



Правило прогнозирования отсутствия неактивности заболевания при назначении метотрексата в качестве единственного болезнь-модифицирующего антиревматического препарата при ювенильном идиопатическом артрите

Cecilia Bava^{1,8*}, Federica¹ Mongelli², Angela Pistorio², Marta Bertamino², Giulia Bracciolini³, Sara Dalpra², Sergio Davi², Stefano Lanni⁴, Valentina Muratore⁵, Silvia Pederzoli², Silvia Rosina², Benedetta Schiappapietra², Chiara Suffia⁶, Giulia Varnier¹, Sara Verazza², Gabriella Giancane¹, Alessandro Consolaro^{1,2} и Angelo Ravelli^{1,2,7}

Аннотация

Вводная информация: исследовать частоту достижения неактивного заболевания (НЗ) у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавших метотрексат (MTX) в качестве единственного болезнь-модифицирующего антиревматического препарата (БМАРП) и разработать прогностическую модель отсутствия достижения НЗ.

Методы: авторы проанализировали медицинские карты последовательно зарегистрированных пациентов, получавших монотерапию MTX с 2000 по 2013 г. Наблюдение за пациентом прерывали при первом эпизоде НЗ или, в случае, если НЗ не было достигнуто, при последнем визите ко врачу или назначении биологического БМАРП. Характеристики пациентов, которые достигли и не достигли НЗ, зафиксированные в начале терапии MTX, сравнивали с применением однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа. Коэффициенты регрессии (β) переменных, которые вошли в наиболее подходящую модель логистической регрессии, были преобразованы и суммированы для получения «прогностической оценки» отсутствия достижения НЗ.

Результаты: всего в исследование включены 375 пациентов. Во время терапии MTX 8,8% получали системные и 44,1% - внутрисуставные кортикостероиды. После начала приема MTX 229 (61%) больных достигли НЗ в течение медианы в 1,7 года, тогда как 146 пациентов (39%) не достигли НЗ после медианы в 1,2 года. При многофакторном анализе независимые корреляции с отсутствием НЗ были выявлены для таких категорий заболевания, как системный артрит, энтезит-ассоциированный артрит (ЭАА), полиартрит и С-реактивный белок (СРБ) > 1,4 мг/дл. Прогностическая оценка варьировала от 0 до 3, и ее предельное значение, лучше всего различавшее пациентов, достигших или не достигших НЗ (точка отсечения), составило > 0,5. Оценки в более чем 0,5 баллов таких категорий, как системный артрит или ЭАА, было достаточно, чтобы предсказать более низкую вероятность достижения НЗ. Оценки в 0,5 баллов полиартрита и повышенного уровня СРБ имели прогностическое значение только если наблюдались одновременно.

Заключение: Традиционный режим лечения, основанный на MTX как единственном БМАРП, привел к достижению НЗ у значительной доли детей с ЮИА. Результаты настоящего исследования помогают определить характеристики пациентов, которым показаны синтетические БМАРП, отличные от MTX, или назначение биологического БМАРП с момента дебюта заболевания.

Ключевые слова: Ювенильный идиопатический артрит, детская ревматология, метотрексат, прогностический фактор, правило прогнозирования, биологическая терапия

* Адрес электронной почты: ceciliabava4@gmail.com

¹Университет Генуи, факультет нейробиологии, реабилитации, офтальмологии, генетики и наук о матери и ребенке (Universita degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili - DiNOGMI), Генуя, Италия

⁸Клиника педиатрии и ревматологии, IRCCS Институт Джаннини Гаслини, Ларго Дж. Гаслини 5, 16147 Генуя, Италия

Полная информация об авторах доступна в конце статьи.



© The Author(s). 2019 **Открытый доступ** Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая позволяет осуществлять неограниченное использование, распространение и воспроизведение информации на любом носителе, при условии предоставления соответствующих данных об оригинальном авторе и источнике, ссылки на лицензию Creative Commons и указании на внесение изменений, если таковые были сделаны. Подразумевается добровольный полный отказ от авторских прав и передача в общественное пользование (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) данных, предоставленных в настоящей статье, если не указано иное.

Вводная информация

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - хроническое и гетерогенное заболевание, характеризующееся длительным синовиальным воспалением, способным вызывать необратимые изменения суставов [1]. Изменения суставов могут привести к серьезным нарушениям физической активности и оказывать существенное влияние на качество жизни больных детей и их семей [2-4]. В настоящее время установлено, что происходящее с течением времени снижение активности заболевания уменьшает прогрессирование повреждения суставов и улучшает функциональный результат при хроническом артрите [5-7]. Данные наблюдения, а также терапевтический прогресс все больше смещают цели лечения в направлении достижения статуса неактивного заболевания [8-10].

Метотрексат (MTX) - основной синтетический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАРП) для лечения ЮИА [11-13]. Это недорогое и безопасное лекарственное средство, эффективное у 60-70% пациентов как в рандомизированных контролируемых, так и в обсервационных исследованиях [14-17]. Тем не менее, в большинстве публикаций оценивали эффективность MTX с точки зрения процента улучшения клинических и лабораторных показателей активности заболевания, в то время как его способность вызывать полную ремиссию исследовалась редко [18-20]. Принимая во внимание, что текущая клиническая практика требует хорошего общего контроля над ЮИА, для получения более глубокого представления о терапевтической эффективности MTX необходимо больше информации о его способности подавлять активность болезни.

Поскольку до сих пор невозможно предсказать течение ЮИА у отдельного пациента и, следовательно, требования к лечению в начале заболевания [13, 21], обычно используют поэтапный подход, начиная с MTX и добавляя биологический БМАРП, если больной недостаточно хорошо реагирует на MTX. Однако, учитывая вышеупомянутую цель немедленного начала эффективного лечения с целью предотвращения повреждения суставов и знание о том, что MTX неэффективен у значительной доли пациентов, важно заранее определять тех детей, кто, вероятно, хорошо ответит на MTX, от тех, у кого ответ будет недостаточным. Последней группе пациентов может быть показано назначение биологического БМАРП с момента начала ЮИА. За прошедшие годы попытки предсказать эффективность MTX были предприняты в нескольких исследованиях. Тем не менее, большинство из них были сосредоточены на педиатрическом уровне ответа согласно указаниям Американской коллегии ревматологии (ACR - American College of Rheumatology), который подчеркивает процентное изменение, тогда как достижение статуса неактивного заболевания (НЗ) в качестве основного оцениваемого показателя использовалось редко [13, 22, 23].

С учетом данных предпосылок основная цель настоящего исследования была двойственной. Во-первых, авторы исследовали частоту достижения НЗ у детей с ЮИА, получавших MTX в качестве единственного БМАРП. Во-вторых, они стремились разработать прогностическую модель, которая могла бы помочь в начале лечения выявить больных с меньшей вероятностью достижения НЗ с помощью МТ.

Методы

Дизайн исследования и отбор пациентов

В исследование были включены все последовательно зарегистрированные пациенты, соответствовавшие критериям ЮИА Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR - International League of Associations for Rheumatology) [24], начинали лечение MTX в качестве единственного БМАРП в Институте Дж. Гаслини в Генуе, Италия, в период с 2000 по 2013 г. с минимальным последующим наблюдением длительностью в 6 месяцев после начала лечения. Больные, ранее получавшие любой биологический БМАРП, были исключены в процессе отбора. При этом было разрешено прием других синтетических БМАРП в анамнезе, сопутствующая или ранее проведенная терапия нестероидными противовоспалительными средствами и лечение системными или внутрисуставными кортикостероидами. Анализ проведен путем ретроспективного обзора медицинских карт и информации из клинических баз данных. Информация о пациентах была собрана с помощью

стандартизированных бланков и занесена в специализированную базу данных. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института Дж. Гаслини, Генуя, Италия.

Протокол назначения МТХ

МТХ назначали внутрь или подкожно (п/к) в дозе 10-15 мг/м²/нед. (максимальная доза 25 мг/нед.) еженедельно. Все пациенты получали фолиевую и фолиновую кислоты в дозе 25-50% от дозы МТХ на следующий день после введения МТХ. Во время лечения МТХ больных клинический осмотр проводили каждые 3-6 месяцев. Лабораторные анализы отслеживали каждые 8-12 недель.

Оценка НЗ

Для каждого пациента были проверены все посещения врача от начала терапии МТХ до последнего визита, при котором пациент все еще получал МТХ в качестве единственного БМАРП, для проверки того, достиг ли пациент состояния НЗ. В случае, если лечащий врач начинал уменьшать еженедельную дозу или увеличивал интервал между приемами перед последним посещением из-за достижения НЗ, последнее наблюдение, при котором пациент все еще получал еженедельную дозу МТХ, рассматривалось как последний визит ко врачу. У пациентов, достигших НЗ, было зафиксировано первое посещение врача с задокументированной НЗ.

Статус НЗ был определен в соответствии с критериями Уоллеса [25] как отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие системных проявлений, связанных с ЮИА, отсутствие активного увеита, нормальные показатели реактантов острой фазы и общая оценка общей активности заболевания врачом, указывающая на отсутствие активности заболевания (определялось как оценка 0 по визуальной аналоговой шкале 0-10). Однако у ряда пациентов полный набор критериев Уоллеса был неприменим из-за отсутствия общей оценки активности заболевания врачом. Для посещений врача, при которых данный параметр был недоступен, но были соблюдены другие критерии Уоллеса, отсутствие активности болезни было выведено на основании обзора медицинской карты пациента на основе единого мнения двух исследователей (СВ и FM). Чтобы обосновать данный вывод, лечащему врачу, первоначально осматривавший пациента во время консультации, было предложено самостоятельно просмотреть свои записи и подтвердить неактивность заболевания. Разногласия между исследователем и лечащим врачом были решены коллегиально.

Оценка прогностических факторов

Переменные, зарегистрированные во время начала терапии МТХ, включали пол, возраст при дебюте заболевания, возраст и продолжительность заболевания, категорию ILAR, наличие антинуклеарных антител (АНА), способ введения МТХ, количество суставов с активным артритом, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). Прогностические факторы также включали терапевтические вмешательства, проводимые до начала МТХ, и сопутствующую терапию во время введения МТХ. Наблюдение за пациентом прерывали при первом эпизоде НЗ или в случае, если НЗ не было достигнуто, при последнем визите ко врачу или назначении биологического БМАРП.

Статистика

Описательные статистические данные были представлены в виде медиан и межквартильных размахов для непрерывных переменных, и в виде абсолютных частот и процентов для качественных переменных. Сравнения пациентов, достигших или не достигших НЗ, были выполнены с помощью U-критерия Манна-Уитни в случае количественных данных и критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера в случае качественных данных.

Прогностические факторы были проверены на связь с отсутствием достижения НЗ путем множественного логистического регрессионного анализа с вводом объяснительных переменных, что показало статистически ($p < 0,05$) значимые результаты при однофакторном анализе, позволившие признать данные показатели клинически значимыми. Случаи с отсутствующими переменными были исключены из анализа. Перед проведением

логистической регрессии непрерывные переменные, в том числе число активных суставов, СОЭ и СРБ, дихотомизировали в двоичные. Точки отсечения были получены путем анализа графика зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений (ROC - receiver-operator characteristic curve). Была выбрана пошаговая стратегия анализа, заключающаяся в изучении эффекта удаления переменных из насыщенной модели.

Чтобы получить «прогностическую модель» отсутствия достижения НЗ, коэффициенты регрессии (β) прогностических переменных, которые вошли в наиболее подходящую модель логистической регрессии, были преобразованы в баллы, округленные до ближайшего 0,5, а затем суммированы для получения «прогностической оценки». Наконец, с помощью кривой ROC была рассчитана точка отсечения, которая лучше всего различала пациентов, достигших или не достигших НЗ.

В качестве статистических программ использовались Statistica (версия 9.0, StatSoft Corp.) для однофакторного анализа и Stata (выпуск 7, Stata Corp.) - для многофакторного.

Результаты

Характеристики пациентов

В течение периода исследования 406 пациентов получали МТХ в качестве единственного БМАРП. Тридцать один пациент был исключен из анализа, потому что не удалось получить медицинской карты или период наблюдения после начала терапии МТХ составил менее 6 месяцев. Ни один из пациентов не умер из-за осложнений заболевания, в частности от синдрома активации макрофагов. Основные демографические и клинические особенности остальных 375 пациентов представлены в таблице 1. Выборка пациентов характеризовалась преобладанием девочек, юным возрастом начала заболевания и высокой частотой положительных АНА. Наиболее распространенными категориями ILAR были олигоартрит (44,3%) и полиартрит с отрицательным РФ (37,1%), за которыми следовал системный артрит (7,7%), энтезит-ассоциированный артрит (ЭАА) (5,1%), недифференцированный артрит (3,7%), полиартрит с положительным РФ (1,9%) и псориатический артрит (0,3%). Из 166 пациентов с олигоартритом у 24% был персистирующий олигоартрит и у 20,3% - распространенный олигоартрит.

Для облегчения анализа в соответствии с Beukelman et al. [26], пациенты были сгруппированы по функциональным фенотипам олигоартрита (4 или менее пораженных суставов), полиартрита (5 или более пораженных суставов), системного артрита и ЭАА. На момент начала лечения пациенты имели в среднем раннюю стадию заболевания, о чем свидетельствует средняя продолжительность болезни в 0,8 года и средняя продолжительность наблюдения в медицинском центре в 0,2 месяца. Двадцать один из 29 пациентов с системным артритом имели активные системные проявления. Среднее число пораженных суставов составило 5, а наиболее часто поражаемыми суставами были голеностопный и коленный.

Схема приема МТХ, терапевтические вмешательства, проводимые до начала терапии МТХ, и сопутствующие лекарственные средства в начале лечения и во время терапии МТХ перечислены в таблице 2. МТХ чаще исходно назначали подкожно (п/к), чем перорально (55,9 и 44,1%, соответственно). Почти половина пациентов, начавших прием МТХ внутрь, впоследствии были переведены на парентеральный путь, чаще всего из-за недостаточной эффективности. Только небольшая доля пациентов получала кортикостероиды (системные или внутрисуставные) или другие синтетические БМАРП до начала терапии МТХ. В начале приема МТХ почти две трети пациентов получали НПВП, 21,8% - системные кортикостероиды, и около 40% - внутрисуставные кортикостероиды. Во время введения МТХ примерно 9% пациентов были назначены системные кортикостероиды, а 44,1% - внутрисуставные инъекции кортикостероидов. В качестве системного кортикостероида почти у всех пациентов выступал преднизолон, в то время как для внутрисуставных инъекций чаще использовали триамцинолон гексацетонид в случае крупных суставов и метилпреднизолон ацетат в случае небольших суставов или суставов, труднодоступных клинически (например, подтаранных и межзубных суставов) [27].

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемых пациентов в целом и по достижении НЗ

Свойства	Все пациенты (n = 375)	Пациенты, не достигшие НЗ (n = 146)	Пациенты, достигшие НЗ (n = 229)	P [#]
Пол				0,0004
Девочки	299 (79,7)	103 (70,5)	195 (85,6)	
Мальчики	76 (20,3)	43 (29,5)	33 (14,4)	
Медиана (МКР) возраста начала заболевания, лет	3,2 (1,7-7,0)	4,4 (1,9-8,2)	2,7 (1,7-5,5)	0,002
Медиана (МКР) возраста, лет	5,6 (3,0-95)	6,3 (3,3-9,9)	4,9 (2,8-9)	0,05
Медиана (МКР) длительности заболевания, лет	0,8 (0,4-2,4)	0,8 (0,3-2,5)	0,9 (0,4-2,4)	0,08
Медиана (МКР) длительности наблюдения, лет	15 (0,8-2,5)	1,2 (0,5-2,6)	1,7 (1-2,5)	0,002
Функциональный фенотип§				<0,0001
Системный артрит	29/373 (7,8)	25 (17,2)	4(1,8)	
Полиартрит	151/373 (40,5)	59 (40,7)	92 (40,3)	
Олигоартрит	174/373 (46,6)	49 (33,8)	125 (54,8)	
Энтезит-ассоциированный артрит	19/373 (5,1)	12 (8,3)	7(3,1)	
Пациенты с положительными АНА	264/371 (71,2)	79/133 (59,4)	185/226 (81,9)	<0,0001
Медиана (МКР) числа суставов с активным артритом	5 (3-8)	5 (3-10)	5 (3-7)	0,51
Медиана (МКР) СОЭ, мм/ч (n = 313)	40 (21-58)	46 (24-62)	35,5 (19-56)	0,02
Медиана (МКР) СРБ, мг/дл (n = 315)	1,3 (0,5-3,6)	2 (0,5-4,4)	0,9 (0,5-3)	0,001

НЗ - неактивное заболевание, МКР - межквартильный размах, АНА - антиядерные антитела, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ - С-реактивный белок

Значение P относится к сравнению между пациентами, достигшими или не достигшими НЗ.

§ Для облегчения анализа категории ILAR ювенильного идиопатического артрита были сгруппированы по функциональным фенотипам согласно Beukelman et al. (ссылка [26])

Данные приведены в виде n (%), если не указано иное

Частота достижения НЗ

В общей сложности 229 (61%) пациентов достигли статуса НЗ после периода с медианой в 1,7 г. (МКР 1-2,5 лет) от начала приема МТХ, тогда как 146 пациентов (39%) не достигли НЗ после периода с медианой в 1,2 г. (МКР 0,5-2,6 лет) терапии МТХ. У 48 (20,9%) из 229 пациентов с НЗ данное состояние не могло быть официально установлено в соответствии с критериями Уоллеса из-за отсутствия общей оценки врачей, но было выведено путем обзора клинических карт. Указанная оценка была сделана лечащими врачами для всех 48 пациентов.

Сравнение клинических характеристик у пациентов с НЗ и без НЗ

Демографические, клинические, лабораторные и терапевтические особенности пациентов, которые достигли или не достигли НЗ, представлены в таблицах 1 и 2. По сравнению с пациентами, достигшими НЗ, те, кто не достиг НЗ, реже были девочками, были старше в начале заболевания, реже имели олигоартрит и чаще ЭАА и системный артрит, реже имели положительные АНА, чаще получали парентеральный МТХ и имели более высокий уровень СОЭ и СРБ. Кроме того, больные, не достигшие НЗ, чаще получали системные кортикостероиды либо до начала, либо во время лечения МТХ. Различий между двумя группами по возрасту и продолжительности заболевания на момент начала исследования, числу активных суставов и частоте внутрисуставной терапии кортикостероидами ни до начала, ни во время терапии МТХ зафиксировано не было.

Таблица 2. Терапевтические данные характеристики исследуемых пациентов в целом и по достижении НЗ

Терапевтические характеристики	Все пациенты (n = 375)	Пациенты, не достигшие НЗ (n = 146)	Пациенты, достигшие НЗ (n = 229)	p#
Медиана дозы МТХ, мг/м ² (n = 339)	12,8 (11,1-14,5)	13,1 (11,6-14,5)	12,8 (10,9-14,3)	0,2
Путь введения МТХ				0,04
Внутрь	162/367 (44,1)	53 (37,3)	109 (48,4)	
Парентерально	205/367 (55,9)	89 (62,7)	116 (51,6)	
Лечение до начала терапии МТХ				
Внутрисуставные инъекции кортикостероидов	17/372 (4,6)	3/143 (2,1)	14 (6,1)	0,07
Системные кортикостероиды	29/372 (7,8)	22/143 (15,4)	7(3,1)	<0,0001
Другие синтетические БМАРП	21 (5,6)	14/143 (9,8)	7(3,1)	0,006
Сопутствующая терапия во время лечения МТХ				
Внутрисуставные инъекции кортикостероидов	165/374(44,1)	67/145 (46,2)	98 (42,8)	0,52
Системные кортикостероиды	33/374 (8,8)	25/145 (17,2)	8 (3,5)	<0,0001

НЗ - неактивное заболевание, МТХ - метотрексат, БМАРП - болезнь-модифицирующие антиревматические препараты

Значение

#P относится к сравнению между пациентами, достигшими или не достигшими НЗ.

Данные приведены в виде n (%), если не указано иное

Результаты многофакторного анализа

Полные данные для проведения многофакторного анализа были доступны у 369 пациентов. Тем не менее, 4 ребенка с ЭАА и поражением позвоночника были исключены из анализа на основе литературных данных для взрослых, что традиционные БМАРП неэффективны в лечении аксиального спондилоартрита. Кроме того, поскольку назначение кортикостероидной терапии могло отражать восприятие врача тяжести начала заболевания, и не являлось характеристикой заболевания, данная переменная не была включена в многофакторный анализ. Наиболее подходящая модель, полученная с помощью логистической регрессии с отсутствием достижения НЗ в качестве зависимой переменной, представлена в таблице 3. Независимые корреляции с отсутствием НЗ были выявлены для функциональных категорий системного артрита, ЭАА и полиартрита (по сравнению с олигоартритом) и значениями СРБ, превышающими 1,4 мг/дл.

Разработка прогностической модели

Оценки, присвоенные каждой переменной, независимо связанной с отсутствием достижения НЗ при многофакторном анализе, приведены в таблице 3. Следует подчеркнуть, что оценка каждого функционального фенотипа была взаимоисключающей. Прогностическая оценка, полученная сложением индивидуальных оценок, варьировала от 0 до 3. Для нескольких прогностических оценок были рассчитаны чувствительность и специфичность точек отсечения, как показано в таблице 4. Точка отсечения, которая лучше всего различала пациентов, достигших или не достигших НЗ, была > 0,5. Его чувствительность и специфичность составили 54,8 и 66,4% соответственно. Оценка точности с помощью кривой ROC позволила рассчитать площадь под кривой (AUC - area under the curve), равную 0,64.

Обсуждение

В настоящем исследовании авторы проанализировали частоту достижения НЗ у 375 детей с ЮИА, зарегистрированных в период между 2000 и 2013 г. и получавших МТХ в качестве единственного БМАРП с добавлением или без добавления сопутствующего лечения НПВС, системных или внутрисуставных кортикостероидов. Из двух путей введения кортикостероидов внутрисуставной вероятно находился в большем синергизме с МТХ, поскольку во время введения МТХ 44,1% пациентов получали кортикостероиды в виде внутрисуставных инъекций и только 8,8% - системно. Наблюдение за пациентом было пересмотрено во время возникновения первого эпизода НЗ, при последнем посещении с персистирующей активностью заболевания или при принятии лечащим врачом решения о необходимости биологического БМАРП из-за персистирующей активности заболевания, несмотря на терапию МТХ. Таким образом, результаты настоящего исследования дают представление о возможности достижения полного подавления активности заболевания при традиционном (т. е. небиологическом) лечении. Авторы выявили показатели, по которым

можно было бы судить о результатах других когорт и проводить сравнительный анализ с сопоставлением результатов с недавними когортами, получавшими более агрессивную терапию с более ранним введением биологических БМАРП или с лечением до достижения цели [9, 28, 29].

Было обнаружено, что 61% пациентов достигли НЗ после периода с медианой в 1,7 года от начала терапии МТХ. Относительная частота благоприятного исхода была выше среди пациентов с олигоартритом, чем с ЭАА или системным артритом; при этом вероятность достичь и не достичь НЗ среди пациентов с полиартритом была одинаковой. Следует отметить, что в период исследования авторы стремились вводить кортикостероиды во все активные суставы во время обострений у всех пациентов с олигоартритом. Терапию МТХ у большинства пациентов начинали одновременно с внутрисуставным введением кортикостероидов, за исключением случаев моноартрита коленного сустава, при которых больные уже получили первую внутрисуставную инъекцию [30]. Результаты настоящего исследования не просто сопоставить с данными, полученными на других выборках больных ЮИА, получавших МТХ, из-за различий в пропорциях категорий заболевания, продолжительности наблюдения, схем лечения, сопутствующей терапии и итоговых оцениваемых показателей. В недавнем немецком национальном многоцентровом исследовании по крайней мере один эпизод НЗ был зафиксирован у схожей доли (68%) пациентов, не использовавших биологической терапии и получавших МТХ [23].

Таблица 3 Модель логистической регрессии для отсутствия достижения НЗ

	β	ОШ (95% ДИ)	P^a	Шкала
Функциональный фенотип (эталонный фенотип: олигоартрит)			<0,0001	
Полиартрит	0,26	1,3 (0,8-2,1)		0,5
Энтезит-ассоциированный артрит	1,37	3,9 (1,3-11,8)		1,5
Системный артрит	2,45	11,6 (3,7-36,0)		2,5
СРБ > 1,4 мг/дл (референсные значения: $\leq 1,4$ мг/дл)	0,60	1,8 (1,1-2,9)	0,014	0,5
Диапазон шкалы				0-3

НЗ - неактивное заболевание, ОШ - отношение шансов, 95% ДИ - 95% доверительный интервал; ^aтест отношения правдоподобия; СРБ - С-реактивный белок

Полные данные были доступны для 365 пациентов. Данная модель была преобразована с использованием коэффициента регрессии β в прогностическую оценку риска отсутствия достижения НЗ. Площадь под кривой (AUC - area under the curve) составила 0,67.

Таблица 4 Чувствительность и специфичность каждой точки отсечения

Прогностическая оценка	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
= 0	100	0
> 0	86,3	21,8
> 0,5	54,8	66,4
> 1	28,8	90,8
> 1,5	23,3	95,6
> 2	17,1	98,3
> 2,5	11,6	98,7

Площадь под кривой ROC: 0,64; 95 % доверительный интервал: 0,59-0,69

Лучшее пороговое значение точки отсечения составило > 0,5. Значение, которое лучше всего различало пациентов, не достигших НЗ, составило > 0,5.

В ходе однофакторного анализа было обнаружено, что пациенты мужского пола и более старшего возраста в начале заболевания с ЭАА или системным артритом, с отсутствием АНА и более высокими уровнями СОЭ и СРБ, а также пациенты, получавшие парентеральный МТХ и системные кортикостероиды до и во время введения МТХ, имели меньшую вероятность достичь НЗ. Меньшая чувствительность к МТХ у пациентов с системным артритом согласуется с общепризнанным представлением о том, что эта категория ЮИА мало восприимчива к этому препарату, особенно при наличии активных системных проявлений [31]. Также известно, что МТХ менее эффективен при ЭАА, поэтому в актуальных клинических рекомендациях в качестве первичного синтетического БМАРП указан сульфасалазин [26]. Прогностическая роль мужского пола и старшего возраста по-видимому связана с системным артритом и ЭАА, при которых эти характеристики распространены больше, чем при других формах ЮИА. Взаимосвязь между отсутствием

АНА и более низкой эффективностью МТХ согласуется с предыдущими исследованиями, продемонстрировавшими, что наличие АНА служит маркером лучшей реакции на МТХ [13, 32-35]. Повышение реактантов острой фазы по данным Bulatovic et al. [35] было связано с отсутствием достижения НЗ на фоне терапии МТХ. Ассоциация парентерального введения МТХ с худшим исходом терапии может отражать стремление авторов настоящего исследования перейти от орального к парентеральному пути введения или начинать парентеральный прием МТХ у наиболее тяжелых или устойчивых к терапии пациентов. Аналогичным образом, больные, получавшие системные кортикостероиды, страдали системным артритом или более тяжелым полиартритом, сопровождавшимся высоким риском более слабого терапевтического ответа.

Переменными, которые оставались независимо связанными с отсутствием НЗ в наилучшей модели логистической регрессии, были системный артрит, ЭАА, полиартрит и повышенный уровень СРБ. Основываясь на результатах многофакторного анализа, авторы разработали прогностическую оценку отсутствия достижения НЗ при терапии МТХ в качестве единственного БМАРП, которая варьировала от 0 до 3. Точка отсечения, которая лучше всего различала пациентов, достигших или не достигших НЗ, была $> 0,5$. Это означало что пациенты с показателем ≥ 1 с меньшей вероятностью достигали НЗ на фоне терапии МТХ в качестве единственного БМАРП. Таким образом, оценки в более чем 0,5 баллов таких категорий, как системный артрит или ЭАА, было достаточно, чтобы предсказать более низкую вероятность достижения НЗ. Оценки в 0,5 баллов полиартрита и повышенного уровня СРБ имели прогностическое значение только если наблюдались одновременно.

При толковании выводов настоящего исследования следует учитывать ряд предостережений. Дизайн был ретроспективным, что подразумевает риск пропущенных и ошибочных данных. Полученные результаты основаны на опыте одного медицинского центра, что означает, что они не могут быть распространены на выборки пациентов, наблюдавшихся в других условиях. Поскольку настоящее исследование было нерандомизированным и наблюдательным, нельзя исключить, что у пациентов, которые достигли НЗ, было менее агрессивное заболевание, чем у тех, кто не достиг. В этом отношении чрезмерная распространенность олигоартикулярного фенотипа, который рассматривается как наиболее благоприятный вариант ЮИА, может частично объяснить благоприятные исходы. Медиана времени между началом приема МТХ и достижением НЗ в 1,7 года в настоящее время считается слишком большой. Современные стратегии лечения требуют более раннего достижения полного контроля над заболеванием [9, 10]. Авторы признают, что AUC прогностической модели, а также чувствительность и специфичность точки отсечения были удовлетворительными и не достаточно убедительными. Поэтому прогностическая модель должна быть протестирована проспективно на подтверждающей когорте. Использование логистической регрессии не может дать объяснение различной продолжительности наблюдения каждого пациента. Для решения описанной проблемы более подходящей была бы модель времени до наступления события с учетом возможных рисков (time-to-event hazard model). Достижение НЗ оценивалось только в один момент времени, без учета периода, проведенного в состоянии НЗ. Несколько исследований показали высокий риск обострения заболевания после прекращения приема МТХ из-за клинической ремиссии у детей с ЮИА [20, 23, 36]. Наконец, следует признать, что у некоторых пациентов состояние НЗ не было установлено формально в соответствии с критериями Уоллеса из-за отсутствия общей оценки врача, а было выведено из обзора клинических карт.

Выводы

Традиционный режим лечения, основанный на МТХ как единственном БМАРП, привел к достижению НЗ у значительной доли детей с ЮИА. Больные системным артритом, ЭАА и полиартритом с повышенным уровнем СРБ были менее склонны к достижению НЗ. Результаты настоящего исследования помогут определить характеристики пациентов, которым показаны синтетические БМАРП, отличные от МТХ, или назначение биологического БМАРП с дебюта заболевания.

Сокращения

ACU: Американская коллегия ревматологии; АНА: Антинуклеарные антитела; AUC: Площадь под фармакокинетической кривой; СРБ: С-реактивный белок; БМАРП: Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ЭАА: Энтезит-ассоциированный артрит; СОЭ: Скорость оседания эритроцитов; НЗ: Неактивное заболевание; ILAR: International League of Associations for Rheumatology, Международная лига ревматологических ассоциаций; ЮИА: Ювенильный идиопатический артрит; МТХ: Метотрексат; ROC: Receiver-operator characteristic curve, зависимость чувствительности от частоты ложно положительных заключений

Благодарности

Не применимо.

Вклад авторов

Все авторы прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

Финансирование

Авторы заявляют, что для проведения настоящего исследования не было получено никакого финансирования.

Доступность данных и материалов

Совокупность данных, использованных в настоящем исследовании, можно получить у соответствующего автора по запросу.

Одобрение этического комитета и согласие на участие

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института Дж. Гаслини, Генуя, Италия.

Согласие на публикацию

Не применимо.

Конфликт интересов

AR получил грант и/или оплату выступлений или консультационных услуг от Alfa sigma, Angelini, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer, Reckitt Benckiser, Roche и Johnson & Johnson; AC сообщает о персональных выплатах от AbbVie и Alfasigma и нефинансовой поддержке от Pfizer.

Сведения об авторах

¹ Университет Генуи, кафедра неврологии, реабилитации, офтальмологии, генетики и наук о матери и ребенке (DiNOGMI - Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili), Генуя, Италия. ²IRCCS Институт Джаннины Гаслини, Генуя, Италия. ³Национальная больница СС. Антонио, Бьяджо и Чезаре Арриго, Алессандрия, Алессандрия, Италия. ⁴Фонд IRCC Са 'Granda, больница поликлиники Маджоре, Милан, Италия. ⁵Фонд IRCCS поликлиники Сан-Маттео, Павия, Италия. ⁶Больница Регина Монтис Регалис, Мондови, Италия. ⁷Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова, Москва, Российская Федерация. ⁸Детская клиника и ревматологии, IRCCS Институт Джаннины Гаслини, Ларго Гаслини 5, 16147 Генуя, Италия.

Получено: 12 марта 2019. Принято: 16 июля 2019.

Опубликовано онлайн: 25 июля 2019 г.