

А.В. Краснополянская¹, О.Н. Солдатова¹, Е.С. Самошкина¹, Н.В. Щёкина², Л.А. Балыкова¹¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация² Мордовская детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Краснополянская Анна Валерьевна, ассистент кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15, тел.: +7 (8342) 35-30-02, e-mail: abalykova@mail.ru

Статья поступила: 20.10.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

В статье приводятся сведения о неблагоприятном течении системного варианта ювенильного артрита, резистентного к иммуносупрессивной терапии метотрексатом в комбинации с циклоспорином, пульс-терапии метотрексатом и метилпреднизолоном. Описано успешное применение генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаба у пациента с ювенильным артритом с системным началом. Уже после первой инфузии препарата существенно уменьшился болевой синдром, после второй — купировалась лихорадка, отменены нестероидные противовоспалительные средства, после третьей — купировались лимфаденопатия и спленомегалия, существенно увеличилась функциональная активность ребенка. К 12-му мес лечения достигнута неактивная фаза болезни, практически полностью восстановились движения в суставах (за исключением правого тазобедренного), существенно улучшилось качество жизни больного. Приведенный пример свидетельствует о высокой эффективности антагониста интерлейкина 6 тоцилизумаба при системном артрите, которая позволила купировать не только суставные, но и экстраартикулярные проявления болезни, что обеспечило ребенку адекватное течение периода пубертата и восстановление темпов роста.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

(Для цитирования): Краснополянская А.В., Солдатова О.Н., Самошкина Е.С., Щёкина Н.В., Балыкова Л.А. Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 579–585. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1443

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся генерализованным поражением суставов с вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов. Это наиболее тяжелый вариант течения ЮИА, при котором часто развиваются

угрожающие жизни полиорганные нарушения и осложнения в виде синдрома активации макрофагов, выраженной функциональной недостаточности и амилоидоза [1–3]. Установлено, что развитие полиартрита в течение первых 6 мес болезни, вовлечение в процесс тазобедренных суставов и наличие тромбоцитоза являются прогностически неблагоприятными факторами и указы-

A.V. Krasnopol'skaja¹, O.N. Soldatova¹, E.S. Samoshkina¹, N.V. Shekina², L.A. Balykova¹¹ Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation² Republican Pediatric Hospital, Saransk, Russian Federation

Experience of the Tocilizumab Application in Systemic Onset Juvenile Arthritis

The article provides information on the unfavourable course of systemic onset juvenile arthritis, resistant to immunosuppressive therapy with methotrexate in combination with cyclosporine, and pulse therapy with methylprednisolone and methotrexate. We describe the successful use of genetically engineered biological drug tocilizumab in the patient with systemic onset juvenile arthritis. After the first injection, pain was already significantly reduced; after the second, fever was relieved and non-steroid anti-inflammatory drugs were cancelled; after the third, lymphadenopathy and splenomegaly disappeared and the child's functional activity improved significantly. After 12 months of treatment, an inactive phase of the disease was achieved, the joints' kinetics (with the exception of the right hip) were almost entirely restored and the patient's quality of life had significantly improved. At the same time, metabolic disorders and changes in the cardiovascular system were reversed. This example demonstrated the high effectiveness of interleukin-6 antagonist tocilizumab in systemic arthritis, which allowed arresting joint affection as well as extra-articular manifestations of the disease, providing normal puberty, the restoration of growth and sexual development.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, combined basis immunosuppressive therapy, tocilizumab.

(For citation): Krasnopol'skaja A.V., Soldatova O.N., Samoshkina E.S., Shekina N.V., Balykova L.A. Experience of the Tocilizumab Application in Systemic Onset Juvenile Arthritis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 579–585. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1443

вают на высокий риск развития тяжелых деструктивных изменений в суставах в течение 2 лет [4, 5].

Системный артрит — патогенетически неоднородное заболевание, многие клинические и лабораторные признаки которого обусловлены не только аутоиммунными механизмами, но и активацией системы врожденного иммунитета, в частности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 18 [6–8]. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие суставной деструкции (вследствие прямой активации остеокластов) и внесуставных проявлений болезни — лихорадки, слабости, тромбоцитоза. ИЛ 6 стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления (фибриногена; С-реактивного белка, СРБ), экспрессию молекул адгезии, ингибирует синтез альбумина и стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и подавляет его высвобождение из макрофагов, что является причиной анемии [9, 10]. Активно обсуждается роль ИЛ 6 в развитии эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений ревматоидного артрита (в т.ч. артериальной гипертензии) [11].

Лечение сЮИА — одна из наиболее сложных проблем, поскольку традиционные противоревматические средства у половины пациентов не способны остановить прогрессирование деструктивных изменений в суставах, рецидивирование экстраартикулярных проявлений, нарастание степени инвалидизации [1, 4, 12]. Следует отметить, что глюкокортикоиды, до недавнего времени служившие препаратами первого выбора для больных сЮИА, не всегда контролируют течение заболевания, не предотвращают костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых, последствий (задержке роста и полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, синдрому Кушинга и др.) [13].

Значительный прогресс в лечении больных сЮИА связан с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первым препаратом данной группы, использованным в отечественной педиатрической ревматологии для лечения этой когорты пациентов, стал ингибитор CD20+ В лимфоцитов ритуксимаб [14]. В США средствами выбора были ингибиторы ИЛ 1 [15]. Однако реальным прорывом в терапии сЮИА стала разработка и внедрение в практику препаратов, блокирующих эффекты ИЛ 6. В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность и безопасность антител к рецептору ИЛ 6 — препарата тоцилизумаб — в лечении суставных и системных форм ЮИА [16–19].

Ниже представлено описание терапевтических эффектов тоцилизумаба у больного сЮИА и активным полиартритом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Р., 15 лет, наблюдается в Мордовской республиканской детской клинической больнице (МРДКБ) с 2004 г. с диагнозом «Ювенильный артрит с системным началом».

Из анамнеза известно, что ребенок из неполной, социально неблагополучной семьи (воспитывает с рождения только мама), родился от первой физиологической беременности и родов. Вес при рождении составил 3350 г, закричал сразу. Период новорожденности протекал без осложнений. Находился на естественном вскарм-

ливании. Из перенесенных заболеваний мать отмечала острые респираторные инфекции, обструктивный бронхит. Наследственность по ревматическим заболеваниям неотягощена. Привит согласно календарю прививок, без реакций и осложнений.

Заболел остро в возрасте 4 лет после эпизода кишечной инфекции. В дебюте заболевания отмечались повышение температуры тела, явления интоксикации, лимфаденопатия, небольшое (+1,5 см) увеличение печени, боль при движении и припухлость в правом голеностопном суставе. Мальчик был госпитализирован в городскую инфекционную больницу с диагнозом «Острый энтерит. Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: гемоглобин 92 г/л (норма 115–145), СОЭ 59 мм/ч (норма 2–15), лейкоциты $14,2 \times 10^9$ /л (норма 4,0–8,8), эозинофилы 2% (норма 0,5–5,0), палочкоядерные лейкоциты 8% (норма до 6), сегментоядерные лейкоциты 69% (норма 47–72), лимфоциты 20% (норма 19–37), моноциты 1% (норма до 11). Получал антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), дезинтоксикационную, симптоматическую терапию. Выписан из стационара на 5-е сут по настоянию матери. Консультирован ревматологом МДРКБ. От комплексного обследования и лечения в условиях профильного стационара мать категорически отказалась.

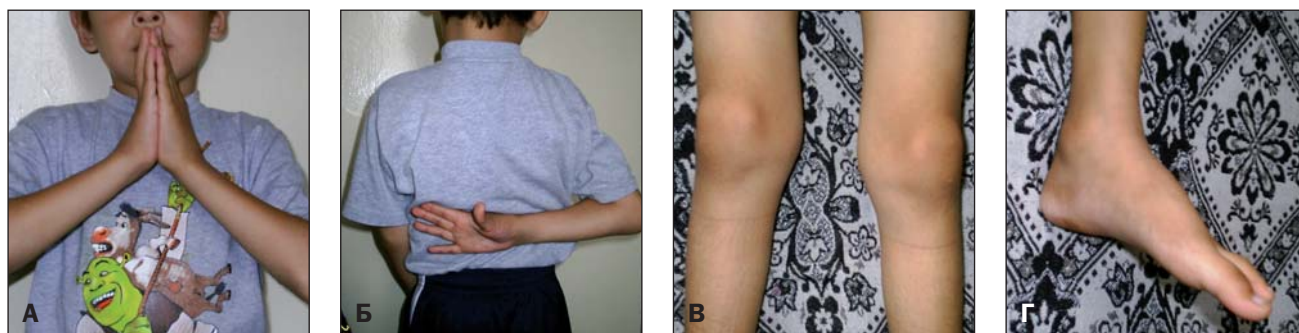
В течение месяца у ребенка отмечалось нарастание симптомов интоксикации, слабости, увеличились размеры печени и селезенки (печень +2,5 см, селезенка +0,5–1 см), прогрессировал суставной синдром. Появилась припухлость, ограничение функции и боль в правом коленном суставе и мелких суставах правой кисти, утренняя скованность. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия — гемоглобин 76 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ /л (норма 3,7–4,7), тромбоциты 230×10^9 /л (норма 180–320), лейкоциты $9,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты 10%, сегментоядерные лейкоциты 56%, эозинофилы 10%, лимфоциты 15%, моноциты 7%, базофилы 2% (норма 0–1), СОЭ 62 мм/ч.

С октября 2004 по май 2006 г. мама с ребенком проживали в Московской обл. Со слов матери, ребенок был осмотрен ревматологом г. Москвы, диагностирован ЮИА. Назначены НПВП, метотрексат, однако в итоге лекарственных препараты ребенок не получал.

В октябре 2006 г. после перенесенной бронхопневмонии (по поводу которой лечился в Центральной районной больнице Ельниковского района Республики Мордовия) пациент впервые находился на стационарном обследовании и лечении в профильном отделении МДРКБ с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, вариант Стилла, полиартрит, полисерозит, активная фаза, активность 3-й ст., нарушение функции суставов (НФС) 2-й ст., рентгенологическая стадия II, ассоциация с хламидийной, цитомегаловирусной инфекцией».

Состояние при поступлении в стационар расценено как средней тяжести за счет дефицита веса, выраженных симптомов интоксикации, слабости, лихорадки до 38,5–39,3°C, суставного синдрома с поражением коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук и стоп с утренней скованностью, выраженной болезненностью, небольшой припухлостью (больше в левом коленном суставе) и нарушением функции (рис. 1), амиотрофией мышц. Также имели место гепатоспленомегалия (печень +4,0 см, селезенка +1,5 см), лимфаденопатия (умеренное увеличение заднешейных, подчелюстных, надключичных, подмышечных, паховых, мезентериальных лимфатических узлов и узлов ворот печени), небольшой выпот в полость перикарда

Рис. 1. Полиартикулярный характер суставного синдрома с поражением лучезапястных (А), плечевых (Б), коленных (В) и суставов свода стопы (Г) у пациента Р. до назначения базисной терапии



(сепарация листков до 4 мм в систолу) и подпеченочное пространство.

По данным рентгенологического исследования голеностопных суставов диагностирован остеопороз эпифизов. В процессе клинко-лабораторного обследования мальчику исключались инфекционные заболевания, остеомиелит, туберкулез, онкогематологическая патология. Получал антибиотики, внутривенный человеческий иммуноглобулин, НПВП, препараты для дезинтоксикационной и симптоматической терапии. Ребенку проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1850 мг/курс, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, также назначен метотрексат для подкожного введения в дозе 10 мг/м² в нед. Мальчик выписан домой по настоянию мамы.

В дальнейшем инъекции метотрексата пропускал, от плановых госпитализаций и консультаций (в т.ч. в федеральных медицинских центрах) мама периодически отказывалась. Заболевание неуклонно прогрессировало. Отмечалось постепенное развитие кахексии, соматогенного субнизма (рис. 2, 3). В процесс вовлекались новые суставы (плечевые, локтевые, тазобедренные, шейный отдел позвоночника), нарастала длительность утренней скованности (до 2–3 ч), функциональная недостаточность и анатомические изменения в суставах. На рентгенограмме лучезапястных суставов (от 15.04.08 г.): суставные щели сужены, костная структура диффузно изменена за счет остеопороза, замыкательные пластинки истончены.

На рентгенограмме тазобедренных суставов (от 25.09.09 г.): соотношение костей в правом тазобе-

дренном суставе нарушено за счет подвывиха головки. Головка уплощена, деформирована, костная структура изменена за счет остеопороза, замыкательная пластинка неровная, нечеткая за счет субхондральных эрозий. В крыше вертлужной впадины кистовидные просветления, суставная щель сужена. В проксимальных отделах правой бедренной кости — явления остеопороза.

Обострения заболевания сопровождались повышением температуры тела до фебрильных значений, выраженными симптомами интоксикации, увеличением периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. В июне 2007 г. зарегистрировано развитие гепатита (гипопротеинемия до 42 г/л при норме 66–87,0, общий билирубин 39 мкмоль/л при норме 3,0–17,0, общий холестерин 3,3 ммоль/л при норме 2,8–5,2, АЛТ 193 Ед/л при норме до 42, АСТ 150 Ед/л при норме до 37). В сентябре 2009 г. было зафиксировано развитие миокардита (с появлением одышки при нагрузке); по данным эхокардиографии отмечались дилатация левых отделов сердца (конечный диастолический размер левого желудочка 37 мм при норме до 35), снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 50% при норме выше 55%), выпот в полость перикарда (с сепарацией листков до 7 мм в систолу); в биохимическом анализе крови — повышение активности креатинфосфокиназы до 351 Ед/л (при норме 24–170), лактатдегидрогеназы — до 1790 Ед/л (при норме 225–450), концентрации тропонина — до 2,9 нг/мл (при норме до 0,2 нг/мл).

Сохранялись высокие значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ 55–60 мм/ч, сыровоточный уровень СРБ 40–80 мг/л), анемия (гемо-

Рис. 2. Динамика роста пациента Р. в сравнении с кривыми перцентильного распределения

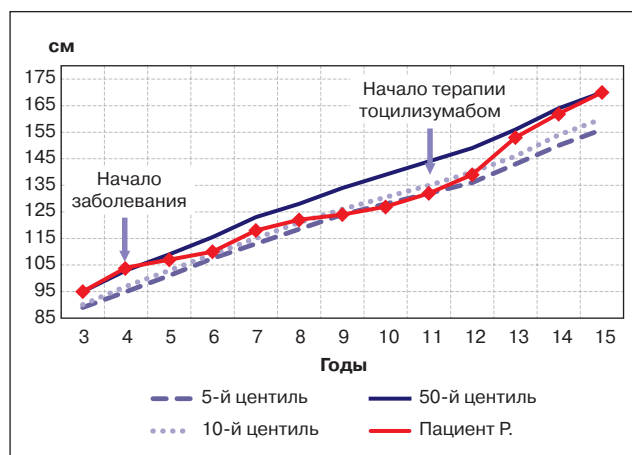
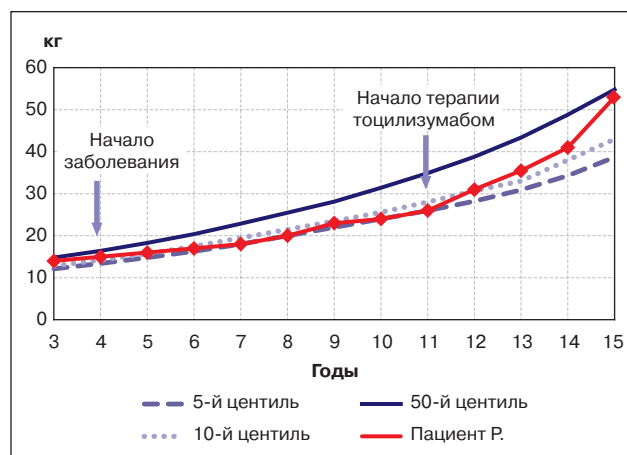


Рис. 3. Динамика веса пациента Р. в сравнении с кривыми перцентильного распределения



глобин 72–80 г/л), тромбоцитоз ($450\text{--}560 \times 10^9/\text{л}$), выраженные метаболические нарушения (α -холестерин 0,78–0,69 при норме 0,9–1,9 ммоль/л; β -холестерин 3,8–4,2 при норме 1,5–3,5 ммоль/л; коэффициент атерогенности 2,9–3,8 при норме < 2,5).

В период обострений на базе МРДКБ ребенок получал глюкокортикоиды внутрисуставно (по показаниям — внутривенно), метотрексат (с 2008 г. — в сочетании с циклоспорином А), НПВП, внутривенный человеческий иммуноглобулин. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии состояние стабилизировалось, однако участились случаи присоединения инфекционных заболеваний (синуситы, отиты и др.), с чем были связаны перемены в лечении.

В сентябре 2010 г. мальчик госпитализирован в МРДКБ в тяжелом состоянии с диагнозом «Системный ювенильный артрит (лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия, генерализованный суставной синдром, кардит), активность 3-й ст., рентгенологическая стадия III, НФС 3-й ст., ассоциация с хламидийной, цитомегаловирусной, герпетической, токсоплазменной и микоплазменной инфекцией. Вторичная артериальная гипертензия I–II ст. Дислипидемия. НПВП-гастропатия. Хронический гастроэнтерит, обострение. Реактивный гепатит. Реактивный панкреатит. Анемия тяжелой степени. Соматогенный субанизм».

Со слов мамы, ухудшение состояния отмечалось в течение месяца. При осмотре: ребенок истощен, зафиксированы подъемы температуры тела до $40,5^\circ\text{C}$, увеличение печени (+4 см) и лимфатических узлов, повышение артериального давления (АД) до 130/85 мм рт. ст., длительная (до 6 ч) утренняя скованность. Мальчик был практически обездвижен, нуждался в посторонней помощи. В клиническом анализе крови: значительное (до 50 г/л) снижение концентрации гемоглобина, СОЭ 68 мм/ч, тромбоциты $650 \times 10^9/\text{л}$.

По результатам суточного мониторингирования АД диагностирована стойкая артериальная гипертензия I ст., недостаточное снижение систолического АД в ночные часы. На электрокардиограмме: предсердный ритм, замедление атриовентрикулярной проводимости, частота сердечных сокращений 68–98/мин, выраженные признаки обменных нарушений в миокарде. По данным эхокардиографии: дилатация камер сердца — конечный диастолический размер левого желудочка 46 мм (при

норме 38), левое предсердие — 28 мм (при норме 24), правый желудочек — 21 мм (при норме 15), сепарация листков перикарда до 5 мм в систолу, 7 — в диастолу. При ультразвуковом доплеровском сканировании толщина комплекса интима-медиа сонных артерий составила 0,55 мм (при норме до 0,5) с нарушением структуры. Отмечены выраженные метаболические сдвиги (общий холестерин 6,8 ммоль/л при норме 2,8–5,5, триглицериды 1,82 ммоль/л при норме 0,14–1,7, индекс атерогенности 4 при норме до 2,5, индекс HOMA-IR 2,7 при норме до 2,4).

Вновь исключали гемобластоз, туберкулез, инфекции. Проводили трансфузии эритроцитарной массы, пульс-терапию метилпреднизолоном и метотрексатом ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед в/в № 8 с переходом на в/м введение из расчета $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед) в сочетании с циклоспорином ($4,0 \text{ мг}/\text{кг}$ в сут). Ребенок получал антибиотики, препараты железа, антигипертензивные средства — эналаприл в сочетании с β -блокаторами и/или антагонистами кальция), внутривенный человеческий иммуноглобулин. Учитывая вариант артрита и неуклонно прогрессирующее течение заболевания, имелись основания для назначения преднизолона *per os*. Однако высокий риск развития гормонозависимости (учитывая кратковременность эффекта пульс-терапии глюкокортикоидами) и низкорослости (учитывая имеющуюся задержку роста, начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮИА с высокой активностью и генерализованным поражением суставов, непрерывно рецидивирующее течение болезни) побудили отказаться от назначения глюкокортикоидов внутрь и предложить матери инициировать терапию ритуксимабом, от чего она категорически отказалась. Выписан с улучшением, но лекарственные препараты получал нерегулярно (из-за проблем с обеспечением).

В июле 2011 г. ребенок был вновь госпитализирован в профильное отделение. Состояние мальчика расценено как тяжелое, он был эмоционально подавлен, плаксив, себя не обслуживал, лихорадка имела субфебрильно-фебрильный характер. Обращали на себя внимание дефицит роста и массы тела (см. рис. 2, 3), мышечная слабость, гепатомегалия, лимфаденопатия, признаки инсулинорезистентности (*acanthosis nigricans*), стойкая артериальная гипертензия (АД 138/83 мм рт. ст.). Суставной синдром носил генерализованный характер (рис. 4) с выраженными экссудативно-пролиферативными изменениями в

Рис. 4. Отрицательная динамика общего состояния и функциональной активности пациента Р. с развитием кахексии (А), ухудшением функции лучезапястных (Б), локтевых, плечевых (В) и вовлечением в патологический процесс тазобедренных суставов (Г)



суставах кистей рук и стоп (пробу «домики» не выполнял, пальцы в кулак не собирал), коленных суставах, ограничением подвижности и болезненностью в плечевых суставах, шейном и грудном отделе позвоночника (поворот всем туловищем, проба Томайера — 25 см). При ходьбе ребенок хромал на правую ногу, правая нижняя конечность была короче левой на 2 см, не приседал, согнутые ноги к животу приводил не полностью, разведение в тазобедренных суставах составляло около 90° при норме 120 (за счет ограничения в правом тазобедренном суставе), ограничены и болезненны ротация и разгибание. При лабораторном обследовании: СОЭ 79 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 95 мг/л, тромбоциты 550×10^9 /л, гемоглобин 68 г/л, сывороточный уровень АЛТ 99 Ед/л, общий холестерин 6,4 ммоль/л, β -холестерин 3,9 ммоль/л, индекс атерогенности 4,1.

В связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии после беседы с родственниками ребенка и получения письменного информированного согласия от матери было решено начать терапию ГИБП. Учитывая системный вариант ЮИА, предпочтение было отдано тоцилизумабу из расчета 12 мг/кг массы тела в/в 1 раз/мес. Первое введение тоцилизумаба было проведено в декабре 2011 г. Инфузию ребенок перенес хорошо, реакции на введение не было. Продолжено лечение метотрексатом, циклоспорином и НПВП.

После второго введения тоцилизумаба зафиксирована положительная динамика: перестала повышаться температура тела, улучшилось эмоциональное состояние, уменьшились слабость, интенсивность болевого синдрома, сократились размеры печени (до +1 см), нормализовались размеры лимфатических узлов, вырос объем активных движений в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей рук. Отмечена положительная динамика значений лабораторных показателей: сывороточная концентрация СРБ снизилась до 15 мг/л, СОЭ — до 53 мм/ч (табл.). Улучшилась способность к самообслуживанию. Значительно сократилась потребность в НПВП и антигипертензивных средствах (перешел на монотерапию

аналаприлом), зарегистрирована прибавка в массе тела. Нормализовался индекс инсулинорезистентности.

К 3-му мес лечения доза тоцилизумаба уменьшена до 8 мг/кг в соответствии с инструкцией с учетом веса ребенка. Через 3 мес практически нормализовался объем движений локтевых, плечевых, голеностопных суставов, значительно увеличилась подвижность в шейном и грудном отделах позвоночника и коленных суставах, но сохранялись хромота, ограничение движений в тазобедренных суставах (преимущественно в правом). С улучшением функциональной активности ребенка был прекращен прием НПВП, нормализовался уровень АД, констатировано 50% улучшение по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Учитывая положительную динамику состояния ребенка и периодическое повышение активности печеночных трансаминаз, было решено уменьшить дозу циклоспорина до 3 мг/кг в сут, метотрексата — до 15 мг/м² в нед. Антигипертензивные средства отменены.

К 6-му мес терапии зарегистрировано 70% улучшение по критериям АКР_{педи}: значительно увеличился объем активных движений в коленных, лучезапястных суставах; сохранялась сглаженность контуров левого коленного сустава, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника и правом тазобедренном суставе. Мальчик вырос за год на 3 см, прибавил в весе 2,5 кг. Отмечена нормализация значений лабораторных показателей: гемоглобин 117 г/л, тромбоциты 220×10^9 /л, СОЭ 4 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ 1 мг/л. Циклоспорин был отменен.

Через 1 год лечения в соответствии с критериями С. Wallace (отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ; отсутствие активности болезни при оценке врачом по визуальной аналоговой шкале; длительность утренней скованности менее 15 мин) у пациента констатирован статус неактивной болезни (рис. 5), а через 1,5 года — стадия лекарственной ремиссии.

Таблица. Динамика активности болезни у пациента Р. на фоне лечения тоцилизумабом

| Показатели | Исходно | 0 мес (1-я инъекция) | 2 мес (2-я инъекция) | 6 мес (6-я инъекция) | 12 мес (12-я инъекция) | 24 мес (24-я инъекция) | 48 мес (48-я инъекция) | 58 мес (58-я инъекция) |
|--|---------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Число активных суставов, абс. | 32 | 32 | 12 | 6 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| Гемоглобин, г/л | 73 | 77 | 107 | 110 | 119 | 122 | 124 | 133 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 21,9 | 12,6 | 6,6 | 5,9 | 5,4 | 5,2 | 4,8 | 4,1 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 510 | 450 | 362 | 233 | 236 | 229 | 187 | 199 |
| СОЭ, мм/ч | 79 | 74 | 53 | 15 | 10 | 6 | 8 | 6 |
| СРБ, мг/л | 95 | 80 | 15 | 0 | 0 | 0,3 | 0,7 | 1,5 |
| Серомукоид, Ед. | 1,77 | 0,8 | 0,4 | 0,61 | 1,2 | 0,97 | 0,47 | 0,2 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 6,54 | 5,4 | 4,7 | 4,5 | 4,4 | 4,5 | 4,2 | 3,8 |
| Индекс атерогенности | 5,4 | 4,8 | 3,7 | 3,4 | 2,5 | 2,6 | 2,3 | 2,4 |
| Индекс НОМА-IR | 2,8 | 2,7 | 2,4 | 2,0 | 1,6 | 1,5 | 1,8 | 1,7 |
| АД, мм рт.ст. | 133/82* | 135/80* | 120/70* | 110/65 | 110/70 | 110/70 | 115/73 | 120/75 |
| Улучшение по критериям АКР _{педи} , % | - | - | 30 | 70 | 90 | 90 | 90 | 90 |

Примечание. * — на фоне антигипертензивных средств. СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АД — артериальное давление.

Рис. 5. Положительная динамика суставного синдрома у пациента Р. с восстановлением функции лучезапястных (А, Б), коленных, голеностопных и тазобедренных суставов (В), а также суставов позвоночника (Г) через 6 мес лечения тоцилизумабом



Доза метотрексата уменьшена до 12,5–10 мг/м² в нед. Через 4 года от начала лечения достигнутая ремиссия сохраняется, побочных реакций не зарегистрировано. Существенно улучшилось качество жизни пациента (рис. 6). Половое развитие и антропометрические показатели соответствуют норме для данного пола и возраста (см. рис. 2, 3). В настоящее время обсуждается вопрос об отмене тоцилизумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует неуклонно прогрессирующее течение системного варианта ЮИА, рефрактерного к лечению традиционными противоревматическими средствами, в т.ч. к комбинированной иммуносупрессивной терапии. Слабая приверженность матери к лечению ребенка привела к достаточно быстрому (в течение 7 лет болезни) развитию тяжелой функциональной недостаточности суставов и практически полной инвалидизации ребенка. Кроме того, у мальчика имелись серьезные сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, кардит) и выраженные метаболические (атерогенная дислипидемия) нарушения, которые в сочетании с увеличением окружности талии (выше 90-го центиля для соответствующего роста) и высокими значениями индекса HOMA-IR свидетельствовали о развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома, являющихся предикторами раннего атеросклероза у таких больных. Ранее мы показали, что признаки доклинического атеросклеротического поражения сосудов (в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий) имеют около 20% пациентов с ЮИА, главным образом

с серопозитивным полиартритом и системным артритом [20]. Эффективная базисная противоревматическая терапия снижает активность воспаления и способствует регрессу указанных изменений.

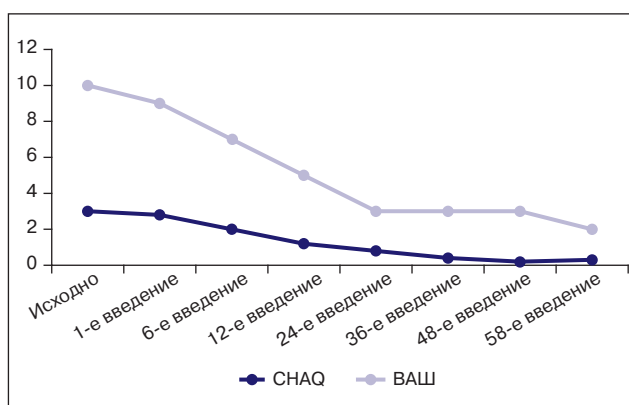
Однако пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином (предложенная в начале XXI в. отечественными ревматологами в качестве единственной альтернативы пероральным гормонам при лечении сЮИА в отсутствии эффективных ГИБП) у нашего пациента не привела к заметному улучшению состояния ребенка и оказала, как и пульс-терапия глюкокортикоидами, лишь кратковременный терапевтический эффект. Глюкокортикоиды к тому же способствовали прогрессированию кардиальных и метаболических нарушений. От назначения гормонов внутрь мы отказались также в связи с высокой вероятностью развития низкорослости. В связи с этим из 4 рекомендованных с точки зрения доказательной медицины стратегий лечения сЮИА (системные глюкокортикоиды, метотрексат, ингибиторы ИЛ 1 и 6) [21] мы выбрали применение ГИБП, более раннее назначение которых было невозможным в связи с низкой заинтересованностью матери.

Мы остановили свой выбор на зарегистрированном в России по данному показанию препарате тоцилизумаб — рекомбинантном гуманизированном моноклональном антителе, которое связывается с рецепторами ИЛ 6 и подавляет каскад воспалительных реакций, вызванных цитокином. Таким образом, действие препарата распространяется не только на сустав, но и на организм в целом, блокируя основные клинические эффекты ИЛ 6 — лихорадку, воспаление, анемию, остеопороз, атеросклероз и опосредованные им расстройства (в т.ч. артериальную гипертензию). Эти эффекты и продемонстрированы в нашем наблюдении.

В целом описанный пример согласуется с данными некоторых клинических исследований (например, TENDER), согласно которым через 12 нед лечения 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки отмечалось у 85% детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 24%, получавших плацебо. 50, 70 и 90% улучшение по критериям АКР_{педи} зарегистрировано у 85, 71 и 37% детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 11, 8 и 5%, получавших плацебо, соответственно ($p < 0,001$). Через 52 нед 70 и 90% улучшение зарегистрировано у 89 и 65% детей, соответственно [22].

Переносимость лечения тоцилизумабом в нашем случае была хорошей. В исследовании TENDER с препаратом были связаны лишь 13 из 33 зафиксированных нежелательных явлений. Отмеченное нами положительное влияние тоцилизумаба на рост ребенка согласуется с результатами работы Е.И. Алексеевой и соавт. [23],

Рис. 6. Динамика функциональной активности по опроснику CHAQ и общего состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в оценке врача пациента Р. в процессе лечения тоцилизумабом



а вот влияние препарата на регресс артериальной гипертензии, метаболических нарушений и признаков доклинического атеросклероза описано впервые и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность тоцилизумаба у пациента с тяжелым

системным ЮИА, рефрактерным к пульс-терапии метилпреднизолоном и лечению метотрексатом (в т.ч. в виде высокодозной терапии и в комбинации с циклоспорином). Тоцилизумаб способствовал быстрому купированию артрита и системных проявлений болезни, восстановлению функциональной активности ребенка, а также темпов роста и коррекции метаболических и сосудистых расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012; 70 (3): 152–166.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Детская ревматология. М.: ПедиатрЪ.* 2013. 120 с.
3. Gurion R.R., Lehman T.J.A., Moorthy L.N. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int. J. Inflam.* 2012; Article ID 271569-16.
4. Woerner A., von Scheven-Gete A., Cimaz R., Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (5): 575–588.
5. Mellins E.D., MacAubas A., Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat. Rev. Rheum.* 2011; 7 (7): 416–426.
6. Sikora K.A., Grom A.A. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23 (6): 640–646.
7. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin. Immunol.* 2015; 159 (1): 72–83.
8. Shimizu M., Nakagishi Y., Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 345–348.
9. Cazzola M., Ponchio L., De Benedetti F., Ravelli A., Rosti V., Beguin Y. et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood.* 1996; 87: 4824–4830.
10. De Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G.R., Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1158–1163.
11. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol. Rev.* 2014; 22 (3): 147–151.
12. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Res.* 2013; 65 (10): 1551–1563.
13. Vannucci G., Cantarini L., Giani T., Marrani E., Moretti D., Pagnini I., Simonini G., Cimaz R. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2013; 15 (5): 343–349.
14. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Акулова С.С., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Семикина Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (2): 89–100.
15. Pardeo M., Pires Marafon D., Insalaco A., Bracaglia C., Nicolai R., Messina V., De Benedetti F. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J. Rheumatol.* 2015; 42 (8): 1523–1527.
16. Yokota S., Tanaka T., Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012; 4 (6): 387–397.
17. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E. Safety and efficacy of tocilizumab treatment in children with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9 (Suppl. 1): 202.
18. Каледа М.И., Никишина И.П. Лечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике. *Педиатрия.* 2015; 2: 116–124.
19. Brunner H.I., Ruperto N., Zuber Z., Keane C., Harari O., Kenwright A., Lu P., Cuttica R., Keltsev V., Xavier R.M., Calvo I., Nikishina I., Rubio-Perez N., Alexeeva E., Chasnyk V., Horneff G., Opoka-Winiarska V., Quartier P., Silva C.A., Silverman E., Spindler A., Baildam E., Gamir M.L., Martini A., Rietschel C., Siri D., Smolewska E., Lovell D., Martini A., De Benedetti F. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1110–1117.
20. Балыкова Л.А., Краснопольская А.В., Корнилова Т.И., Широкова А.А. Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия. *Научно-практическая ревматология.* 2014; (52) 5: 572–577.
21. DeWitt E.M., Kimura Y., Beukelman T., Nigrovic P.A., Onel K., Prahalad S., Schneider R., Stoll M.L., Angeles-Han S., Milojevic D., Schikler K.N., Vehe R.K., Weiss J.E., Weiss P., Ilowite N.T., Wallace C.A. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (7): 1001–1010.
22. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C., Xavier R., Zemel L., Baildam E., Burgos-Vargas R., Dolezalova P., Garay S.M., Merino R., Joos R., Grom A., Wulffraat N., Zuber Z., Zulian F., Lovell D., Martini A. PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2385–2395.
23. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Chistyakova E., Fetisova A., Lomakina O. Effects of antirheumatic treatment with tocilizumab on longitudinal growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2014; 12 (Suppl. 1): 62.