., 2010]. Одним из самых тяжелых вариантов этого заболевания является ЮИА с увеитом (УЮИА). Вследствие прогрессирования суставного синдрома и поражения глазного аппарата, ЮИА способен быстро привести пациента к инвалидизации, в том числе изза снижения остроты зрения, нередко вплоть до полной слепоты, формирования различных осложнений, требующих оперативного вмешательства [Zanin M.E., 2013, Simonini G., 2014, Алексеева Е.И., 2013, Жолобова Е.С., 2012]. Ухудшение зрения, также как и поражение опорнодвигательного аппарата ведут к нарушению социальной адаптации, ограничивают круг будущей профессиональной деятельности, снижают качество жизни человека. В то же время существуют определенные сложности в выработке тактики ведения этой категории пациентов, в частности, из-за отсутствия корреляции между активностью суставного синдрома и активностью увеита. У больных с рефрактерностью стандартной иммуносупрессивной терапии с 1999 года начали применять генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [Breda L.,2010, Ruperto N., Lovell D.J.,2012]. Однако не был разработан единый алгоритм терапии ЮИА с увеитом, что требует проведения сравнительного анализа эффективности различных вариантов лечения.

Недостаточно данных о сравнительной эффективности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с УЮИА в детском и подростковом возрасте. Поэтому дальнейшее изучение вопросов индивидуального подхода к терапии этого заболевания у детей является чрезвычайно актуальным.

Цель исследования

Определение эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ЮИА с увеитом, рефрактерного к применению стандартных противоревматических препаратов в комплексе с локальной терапией глаз.

Задачи исследования

- 1. Провести анализ клинико-иммунологических особенностей пациентов с ЮИА и увеитом, торпидных к стандартной противоревматической терапии.
- 2. Выявить критерии необходимости назначения ГИБП в группе пациентов с ЮИА и увеитом на основании неэффективности стандартных противоревматических препаратов в комплексе с локальной терапией глаз.
- 3. Оценить эффективность и безопасность адалимумаба в комплексном лечении ЮИА с увеитом.
- 4. Оценить эффективность и безопасность абатацепта в комплексном лечении ЮИА с увеитом.
- 5. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности ГИБП (адалимумаба и абатацепта) при лечении ЮИА с увеитом.
- 6. Проанализировать динамику клинико-лабораторных показателей и качества жизни больных с ЮИА и увеитом в зависимости от проводимой генно-инженерной биологической терапии.
 - 7. Разработать алгоритм терапии ЮИА с увеитом.

Научная новизна

Впервые в педиатрии проведена оценка эффективности генноинженерных биологических препаратов - адалимумаба и абатацепта при лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз. Изучена эффективность стандартной противоревматической терапии в комплексе с локальной терапией глаз у детей с ювенильным артритом и увеитом. Определены показания и преимущества использования базисных иммуносупрессивных и генно-инженерных противоревматических препаратов при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. Разработан алгоритм назначения базисных иммуносупрессивных и ГИБП при ювенильном идиопатическом артрите с увеитом.

Практическая значимость

Полученные данные об эффективности и безопасности генноинженерных биологических препаратов легли в основу алгоритма назначения терапии в зависимости от степени активности увеита и суставного синдрома при ЮИА. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с иммуносупрессивными препаратами в комплексе терапии для купирования суставного синдрома и ревматоидного увеита, при неэффективности базисной противоревматической терапии в сочетании с локальным лечением увеита.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований используются в работе специалистов детского ревматологического отделения Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и Московского детского городского ревматологического центра на базе Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ города Москвы. А также в учебном процессе для студентов, интернов и клинических ординаторов на кафедре детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Среди пациентов с ЮИА и увеитом 53,6% нуждаются в назначении ГИБП, несмотря на адекватную стандартную терапию базисными противоревматическими препаратами (БПРП) в сочетании с локальной терапией.
- 2. К 6-12 месяцам от начала применения ГИБП (адалимумаба, абатацепта) было достигнуто достоверное клинико-лабораторное улучшение.

- 3. Наиболее эффективным препаратом для лечения ЮИА с увеитом, является препарат адалимумаб, при использовании которого через 6 месяцев терапии эффект ACRpedi 50 достигается в 67% случаев, по сравнению с абатацептом, где ACRpedi 50 достигалась в 23,52%, и ремиссия увеита при применении адалимумаба отмечалась в два раза чаще.
- 4. Уменьшение медикаментозной нагрузки В виде отмены комбинированной терапии БПРП, снижения частоты внутрисуставных введением глюкокортикоидов пункций (ΓK) пульс-терапии метилпреднизолоном (до 80%), уменьшения объема локальной терапии глаз было отмечено у 45% пациентов на терапии адалимумабом и у 21% на терапии абатацептом.

Апробация работы

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены на научно-практической конференции с международным участием «VI Съезд Ревматологов России» (постерный доклад «Эффективность адалимумаба (Хумиры) в терапии ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз», г. Москва, 17 мая 2013г). На ежегодных научнопрактических конференциях VIII, IX, X«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва, ноябрь 2012г, ноябрь 2013г, ноябрь 2014г). На международном конгрессе Proceedings of the 21st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Belgrad, Serbia, 19 сентября 2014г (устный доклад «Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with конференции uveitis»).Ha международной European League Against Rheumatism (Eular), Roma, Italy 10 июня 2015г (постерный доклад «Abatacept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis», номер постера SAT0510). На международной конференции European League Against 9 июня 2016г (устный доклад « Abatacept Rheumatism (Eular), London, treatment during 1 year period in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis without previous biologics therapy»). На XI научно- практической конференции

«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, 25ноября 2016г (устный доклад « Диагностика и лечение ревматоидного увеита у детей»).

Апробация диссертационной работы проходила на заседании кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова 24.05.2016 г.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 16 научных работах, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, клинической характеристики пациентов, двух глав, посвященных изложению собственных исследований, в том числе сравнению результатов двух групп пациентов на терапии ГИБП (адалимумаб, абатацепт), главы с обсуждением полученных данных исследований, выводов и списка литературы. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 132 источника литературы, в том числе 28 отечественных и 104 иностранных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08педиатрия . Педиатрия-область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Также соответствует области исследований согласно пунктам 1,6.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе автора, были получены ею самостоятельно на базе УДКБ Первого МГМУ им. И.М.

Сеченова и кафедры детских болезней лечебного факультета. Автором было лично проведено ретро и проспективное исследование 82 случаев болезни с анализом клинико-анамнестических данных, а также аналитическая и статистическая обработка полученных результатов. Вклад автора является определяющим, и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, и их внедрения в практику.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа проводилась базе детского ревматологического отделения (зав.отд., доц. Шпитонкова О.В.) УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (директор клиники и заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им.И.М.Сеченова – Заслуженный врач России, д.м.н., профессор Н.А. Геппе) в период с 2012 по 2015год. Офтальмологическое обследование и лечение проводилось совместно со специалистами НИИ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ. Работа включила анализ ретроспективных данных и проспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование, в которое вошли пациенты с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Назначение ГИБП проводилось после констатации неэффективности стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов – ACRpedi. Критерии включения в исследование: дети от 2 до 18 лет обоих полов с установленным диагнозом ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз; группа пациентов для проведения ГИБП набрана среди пациентов с неэффективностью базисной противоревматической терапии в сочетании с локальной терапией и отсутствием противопоказаний для проведения ГИБП. Критерии исключения из исследования: наличие противопоказаний к назначению ГИБП (в т.ч. туберкулез), невозможность

получать предписанное лечение. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом компьютерного анализа в соответствии с принципами медицинской статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2015, SPSS 15.0. и medstatistic.ru. Достоверность различий между разными уровнями тестируемого фактора (т.е. между группами пациентов, получавших разное лечение или между различными моментами времени) уточнялась с помощью дисперсионного анализа. Достоверным считался уровень значимости p<0,05.

Клиническая характеристика больных

Нами наблюдалось 82 пациента с УЮИА. У 38 пациентов (46,3%) лечение стандартными базисными противоревматическими препаратами и локальная терапия оказалась эффективной, как со стороны суставов, так и глаз. У 44 (53,7%) пациентов базисная противоревматическая терапия в сочетании с локальным лечением была неэффективной, у этих детей продолжала сохраняться высокая активность артрита и/или увеита, отмечались частые рецидивы. У части больных развивались осложнения, продолжало прогрессировать снижение зрения. В дальнейшем этим детям была назначена терапия ГИБП. Сравнение этой группы по клиникодемографическим показателям с группой пациентов, успешно получающих терапию базисными противоревматическими препаратами, предпринято с целью выявления возможных предикторов тяжести течения ЮИА с увеитом (табл.1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика групп пациентов с ЮИА и увеитом с эффективностью стандартной базисной противоревматической терапии и группы пациентов с неэффективностью стандартной терапии

(нуждающихся в подключении ГИБП)

	Группа детей	c	Группа детей,	p-value
	* *.	на	нуждающихся в ГИБП	P (MICE)
	терапии БПРП		(адалимумаб+абатацепт)	
Демографические				
показатели				
Количество	38		44	
больных (N)				
Девочки/мальчики	22/16 (1,4:1)		33/11 (3,3:1)	0.1002
Средний возраст(г)	7,4±2,18		7,05±2,14	p>0,05
Возраст начала	3,1±2,03		3,6±2,8	p>0,05
заболевания(г)				
Длительность	6, 5±3,22		4,7±2,9*	p<0,01
заболевания(г)				
Вариант				
заболевания				
Олиго-	21 (55%)		22(50%)	0.6512
Поли-	17 (45%)		20 (45,5%)	0.9638
Системный	-		2(4,5%)	0.1856
Ревматоидныйуве				
ит у детей (N)				
односторонний	21(55,3%)*		11(25%)	0.0050
двусторонний	17 (44,7%)		33(75%)*	0.0050
Активный	1(2,63%)		36(81,8%)*	
Субактивный	9(23,68%)		8(18,2%)	0.5416
Ремиссия	28(73,68%)		-	< 0.0001
Показатели				
воспалительнойа				
ктивностив				
дебюте				
СОЭ, мм/ч	14,42±7,33		43,5±19,5*	< 0.0001
СРБ, мг/дл	1,08±0,4		2,26±1,62*	< 0.0001
Количество	6,15±2,07		10,9±3,3*	< 0.0001
активных				
суставов(N)				
Количество	5,23±2,12		10,4±4,57*	< 0.0001
суставов с				
ограничением				
функции(N)				
Терапия				
MXT	36(94,7%)		30(68,2%)	0.0025
Циклоспорин	2(5,3%)		3(6,8 %)	0.7772
МХТ+ЦиА	-		7 (16%)	0.0099
ГК перорально	-		4 (9%)	0.0580
Пульс-терапия	-		17 (38,6%)	< 0.0001
метилпреднизолон				
OM				

Местная терапия	38(100%)	44(100%)	
глаз			
Оперативное	5(13,2%)	23 (52,3%)	0.0002
вмешательство на			
глаза			

^{*} p≤0,05

Как видно из таблицы у пациентов, нуждающихся в ГИБП, преобладало двустороннее поражение глаз, выраженность увеита, активность лабораторных показателей и лекарственная нагрузка была достоверно выше, чем в группе детей с эффективностью стандартной терапии.

Всем детям 2 группы (44 пациента) были назначены ГИБП. В группе адалимумаба было 27 человек, в группе абатацепта - 17. Это связано с тем, что эффективность препарата адалимумаб уже была известна, в то время как эффективность препарата абатацепт при ЮИА с увеитом только начала изучаться. В группу пациентов, которым был назначен абатацепт вошли дети с меньшей активностью увеита. По демографическим показателям группы адалимумаба и абатацепта были практически сопоставимы. По половому признаку: количество девочек в три раза преобладало над количеством мальчиков. Средний возраст детей, возраст начала заболевания, длительность заболевания не имели достоверных различий в изучаемых группах. В группе адалимумаба детей с поли- и олигоартикулярным вариантами заболевания было поровну, также один ребенок с системной формой ЮИА. В группе абатацепта преобладал олигоартикулярный вариант, и также был один ребенок с системным ЮИА. При исследовании выявлено, что в каждой группе наблюдалось по два ребенка с положительным по ревматоидному вариантом течения заболевания. В группе фактору адалимумаба преобладали пациенты с двухсторонним поражением глаз, по сравнению с группой абатацепта (табл.2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика демографических показателей пациентов с ЮИА и увеитом, вошедших в исследование

	Адалимумаб	Абатацепт	р
	(Хумира)	(Оренсия)	
Демографические			
показатели			
Количество больных (N)	27	17	
Девочки/мальчики	20/7	13/4	0.8579
соотношение	(2,9/1)	(3,3:1)	
Средний возраст, в годах	7,0	7,1±2,16	
Возраст начала	3,5±2,07	3,7±3,05г	0.8137
заболевания, в годах			
Длительность	5,0±3,6	4,4±2,21Γ	0.1869
заболевания, в годах			
Вариант заболевания			
Олиго-	13(48%)	9 (53%)	0.7467
Поли-	13(48%)	7(41,1%)	0.6544
Системный	1(4%)	1(5,9%)	0.7726
РФ положительный	2 (7,4%)	2 (11,8%)	0.6241
РФ отрицательный	25 (92,6%)	15(82,2%)	0.2921
АНФ	26(96,3%)	14 (82,4%)	0.1170
Ревматоидныйувеит у			
детей (N)			
Односторонний	3 (11%)	8 (47%)*	0.0072
двусторонний	24(89%)*	9 (53%)	0.0072
Активный (количество	51(100%)	26(100%)	NA
пораженных глаз)			

^{*} p≤0,05

По количеству активных суставов, суставов с ограничением функции и по лабораторной активности на момент инициации ГИБП изучаемые группы были сопоставимы. Показатели ВАШ по оценке врача, ВАШ по оценке пациента и/или родителей и СНАQ, на момент инициации также были сопоставимы. Все дети до назначения ГИБП получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию. Половина детей из группы адалимумаба в анамнезе получали ГК перорально в максимальной дозировке 1-2 мг/кг/сут. Большая часть детей в обеих группах в анамнезе, в качестве базисной терапии применяли метотрексат (МХТ) в дозе 10-15 мг/м² в неделю. Трое пациентов из группы адалимумаба ранее уже получали ГИБП (2-инфликсимаб и 1-абатацепт). Все дети получали местную терапию глаз, объем и характер которой определялся офтальмологом. Следует отметить,

что всем детям назначались локальные глюкокортикоиды, НПВП и мидриатики (табл.3).

Адалимумаб Абатацепт Терапия p **MXT** 13(48,1%) 12 (70,58%) p > 0.05<u>Циклоспорин</u> 5 (18,5%) p>0,05 2 (11,8%) МХТ+ЦиА 9(33,3%) 3 (17,64%) p > 0.05ГК перорально 10 (37%) 2 (11,76%) p > 0.05ГИБП в анамнезе

27 (100%)

Местная терапия глаз

Таблица 3 – Терапия до назначения адалимумаба и абатацепта

17 (100%)

Через 6 месяцев в обеих группах отмечалось улучшение. В группе адалимумаба достоверная положительная динамика отмечалась по многим показателям, а в группе абатацепта достоверное улучшение отмечено только по показателям СОЭ. К 12 месяцам терапии ГИБП улучшение по всем показателям отмечено в обеих группах, однако в группе адалимумаба по ряду показателей (СОЭ, ВАШ пациента) отмечено достоверно более выраженное улучшение по сравнению с группой абатацепта (табл.4).

Таблица 4 — Сравнение динамики показателей активности на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

	10		Группа абатацепта (17 пациентов)			
Показатель	до назначения адалимума ба	через 6- мес. терапии	через 12мес. терапии	до назначения абатацепта	через 6 мес терапии	через 12- мес. терапии
СОЭ мм\час	27,0±13,37	15±4,341	6 ±4,9	30,0±12,32	17,2±4,28	10,0±4,6
p				0.4514	0.1073	0.0049
СРБ мг\дл	2,25± 1,1	1,08±0,98	0±0,34	2,28±1,05	1,05±0,75	0±0,31
p				0.9283	0.9094	1.000
Кол-во активных	10±3,8	6,8±2,8	4,67±1,6	11,7±2,8	10,4±2,1	5,63±1,4

суставов(N)						
р				0.1193	< 0.0001	0.0487
Кол-во суставов с ограничение м функции-(N)	9,9±3,06	7,3±2	4±1,5	10,9±3,02	9,44±3,25	5±1,25
p				0.2949	0.0223	0.0216
ВАШ врача	76,2±14,0	50,1±10,3	37,±12,5	73,4±15,0	60,3±12,7	42,4±13,5
p				0.5403	0.0091	0.1927
ВАШ пациента /родителей	65,9±17,1	40,0±11,3	26,0± 15	68,7±16,2	52,6±17,8	50,0±14,0
p	_			0.5881	0.0152	< 0.0001
CHAQ	2,04±0,57	1,73±0,83	0,72±0,8	2,03±0,48	1,82±0,92	0,65±0,33
p				0.9505	0.7450	0.6889

Комплексная оценка эффективности двух биологических препаратов по критериям ACR через 6 месяцев представлена в (табл.5).

Таблица 5 – Сравнение эффективности ГИБП через 6 месяцев от инициации терапии у детей с ЮИА и увеитом

	адалимумаб,	абатацепт,	p
6 месяцев	n=27	n=17	
ACR pedi 0	0,0%	0,0%	NA
ACR pedi 30	100,0%	58,82%	0.0003
ACR pedi 50	67,0%*	23,52%	0.005
ACR pedi 70	47,0%**	17,64%	0.0477

^{**} p=0,0477, * p≤0,05>0,001

Через 6мес от начала терапии ACR pedi 30 отмечалось у 100% в группе адалимумаба и у 58,82% пациентов в группе абатацепта. Также было выявлено, что наступило улучшение по ACRpedi 50 и ACRpedi 70 в группе адалимумаба у достоверно большего количества пациентов (p=0,005 и p=0,0477). Частота развития хорошего эффекта на фоне терапии абатацепта через 6 месяцев от инициации, была достоверно ниже.

К 12 месяцу исследования эффективность препаратов продолжала нарастать. В группе адалимумаба ACRpedi 50 был получен у 74% пациентов

и ACRpedi 70 у 59,2% детей, в группе абатацепта –ACRpedi 50 у 76,47%, а ACRpedi 70 у 11,76% (табл.6, рис.1).

Таблица 6 – Сравнение эффективности ГИБП через 12 месяцев от начала терапии у детей с ЮИА и увеитом

12 месяцев	адалимумаб, n=27	абатацепт, n=17	p
ACR pedi 30	100,0%	100,0%	NA
ACR pedi 50	74%	76,47%	0.8539
ACR pedi 70	59,2%**	11,76%	0.0018
ACR pedi 80	37,5%	11,76%	0.0628
ACR pedi 90	6,25%	5,3%	0.8963

** p=0,0018

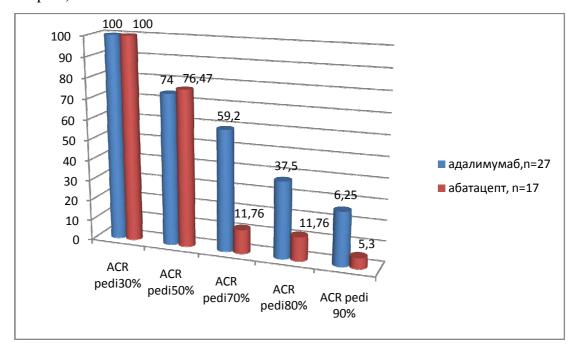


Рисунок 1 – Сравнение эффективности ГИБП через 12 месяцев от начала терапии у детей с ЮИА и увеитом

В группе адалимумаба через 6 месяцев от начала терапии ремиссия увеита достигнута в 21(41,2 %) глазе, в 16 (31,4 %) глазах отмечено значительное снижение активности воспалительного процесса, в 14 (27,4 %) - существенной динамики не наблюдалось. При оценке состояния глаз через 12 месяцев – в 23 (45,1%) глазах наблюдалась ремиссия увеита, 8 (15,7%) глаза – субактивность процесса, а в 20 (39,2 %) глазах отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения режима введения метотрексата.

В группе абатацепта ревматоидный увеит через 6 месяцев терапии в 12 (46%) глазах оставался активным и протекал с разной частотой обострений, в

8 (32%) глазах выявлено субактивное течение и в 6 (22%) глазах отмечена ремиссия. В динамике через 12 месяцев терапии абатацептом – в 5 (19,2%) глазах наблюдалась ремиссия увеита, в 10 (38,5%) глазах – субактивность процесса, а в 11(42,3 %) глазах отмечались обострения (рис.2).

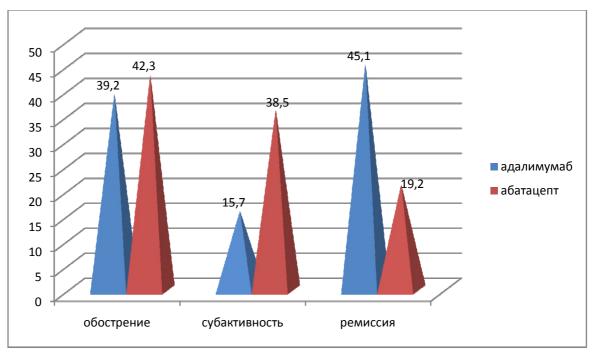


Рисунок – Сравнительная оценка активности ревматоидного увеита на терапии адалимумабом и абатацептом через 12 месяцев от начала терапии

У детей, находящихся на терапии адалимумабом достоверно выше определяется ремиссия ревматоидного увеита по сравнению с группой детей, получающих терапию абатацептом (45,1% против 19,2%, p<0,005). На фоне терапии ГИБП у некоторых детей удалось отменить базисные противоревматические препараты. Так, к 12 месяцам от инициации, в группе адалимумаба 2-м детям полностью удалось отменить БПРП. Всем детям удалось полностью отменить проведение внутрисуставных инъекций с введением ГК, пульс-терапий с метилпреднизолоном.

В таблице № 7 представлены сводные данные по профилю безопасности ГИБП у детей с ЮИА и увеитом. У одного ребенка в группе адалимумаба на первую инъекцию отмечалась местная реакция в виде гиперемии и небольшой отечности в месте введения, также и в группе

абатацепта был один ребенок с аналогичной реакцией на внутривеннокапельное введение. Последующие введения препаратов не вызывали подобных реакций. Также в обеих группах детей на ГИБП было по одному ребенку, у которых отмечались эпизоды афтозного стоматита. У пятерых детей на терапии абатацептом в течение года отмечены частые ОРВИ, на терапии адалимумабом - у троих детей. У одного ребенка на второе введение абатацепта была отмечена инфузионная реакция, поэтому его провели совместно с ГК, следующие введения в течение года проходили без нежелательных явлений. Отдельно хотелось бы отметить, что у двоих детей находившихся на терапии абатацептом«de-novo» развился псориаз, что потребовало провести переключение на другой ГИБП. У двоих детей, входивших в группу терапии адалимумабом и у троих детей в группе терапии абатацептом, периодическое повышение отмечалось печеночных трансаминаз, но это не потребовало отмены терапии (табл.7).

Таблица 7 – Побочные эффекты на фоне терапии ГИБП у детей с ЮИА и увеитом

Нежелательные явления	адалимумаб	абатацепт
Инфузионные реакции (сосудистые		
реакции, цианоз, затруднение дыхания,		
тошнота)	-	1
Местная гиперемия в месте введения		
препарата	1	1
Частые ОРВИ (до 10 раз в год)	3	5
Псориатические высыпания	-	2
Рецидивирующий афтозный стоматит	1	1
Повышение активности печеночных		
трансаминаз(не более 3 N)	2	3
Гипергидроз	1	-

Проведенное исследование доказывает достаточную эффективность адалимумаба и абатацепта у детей с ЮИА и увеитом. Наиболее быстрый ответ на проводимую терапию отмечался в группе адалимумаба, где уже к

шестому месяцу у многих детей было отмечено значительное улучшение, по критериям ACR редіи достаточно хороший эффект отмечался по ремиссии увеита. В группе абатацепта эффективность можно было оценить только к 12 месяцу терапии. Профиль безопасности у обоих препаратом был равным.

выводы

- 1. У 53,6% пациентов с ЮИА и увеитом выявлена неэффективность базисной противоревматической терапии в сочетании с локальным лечением глаз, что потребовало назначения ГИБП.
- 2. Анализ клинико-иммунологических особенностей пациентов с ЮИА и увеитом, торпидных к стандартной противоревматической терапии показал, что в данной группе пациентов более отчетливо преобладали девочки (3,3:1 в сравнении с группой эффективности базисной терапии 1,4:1) и двухстороннее поражение глаз (75% против 44,7%).
- 3. Критерии назначения ГИБП включают следующие положения. Отсутствие положительной динамики при проведении стандартной противоревматической терапии в течение 6мес; тяжесть суставного обострения ревматоидного увеита; необходимость синдрома; частые ГК усиления стандартной терапии дополнительными И иммуносупрессивными препаратами; осложнения ревматоидного увеита, требующие хирургического вмешательства; ухудшение качества жизни, связанное с ограничением двигательной активности и снижением зрения.
- 4. Использование адалимумаба у больных ЮИА и увеитом отличается быстрым наступлением ответа на проводимую терапию. Через 6 месяцев АСRpedi 70 было достигнуто у 47% пациентов. К 12 месяцу исследования эффективность продолжала нарастать, так АСRpedi 50 был у 74% пациентов, АСRpedi 70 у 59,2% детей, АСRpedi 80 у 37,5% и АСRpedi 90 у 6,25%. При оценке состояния глаз через 12 месяцев в 23(45,1%) глазах наблюдалась ремиссия увеита, 8 (15,7%) глаз субактивность процесса, а в 20(39,2%) глазах отмечались обострения, чаще на фоне несоблюдения приема метотрексата.

- 5. Терапия абатацептом показала менее выраженную эффективность у детей с ЮИА и увеитом. К 6 месяцам лечения абатацептомАСRpedi30 достигнут у 10 из 17 детей (58,82%), АСRpedi50 у 4 (23,52%) и АСRpedi 70 у 3 (17,64%). При оценке через 12 месяцев от начала терапии АСR pedi50 был достигнут у 13 (76,47%) детей, АСR pedi80- у 2 (11,76 %). В динамике через 12 месяцев терапии абатацептом в 5(19,2%) глазах наблюдалась ремиссия увеита, в10(38,5%) глазах субактивность процесса, а в 11(42,3 %) глазах отмечались обострения.
- 6. При сравнении эффективности адалимумаба и абатацепта выявлено, что наиболее быстрый ответ на проводимую терапию отмечался в группе адалимумаба: к 6 месяцу терапии эффективность адалимумаба была достоверно выше эффективности абатацепта по критериям ACRpedi. В группе абатацепта сопоставимая эффективность достигнута только к 12 месяцу терапии. Ремиссия увеита достоверно чаще также достигалась в группе адалимумаба, по сравнению с группой абатацепта(45,1% против 19,2%, p<0,005). Профиль безопасности оказался сопоставимым в группе адалимумаба и абатацепта. Побочные эффекты не требовали отмены ГИБП. Ни у одного ребенка не было выявлено туберкулезной инфекции или онкологических заболеваний.
- 7. Разработан алгоритм назначения терапии при ЮИА с увеитом. При неэффективности базисной противоревматической терапии препаратом выбора является адалимумаб. В случае неэффективности адалимумаба или развития побочных реакций в качестве препарата второй линии для лечения УЮИА рекомендуется использовать абатацепт.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение ГИБП показано пациентам с ЮИА и увеитом при констатации неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям ACRpedi и на основании офтальмологического обследования, т.к. позволяет достичь достоверного улучшения у 60% детей с ЮИА и увеитом к 6-12 месяцам от начала лечения.

- 2. Перед назначением ГИБП пациентам необходимо проведение полного клинико-лабораторного обследования, в том числе:
 - выявление и лечение хронических очагов инфекции,
 - постановка реакции Манту и/или диаскин-теста,
- рентгенография грудной клетки и/или компьютерной томографии органов грудной клетки,
- консультации фтизиатра с целью решения вопроса о возможности назначения ГИБП
- консультация офтальмолога для определения степени активности ревматоидного увеита
- 3. У детей с ЮИА и ревматоидным увеитом при неэффективности стандартной противоревматической терапии в комплексе с локальной терапией глаз, необходимо назначение ГИБП, таких как ингибитор ФНО-альфа —адалимумаб и ко-стимулятор Т-лимфоцитов абатацепт. Препаратом выбора при назначении в более тяжелых случаях заболевания являлся адалимумаб.
- 4. Всем детям, находящимся на терапии ГИБП показано проведение полного клинико-лабораторного обследования в условиях стационара раз в 6 месяцев, с целью проведения профилактики, выявления и коррекции возможных нежелательных реакций.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ЮИА С УВЕИТОМ



Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. **Галстян Л.А.**, Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В. Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом//**Вопросы современной педиатрии**. 2012; 11 (6), С.142–146
- 2. Zholobova E.S., Konopelko O.U., **Galstyan L.A.,** Rozvadovskaya O.S., Nikolaeva M.N. Abatacept (ORENCIA) in treatment of different types of juvenile idiopathic arthritis // Proceedings of the 20st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Ljubljana, Slovenia, 2013, p.112
- 3. Zholobova E.S., Konopelko O.U., **Galstyan L.A.**, Rozvadovskaya O.S., Nikolaeva M.N. TNF –alpha inhibitors in treatment of children with systemic form of juvenile idiopathic arthritis // Proceedings of the 20st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Ljubljana, Slovenia, 2013, p. 98
- 4. Жолобова Е.С., **Галстян Л.А.,** Розвадовская О.С., Ельяшевич В.Я., Николаева М.Н. Эффективность адалимумаба (хумиры) в терапии ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз// Сборник тезисов VI съезда ревматологов России, 14-17 мая 2013г, С.57.
- 5. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом // Педиатрия 2014, 3№3, С. 67-71
- 6. Zholobova E.S., Loskutova O.U., **Galstyan L.A.** Comparative efficacy of biological agents in Juvenile Idiopathic Arthritis treatment // International Journal of Rheumathic Diseases, 2014; 17(Suppl.):6-29, Wiley, p.10
- 7. Loskutova (Konopelko) O.U., Zholobova E.S., Nikolaeva M.N., **Galstyan L.A.** Indirect comparison of etanercept and abatacept efficacy and safety in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis //Proceedings of the 21st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Belgrad, Serbia, 2014, p.74
- 8. Zholobova E.S., Galstyan L.A., Nikolaeva M.N., Loskutova O.U. Effectiveness of adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis

- associated with uveitis // Proceedings of the 21st European Pediatric Rheumatology(PReS) Congress, Belgrad, Serbia, 2014, p. 10-11
- 9. Лоскутова О.Ю., Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Галстян Л.А. Сравнение эффективности и безопасности этанерцепта и абатацепта у детей с суставной формой ювенильного идиопатического артрита //Сборник трудов IX Ежегодной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», 20-21 ноября 2014, С.34 Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Николаева М.Н., 10. Лоскутова О.Ю., Алексанян К.В. Адалимумаб в реальной клинической практике у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // Сборник трудов IX «Совершенствование Ежегодной научно-практической конференции педиатрической практики. От простого к сложному», 20-21 ноября 2014, С.21 11. L. Galstian, E. Zholobova Abatacept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis //Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74(Suppl2), p.845
- 12. Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, И.П. Никишина, Е.С. Жолобова, С.Р. Родионовская, М.И. Каледа, **Л.А. Галстян**, И.Б. Алакаева, Е.А. Короткова, А.В. Артемов, Д.Ю. Вурдов. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России //Вопросы современной педиатрии, 2015;14(6), С.661-673.
- 13. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., **Галстян Л.А.** Опыт применения абатацепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита // **Доктор. Ру.** 2015,№13(114), С.43-48.
- 14. Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, И.П. Никишина, Е.С. Жолобова, Г.Н.Торосян, С.Р. Родионовская, М.И. Каледа, **Л.А. Галстян,** И.Б. Алакаева, Е.А. Короткова, А.В. Артемов, Д.Ю. Вурдов. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра

Союза педиатров России //Вопросы современной педиатрии, 2016;15(1), С.59-67.

- 15. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность абатацептом терапии y пациентки c ювенильным //Вопросы идиопатическим артритом двухсторонним увеитом И современной педиатрии, 2016;15(3), С.307-310.
- 16. Zholobova E., **Galstian L.** Comparative efficacy of adalimumab and abatacept in JIA and associated uveitis // International Journal of Rheumathic Diseases,2016; 19(Suppl.1):11-28,Wiley,p.18

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACRpedi – «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов

CHAQ – Опросник по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assesment Quesionnare)

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

БПРП -базисные противоревматические препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерная биологическая терапия

ГК – глюкокортикоиды

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РФ – ревматоидный фактор

РУ- ревматоидный увеит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ЦиА – Циклоспорин А

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

УЮИА – ювенильный идиопатический артрит с увеитом