

О.Л. Ломакина¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с ранним дебютом системного ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 21.10.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения системного ювенильного идиопатического артрита, резистентного к пероральным глюкокортикоидам. Приведенный клинический пример демонстрирует успешное применение препарата моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 тоцилизумаба. После 1-й инфузии препарата купировались системные проявления заболевания, к 6-й нед лечения тоцилизумабом — воспалительные изменения в суставах, к 16-й нед была зарегистрирована стадия неактивной болезни, что позволило отменить глюкокортикоиды per os. Длительность ремиссии суставного синдрома и внесуставных проявлений составила 10 мес.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 100–103)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) характеризуется прогрессирующим течением хронического артрита, персистированием системных проявлений, таких как лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит. Системный ЮИА — наиболее тяжелый вариант заболевания. У половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит, прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается тяжелая функциональная недостаточность [1–3]. Персистирование внесуставных проявлений системного ЮИА является сложной терапевтической задачей. Традиционные иммунодепрессанты могут оказаться неэффективными. Длительное применение глюкокортикоидов для перорального приема приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений, а снижение

дозы преднизолона — нередко и к обострению болезни. Многие клинические и лабораторные проявления системного ЮИА обусловлены высоким содержанием интерлейкина (ИЛ) 6 как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений, как лихорадка, тромбоцитоз, гипохромная анемия, остеопороз.

В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез аденокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина. В повышенных концентрациях ИЛ 6, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с системным ЮИА. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза [4–6].

O.L. Lomakina¹, Ye.I. Alekseyeva^{1, 2}, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical Case of Using Tocilizumab for a Female Patient with an Early Debut of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes a case of an early debut and difficult treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis resistant to peroral glucocorticoids. The described clinical example demonstrates the successful use of tocilizumab, a monoclonal antibody drug, against interleukin-6 receptors. After the 1st drug infusion the systemic manifestations of the disease were alleviated, by the 6th week of the tocilizumab treatment inflammatory changes in the joints were reduced, and by the 16th week the inactive stage of the disease was registered, which made it possible to stop the administration of glucocorticoids per os. Duration of remission of articular syndrome and extra-articular manifestations was 10 months.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 100–103)

Внедрение в ревматологическую практику новых лекарственных средств для лечения системного ЮИА — важная задача. Одним из таких препаратов является тоцилизумаб — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ 6 — цитокину, играющему ведущую роль в развитии патологических событий при системном ЮИА. Об этом свидетельствует представленное клиническое наблюдение [7–9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Софья С., наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей с февраля 2014 г., с возраста 1 года, с диагнозом: «Системный ювенильный идиопатический артрит».

Анамнез болезни. Девочка больна с возраста 7 мес. В июне 2013 г. появилась сыпь на теле и конечностях (пятнисто-папулезная, мигрирующая, с угасанием в течение суток). Ребенок консультирован педиатром по месту жительства, поставлен диагноз: «Атопический дерматит». Назначена местная терапия (мази с гормональными веществами) и антигистаминные препараты. Эффекта от лечения не было. Через несколько дней появились субфебрильная лихорадка и припухлость коленных и голеностопных суставов. Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства. При поступлении состояние расценено как тяжелое за счет лихорадки и полиартрита (островоспалительные изменения отмечались в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах). При физикальном обследовании обнаружены пятнисто-папулезная сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В клиническом анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч, лейкоцитоз (до $19 \times 10^9/\text{л}$), анемия (концентрация гемоглобина 90 г/л); в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) до 20 г/л (норма до 5 г/л). Ребенку проводилась антибактериальная терапия без положительного эффекта. Сохранились лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на коже, полиартрит. Пациентке была выполнена биопсия костного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки. Патологии по результатам этих исследований выявлено не было. По результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». Назначен преднизолон *per os* в дозе 2 мг/кг в сут (10 мг/сут). На фоне лечения глюкокортикоидами состояние пациентки улучшилось: купировались лихорадка и сыпь. Однако при этом сохранялись островоспалительные изменения в коленных, лучезапястных и голеностопных суставах.

Для подтверждения диагноза ребенка консультировали в одной из клиник Израиля. С учетом данных анамнеза и осмотра диагноз системного ЮИА был подтвержден. Рекомендовано продолжить прием преднизолона *per os* в дозе 2 мг/кг в сут (10 мг/сут). Были проведены внутрисуставные инъекции триамцинолона ацетонида в коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, с кратковременным положительным эффектом.

В связи с сохраняющейся активностью воспалительного процесса девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (Москва).

При поступлении в отделение у ребенка отмечали периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженную припухлость и ограничения движения в коленных (рис. 1А), голеностопных (рис. 2А), лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Девочка не вставала на ноги, не ходила. При физикальном обследовании обращали на себя внимание синдром Кушинга

Рис. 1. А — воспалительные изменения в коленных суставах до назначения тоцилизумаба; Б — отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах на фоне лечения тоцилизумабом

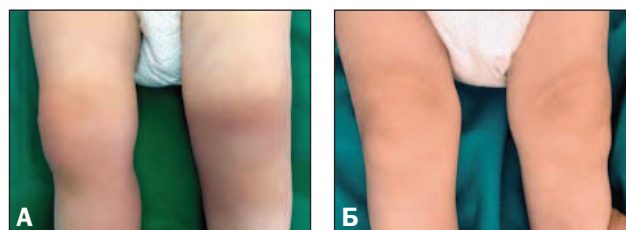


Рис. 2. А — воспалительные изменения в голеностопных суставах; Б — отсутствие воспалительных изменений в голеностопных суставах на фоне лечения тоцилизумабом

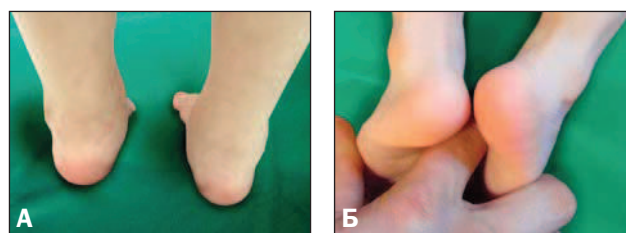
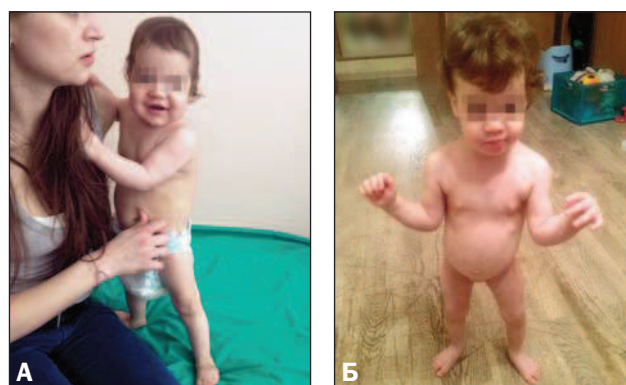


Рис. 3. А — общий вид больной до лечения тоцилизумабом; Б — общий вид больной на фоне лечения тоцилизумабом



(рис. 3А), отставание в физическом развитии, низкий рост (рост 70 см), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В клиническом анализе крови: тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение СОЭ; в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.). Диагноз «Системный ювенильный идиопатический артрит» (М 08.2 «Юношеский артрит с системным началом» согласно МКБ-10) был подтвержден.

Лечение. Для лечения пациентки был выбран тоцилизумаб. Выбор препарата определялся ведущей ролью ИЛ 6 в развитии проявлений системного ювенильного артрита [6]. Родители девочки подписали информированное согласие на введение препарата. Лечение тоцилизумабом у данной пациентки одобрено Локальным этическим комитетом учреждения.

Препарат вводили внутривенно, капельно, в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Уже после первой инфузии девочка стала более активной, у нее купировалась лихорадка. В клиническом анализе крови: уменьшилось число тромбоцитов, лейкоцитов (см. табл.). Через 6 нед лечения купировалась припухлость и вырос объем движений в коленных (рис. 1Б), голеностопных (рис. 2Б), лучезапястных суставах, мелких суставах кистей; девочка стала более активной, смогла вставать и пыталась самостоятельно ходить. Кроме того, снизились значения лабо-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом у пациентки Софы С., возраст 1 год

| Показатели | Длительность терапии тоцилизумабом | | | |
|--|------------------------------------|---------|---------|----------|
| | Фон | 1-е сут | 4-я нед | 24-я нед |
| Температура тела, °C | 37,5–38,3 | 36,7 | 36,6 | 36,7 |
| Пятнисто-папулезная сыпь | Нет | Нет | Нет | Нет |
| СОЭ, мм/ч | 20 | 10 | 4 | 5 |
| Гемоглобин, г/л | 100 | 120 | 127 | 123 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 3,71 | 4,4 | 5,04 | 5,34 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 700 | 550 | 425 | 300 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 14,46 | 10,91 | 6,52 | 7,3 |
| СРБ, мг/л (норма < 5) | 6,1 | 5,26 | < 1,0 | < 1,0 |
| Улучшение по критериям АКР _{педи} | - | - | 90% | - |

ракторных показателей активности болезни (см. табл.). Было начато постепенное снижение дозы пероральных глюкокортикоидов. Через 4 мес наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным: девочка не лихорадила, у нее полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались значения лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), зарегистрирована стадия неактивной болезни. Преднизолон был отменен. Пациентка начала расти (за 6 мес ребенок вырос на 7 см), самостоятельно передвигаться (рис. 3Б). Нежелательных явлений на фоне лечения тоцилизумабом зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тоцилизумаб зарегистрирован в Российской Федерации, Европе, США и Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартрикулярного и системного варианта ЮИА [10–13].

Основанием для регистрации препарата для лечения системного варианта ЮИА послужили положительные результаты ряда клинических исследований по оценке эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с этим вариантом болезни. В настоящее время опубликованы данные международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования TENDER по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ЮИА. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 17 лет с установленным по критериям Интернациональной лиги объединения ревматологов (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) диагнозом системного артрита, с персистирующими признаками активности болезни в течение последних 6 мес, недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами, лихорадкой и активным артритом. Исследование состояло из двух фаз: двенадцатинедельной двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой и открытой (общая продолжительность исследования составила 5 лет) [14, 15]. В первой фазе больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом ($n = 75$), во вторую — плацебо ($n = 37$). В открытую фазу включали детей, которые не выбыли из первой фазы исследования. В этой части исследования все пациенты получали тоцилизумаб в открытом режиме. Во всех фазах препарат вводился внутривенно капельно каждые 2 нед в дозе 8 мг/кг массы тела у пациентов с массой тела 30 кг и больше, и в дозе 12 мг/кг массы тела — пациентам с массой тела менее

30 кг. Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}).

В исследование было включено 112 детей с системным вариантом ЮИА. Все дети ранее лечились иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, большинство получали генно-инженерные биологические препараты (анакинру — 54, блокаторы ФНО α — 81 пациент). У пациентов была зарегистрирована высокая степень активности болезни, о чем свидетельствовали высокие значения СОЭ (57 ± 34 мм/ч) и концентрации СРБ (166 ± 349 мг/л). Число суставов с активным артритом и суставов с нарушением функций составило 19 ± 16 ; лихорадка выше $37,5^\circ\text{C}$ в течение 14 сут, предшествующих скринингу, отмечалась у 62 (55%) из 112 детей.

По завершении двойной слепой фазы 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки (первичная конечная точка) было зарегистрировано у 64 (85%) из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом и лишь у 9 (24%), получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР_{педи} 50, 70 и 90% отмечено у 85, 71 и 37% из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 11, 8 и 5% из 37 детей в группе плацебо ($p < 0,001$) [14, 15].

В завершающую открытую фазу исследования были включены 110 детей, 88 из них продолжали лечиться тоцилизумабом к 52-й нед наблюдения. Через 52 нед 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки зафиксировали у 77 (88%) детей; 70 и 90% улучшение — у 78 (89%) и 57 (65%) человек, соответственно. Число суставов с активным артритом уменьшилось до 3 ± 7 , а число суставов с нарушением функций — до $7,5 \pm 11,7$. Число детей с лихорадкой выше $37,5^\circ\text{C}$ сократилось до 8 (9%); индекс функциональной недостаточности по опроснику оценки здоровья детей (the Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) снизился с $1,7 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,8$; оценка активности болезни по визуальной аналоговой шкале по мнению врача и родителей/пациента уменьшилась с $64,9 \pm 22,3$ и $58,7 \pm 24,4$ до $9,7 \pm 12,8$ и $12,6 \pm 18,5$ баллов, соответственно.

Необходимо отметить, что суточная доза глюкокортикоидов была снижена с $0,3 \pm 0,2$ до $0,06 \pm 0,08$ мг/кг в сут, а у 48% пациентов глюкокортикоиды удалось отменить.

Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что было зарегистрировано 33 серьезных нежелательных явления у 25 пациентов. Из них 13 были оценены как связанные с лечением тоцилизумабом. К ним относились повышение активности трансаминаз у 2, ангионевротический отек — у 1, крапивница — у 1, синдром

активации макрофагов — у 1, легочная гипертензия — у 1, гастроэнтерит — у 1, септический артрит — у 1, средний отит — у 1, панникулит — у 1, фаринготонзиллит — у 1, инфекция верхних дыхательных путей — у 1 и ветряная оспа — у 1 ребенка. Зарегистрировано 15 случаев серьезных инфекционных нежелательных явлений, 6 из них были связаны с терапией тоцилизумабом. Все нежелательные явления разрешились, и пациенты продолжили участие в исследовании. Во время открытой фазы 12 детей выбыли из исследования, 4 из них — в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, 4 — ввиду отсутствия эффекта от лечения. Один пациент умер от напряженного пневмоторакса, не связанного с лечением тоцилизумабом.

Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с сЮИА, что и позволило инициировать лечение тоцилизумабом нашей пациентке в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного идиопатического артрита, характеризующееся фебрильной лихорадкой, сыпью, тяжелым суставным синдромом, выраженной функциональной недостаточностью. Высокая эффективность человеческих моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 обеспечила снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, индуцировала развитие ремиссии заболевания, позволила отменить терапию глюкокортикоидами *per os*. Необходимо отметить отсутствие нежелательных явлений на введение тоцилизумаба. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба в лечении системного ювенильного идиопатического артрита, резистентного к глюкокортикоидам.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Centocor.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer.

О. Л. Ломакина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 26–34.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
4. Kelly A., Ramanan A.V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007; 19: 477–481.
5. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006; 95: 38–41.
6. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L., Tuominen J.A., Ebeling P. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 729–736.
7. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR.
8. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/english/index.html>

9. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T., Mori M., Nerome Y., Imanaka N. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 550.
10. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (Suppl. 3): 715.
11. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555]. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
12. Yokota S., Imagawa T., Mori M., Miyamae T., Aihara Y., Takei S., Iwata N., Umebayashi H., Murata T., Miyoshi M., Tomiita M., Nishimoto N., Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008; 371: 998–1006.
13. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRIO462]. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
14. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C. Efficacy and safety of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial [OP0273]. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. 3): 146.
15. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C. Efficacy and Safety of Tocilizumab (TCZ) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): TENDER 52-Week Data [OP0006]. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (Suppl. 3): 67.