

В.А. Малиевский<sup>1</sup>, Г.Р. Гареева<sup>1</sup>, А.Т. Шабанова<sup>1</sup>, А.А. Хасанова<sup>2</sup>, Э.В. Каленова<sup>2</sup>, А.Ж. Нуриахметова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

## Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита в Республике Башкортостан

### Contacts:

Maliyevskii Viktor Arturovich, PhD, professor of the Department of Clinical pediatrics of Bashkir State Medical University

Address: 3, Lenin Street, Ufa, RF, 450000, Tel.: (347) 229-08-00, e-mail: vmaliyevsky@mail.ru

Article received: 29.05.2014, Accepted for publication: 25.06.2014

**Цель исследования:** обобщить опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита в Республике Башкортостан. **Пациенты и методы:** под наблюдением в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы Уфы находились 9 детей (6 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 2,5 до 13,8 лет (средний возраст 8,2 года). Средний возраст в дебюте заболевания составил 4,5 года. Всем больным до назначения тоцилизумаба проводилась комбинированная противоревматическая терапия. Несмотря на терапию, у наблюдаемых сохранялась высокая степень активности болезни, что явилось основанием для назначения тоцилизумаба. Средняя разовая доза препарата у детей с массой тела до 30 кг составила 11,2 мг/кг, более 30 кг — 8,7 мг/кг. **Результаты:** на непрерывной терапии тоцилизумабом находились 8 детей, длительность терапии у них колебалась от 6 до 52 (в среднем 17,8) мес. Лечение было прекращено у 1 пациента из-за недостаточного эффекта и у 1 — по причине развития нежелательных явлений. На протяжении всего периода лечения препаратом минимальное улучшение, определяемое как достижение критерия АCR<sub>педи</sub>30, было достигнуто у всех пациентов. Назначение тоцилизумаба позволило купировать системные проявления заболевания в течение 1-го мес лечения у всех детей. Индекс JADAS-27 через 1 мес от начала терапии снизился в 2 раза (с 33,6 до 16,5). С 3-го мес лечения у всех пациентов отмечалась нормализация показателей периферической крови, характеризующих активность воспалительного процесса (СОЭ, содержание лейкоцитов и гемоглобина, сывороточный уровень СРБ). Через 3 и 6 мес от начала терапии у 7 больных было достигнуто 50%, а у 5 и 6 — 70% улучшение, соответственно. Двое детей не достигли 70% улучшения ввиду сохраняющегося незначительного или умеренно активного суставного синдрома. **Выводы:** анализ результатов исследования продемонстрировал высокую эффективность тоцилизумаба в отношении системных проявлений и активности воспалительного процесса. В то же время у 3 больных сохранялся умеренно выраженный суставной синдром в виде персистирующего олигоартрита, у 1 пациентки — в виде полиартрита.

**Ключевые слова:** дети, системный ювенильный ревматоидный артрит, тоцилизумаб, эффективность.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 73–79)

V.A. Maliyevskiy<sup>1</sup>, G.R. Gareyeva<sup>1</sup>, A.T. Shabanova<sup>1</sup>, A.A. Khasanova<sup>2</sup>, E.V. Kalenova<sup>2</sup>, A.Zh. Nuriakhmetova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Pediatric Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## Experience in Application of Tocilizumab at System Variant of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Republic of Bashkortostan

**Background:** To summarize the experience in application of tocilizumab at system variant of juvenile idiopathic arthritis in the Republic of Bashkortostan. **Patients and methods:** In cardiorheumatologic department of Republican Pediatric Clinical Hospital of Ufa there were 9 children (6 boys and 3 girls) aged from 2,5 to 13,8 years (middle age — 8,2 years) under supervision. Middle age in a disease onset made 4,5 years. All patients were exposed to the combined antirheumatic therapy before prescription of tocilizumab. Despite the therapy, the patients still had a high degree of activity of a disease that was the basis for prescription of tocilizumab. The average single dose of a preparation made 11,2 mg/kg for children with body weight under 30 kg, 8,7 mg/kg for children over 30 kg. **Results:** 8 children were exposed to the continuous therapy with tocilizumab, therapy duration fluctuated from 6 to 52 (on the average 17,8) months. Treatment was stopped at 1 patient because of insufficient effect and at 1 patient because of the development of the undesirable phenomena. The minimum improvement defined as achievement of ACR<sub>pedi</sub>30 criterion was reached in all patients throughout the entire period of treatment by the preparation. The prescription of tocilizumab allowed to stop the system manifestations of a disease within 1 month of treatment in all children. The JADAS-27 index decreased twice (from 33,6 to 16,5) in 1 month from the beginning of the therapy. From the 3rd month of treatment all patients showed the normalization of indicators of the peripheral blood characterizing the activity of inflammatory process (ESR, contents of leukocytes and haemoglobin, SRP serum level). In 3 and 6 months from the therapy beginning 7 patients reached 50%, and 5 and 6—70% improvement, respectively. Two children didn't reach 70% improvement in view of remaining insignificant or moderately active articulate syndrome. **Conclusion:** The analysis of the research results showed high efficiency of tocilizumab concerning system manifestations and activity of inflammatory process. At the same time 3 patients still suffered the moderate articular syndrome in the form of persistent oligoarthritis, 1 patient — in the form of polyarthritis.

**Key words:** children, system juvenile rheumatoid arthritis, tocilizumab, efficiency.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 73–79)

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое хроническое ревматическое заболевание у детей [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Республике Башкортостан, распространенность ЮИА составила 83,8, а первичная заболеваемость — 12,3 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет [2]. Системный артрит характеризуется сочетанием артрита и системных проявлений (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты) [3]. По данным большинства зарубежных исследователей, удельный вес системного артрита в структуре ЮИА составляет 11–17% [4–8]. По данным Регистра детей с ревматическими болезнями, удельный вес системного артрита в Республике Башкортостан равен 10,8% [2].

Клиническое течение системного артрита отличается разнообразием. Выделяют различные варианты течения болезни [9]. Так, примерно у 50% больных диагностируют непрерывно прогрессирующий полиартрит, сопровождающийся повреждением суставов и инвалидностью. По нашим данным, более чем у 1/2 пациентов (51,8%) имеет место персистирующее течение заболевания, реже — моно- или полициклическое (21,4 и 26,8%, соответственно) [10].

Интерлейкину (ИЛ) 6 и его растворимому рецептору отводят важную роль в патогенезе системного артрита [11]. Повышение концентрации ИЛ 6 связано с общей активностью заболевания, тяжестью суставного повреждения, лихорадкой, задержкой роста и остеопорозом [12–14]. Установленная роль ИЛ 6 в патогенезе системного артрита послужила основанием для разработки подходов к таргетной терапии, направленной на нейтрализацию данного цитокина.

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ 6 из подкласса иммуноглобулинов G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>). Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ 6 (pИЛ-6Р и mИЛ-6Р). Эффективность и безопасность тоцилизумаба при системном варианте ЮИА была изучена в 2 рандомизированных клинических исследованиях [15, 16].

В качестве критериев эффективности терапии использовали педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>). Они включают общую оценку активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общую оценку тяжести болезни пациентом или родителями по ВАШ, степень функциональной недостаточности (ФН) по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с ограничением движений, значение СОЭ или СРБ. Критериями АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70 являлись снижение как минимум 3 из 6 показателей на 30, 50 и 70%, соответственно; при этом 1 показатель может ухудшиться на 30% и более.

В первом исследовании уже в первую открытую фазу в течение 6 нед у пациентов не определялись припухшие суставы и суставы с ограничением функции; глобальная оценка активности болезни врачом по ВАШ уменьшились с 52,0 до 8,5 мм, показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) снизились с 44 до 4 мм/час, С-реактивного белка (СРБ) — с 43,5 до 0,5 мг/л, индекс функциональной недостаточности (CHAQ) — с 0,88 до 0,38 [15]. Удельный вес пациентов, ответивших на лечение в соответствии с критериями АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70, составил 91, 86 и 68%, соответственно.

В исследовании F. de Benedetti и соавт. (TENDER) на 12-й нед наблюдения доля пациентов с системным вариантом ЮИА, достигших ответа АКР<sub>педи</sub> 30, 50, 70, 90,

также была больше в группе терапии тоцилизумабом, чем в группе плацебо: 90,7 против 24,3%; 85,3 против 10,8%; 70,7 против 8,1%; 37,3 против 5,4%, соответственно ( $p < 0,0001$ ) [16]. Ответ на лечение сохранялся и в открытом расширенном периоде исследования. Отмечено исчезновение лихорадки и сыпи. У 48 из 70 пациентов, лечившихся тоцилизумабом и исходно получавших глюкокортикоиды, доза последних была снижена, а 44 человека вообще прекратили прием глюкокортикоидов к 44-й нед наблюдения. По результатам III фазы клинического исследования, эффективность тоцилизумаба в соответствии с критериями АКР<sub>педи</sub> 70 и 90 составила 88 и 71%, соответственно; число суставов с активным артритом уменьшилось с 7,3 до 1,9; доза преднизолона была снижена с 0,3 до 0,04 мг/кг в сут [17].

В Российской Федерации эффективность и безопасность тоцилизумаба изучали в ретроспективном исследовании [18]. В открытое наблюдательное исследование были включены 75 больных с системным артритом [19]. Через 52 нед все они достигли 100% улучшения по критериям АКР<sub>педи</sub> 30 и 50, а доля детей, достигших 70% и 90% улучшения, составила 95 и 70%, соответственно. Лечение тоцилизумабом было прекращено у 14 больных, в т.ч. у 10 в связи с отсутствием эффекта или рецидивом болезни. Инфузионную реакцию зарегистрировали только у 1 пациента.

**Цель исследования:** обобщить опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита в Республике Башкортостан.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Под наблюдением в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) Уфы находились 9 детей (6 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 2,5 до 13,8 лет (средний возраст 8,2 года — 77,8%; табл. 1). Болезнь развилась в возрасте от 1 года до 4 лет (средний возраст дебюта составил 4,5 года). В школьном возрасте заболело 2 ребенка (22,2%).

В соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League Associations for Rheumatology, ILAR; Эдмонтон, 2001), диагноз устанавливали на основании наличия артрита в одном или более суставах с/или предшествующей лихорадкой продолжительностью по крайней мере 2 нед, документированной ежедневно по крайней мере в течение 3 сут и сопровождающейся одним или более признаками:

- мимолетная нефиксированная эритематозная сыпь;
- генерализованное увеличение лимфатических узлов;
- гепато- и/или спленомегалия;
- серозит.

### Методы исследования

В качестве критериев оценки степени активности заболевания использовали число суставов с активным артритом (счет по 27 суставам), оценку активности болезни врачом и общую оценку состояния здоровья ребенка матерью по десятисантиметровой ВАШ. Также использовали индекс показателя СОЭ по Вестергрену, рассчитанный по формуле:

$$\text{СОЭ (мм/ч)} = 20/10.$$

В качестве интегрального показателя степени активности рассчитывали индекс Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), представляющий собой сумму

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных

№ пациента	Пациент	Возраст, лет	Возраст дебюта, лет	Длительность болезни к началу терапии тоцилизумабом, лет	Длительность терапии тоцилизумабом, мес
1	Мальчик Р.	11,1	2,1	9,0	9
2	Мальчик М.	7,3	7,1	0,2	6
3	Мальчик А.	6,7	4,2	2,5	41
4	Мальчик О.	3,0	1,1	2,9	52
5	Девочка Д.	5,7	1,0	4,7	14
6	Девочка С.	13,8	13,6	0,2	19
7	Мальчик Р.	2,5	1,9	0,6	13
8	Девочка Д.	12,7	7,3	5,4	6
9	Мальчик С.	11,1	2,5	8,6	1
M ± σ		8,2 ± 4,1	4,5 ± 4,1	3,8 ± 3,4	17,8 ± 12,1

**Таблица 2.** Характеристика предшествующей противоревматической терапии

№ пациента	Нимесулид, мг/кг	Метотрексат, мг/м <sup>2</sup>	Пулс-терапия метотрексатом, мг/м <sup>2</sup>	Циклоспорин, мг/кг	Преднизолон, мг/кг	Пулс-терапия метилпреднизолоном, мг/кг	Тоцилизумаб, мг/кг
1	-	10,3		3,5	0,47	9,4	7,5
2	3,9	15,0	30,0	-	0,39	15,6	8,3
3	4,4	10,7	28,6	4,4	0,44	14,7	13,3
4	-	25,0	50,0	4,5	0,68	22,7	12,6
5	3,6	12,5	-	3,8	0,38	9,6	11,6
6	4,7	13,2	-	-	0,91	16,6	8,0
7	4,5	12,5	-	-	0,68	22,7	7,2
8	-	11,5	-	4,7	1,12	11,9	10,0
9	-	11,5	-	3,3	0,67	19,2	11,3
M ± σ	4,2 ± 0,5	13,6 ± 4,5	36,2 ± 12,0	4,0 ± 0,6	0,63 ± 0,3	15,8 ± 5,0	8,9 ± 1,3

перечисленных четырех показателей [20]. Значения индекса могут колебаться в диапазоне от 0 до 57 (максимально). О минимальной активности болезни свидетельствует индекс JADAS-27 менее 3,8 при полиартрите, менее 2,0 — при олигоартрите. Для оценки индекса ФН использовали русскую версию опросника состояния здоровья ребенка CHAQ [21].

В связи с гетерогенностью наблюдавшихся больных по возрасту дебюта, длительности болезни к моменту назначения тоцилизумаба, длительности применения препарата, анализ эффективности производили в виде обобщения и анализа клинических наблюдений.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов выполняли в операционной среде Windows 2000 с использованием статистической программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). При описании количественных данных в качестве меры центральной тенденции указывали среднее арифметическое (M), в качестве меры рассеяния — среднее квадратическое (стандартное) отклонение (σ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным до назначения тоцилизумаба проводилась комбинированная противоревматическая терапия, включавшая нестероидные противовоспалительные сред-

ства, иммунодепрессанты, глюкокортикоиды (табл. 2). Все пациенты получали внутримышечные или подкожные инъекции метотрексата в средней дозе 13,6 мг/м<sup>2</sup> в нед; 3 ребенка — в сочетании с пульс-терапией метотрексатом в средней дозе 36,2 мг/м<sup>2</sup> в нед; 5 — в комбинации с циклоспорином в средней дозе 4,0 мг/кг; средняя доза преднизолона *per os* на момент инициации терапии тоцилизумабом составила 0,63 мг/кг массы тела. В связи с высокой персистирующей активностью воспалительного процесса 8 пациентам были назначены курсы пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 15,8 мг/кг на введение.

Несмотря на проводимую комбинированную противоревматическую терапию, у наблюдаемых сохранялась высокая степень активности болезни (табл. 3). У большинства (8/9) детей отмечены системные проявления, включая лихорадку (n = 6), эритематозную выпя на высоте лихорадки (n = 3), лимфаденопатию и гепатоспленомегалию (n = 6), серозиты (n = 2). У 2 больных заболевание протекало в виде полиартрита без активных системных проявлений на фоне глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии.

Среднее число суставов с активным артритом составило 9,7, общая оценка активности болезни врачом — 8,4, состояния здоровья ребенка по мнению матери по ВАШ — 8,3, средний показатель индекса ФН по опро-

**Таблица 3.** Клинический статус до назначения тоцилизумаба

№ пациента	Число суставов с активным артритом	ВАШ врача	ВАШ матери	Скорость оседания эритроцитов, усл.ед.	JADAS-27	CHAQ	Системные проявления (в дебюте болезни/ при назначении тоцилизумаба)				
							Температура	Сыпь	Лимфатические узлы	Печень	Серозит
1	8	9	9	7	33	2,0	+/+	+/-	+/-	+/+	+/+
2	14	8	8	6	36	1,75	+	+	+	+	-
3	17	8	9	2	36	2,5	+/+	+/-	+/+	+/+	+/-
4	4	8	9	6	27	-	+/+	+/+	+/+	+/-	-/-
5	17	9	8	5	39	2,1	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
6	6	9	8	7	30	1,6	+	+	+	+	-
7	9	8	7	5	29	-	+/-	+/-	+/+	+/-	-/-
8	8	8	9	5	30	2,1	+/-	+/-	+/-	+/+	+/-
9	4	9	8	6	27	2,1	+/+	+/-	+/+	+/+	+/+
M ± σ	9,7 ± 5,1	8,4 ± 0,5	8,3 ± 0,7	5,4 ± 1,5	31,9 ± 4,3	2,0 ± 0,3	-	-	-	-	-

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

**Таблица 4.** Лабораторные показатели активности болезни до начала терапии

№ пациента	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Нейтрофилы, %	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	С-реактивный белок, мг/л
1	60	4,1	106	20,7	83	450	248
2	65	3,1	77	20,7	68	414	159
3	22	3,8	72	21,9	78	572	36,7
4	61	3,9	86	26,3	83	794	94,7
5	52	3,8	74	14,2	75	453	69
6	62	4,0	99	32,0	72	542	142
7	35	3,5	104	9,1	46	655	20,1
8	40	5,1	134	14,8	74	412	190
9	55	5,0	147	21,9	79	213	183
M ± σ	50,2 ± 14,7	4,0 ± 0,6	99,9 ± 26,5	20,2 ± 6,8	73,1 ± 11,3	500,6 ± 165,	126,9 ± 76,6

снику CHAQ — 2,0. Тяжелые функциональные нарушения (индекс ФН более 1,75) зарегистрировали у 5 детей, умеренные (индекс ФН менее 1,75) — у 2. У 2 детей опросник CHAQ не использовали ввиду маленького возраста (2,5 и 3 года). Средний индекс JADAS-27 составил 31,9 из максимально возможных 57, что может свидетельствовать об умеренной и высокой активности болезни.

Лабораторные тесты также говорили о высокой активности воспалительного процесса (табл. 4). У всех больных зафиксирован лейкоцитоз (среднее число лейкоцитов  $20,2 \times 10^9/л$ ), причем у 6 пациентов число лейкоцитов было более  $20 \times 10^9/л$ ; среднее значение СОЭ — 50,2 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ — 126,9 мг/л.

Отбор пациентов, нуждавшихся в терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), их тщательное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включая обследование на туберкулезную инфекцию, формирование листа ожидания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, проводили в кардиоревматологическом отделении РДКБ. В связи с отсутствием собственного опыта применения ГИБП, недостаточной подготовкой детских ревматологов по данному разделу лечения, отсутствием стандартов лечения

системного артрита первоначально больных направляли в федеральные медицинские учреждения, где проводили дополнительные лабораторно-инструментальные исследования, определение показаний и противопоказаний для назначения тоцилизумаба, а также осуществляли инициацию терапии (Научный центр здоровья детей, НИИ ревматологии и Центральная детская клиническая больница ФМБА, Москва, — по 1 пациенту). При назначении препарата в федеральном медицинском учреждении обсуждалась возможность продолжения терапии в условиях РДКБ, благодаря чему у 8 больных лечение тоцилизумабом осуществлялось в полном соответствии с утвержденной схемой лечения. Кратковременный перерыв в лечении (4 нед) был допущен у 1 пациента. В последующем данные больные регулярно (2–3 раза в год) госпитализировались в указанные федеральные медицинские учреждения для мониторинга эффективности и безопасности терапии. В течение последних 2 лет инициация терапии тоцилизумабом проводилась в РДКБ. При получении информации о назначении препарата в федеральном медицинском учреждении составляли годовой график лечения с указанием сроков и места госпитализации, источника приобретения препарата. Регистр боль-

ных ювенильным артритом, получающих ГИБП, регулярно обновляли и ежеквартально сдавали в Министерство здравоохранения Республики Башкортостан для формирования заявки на централизованное приобретение препаратов для больных, имеющих статус «ребенок-инвалид». В РДКБ препарат приобретали за счет бюджета больницы, сформированного из средств обязательного медицинского страхования, а также средств республиканского и федерального бюджета, выделенных на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, специализированной медицинской помощи в соответствии с федеральными стандартами [22–24].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 2012 г. были утверждены стандарты оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при ювенильном артрите с системным началом [25, 26]. В 2013 г. опубликованы клинические рекомендации и протокол ведения пациентов с ювенильным артритом [27]. В соответствии с указанными стандартами, клиническими рекомендациями и протоколом ведения пациентов в настоящее время инициация терапии тоцилизумабом осуществляется в кардиоревматологическом отделении РДКБ, а повторные инфузии препарата — в отделении дневного стационара РДКБ, после лабораторного обследования и консультации врача-ревматолога. Введение тоцилизумаба в амбулаторном режиме позволило значительно сократить кратность и длительность госпитализации больных в круглосуточный стационар.

На территории Российской Федерации, согласно действующей версии Инструкции по медицинскому применению препарата, рекомендованная доза для детей с системным вариантом ЮИА с массой тела менее 30 кг составляет 12 мг/кг, а для детей с массой тела 30 кг и более — 8 мг/кг массы тела с частотой введения 1 раз в 2 нед. У наших пациентов средняя разовая доза тоцилизумаба составила  $8,9 \pm 1,6$  мг/кг, в т.ч. у детей с массой тела до 30 кг —  $11,2$  мг/кг, более 30 кг —  $8,7$  мг/кг.

На непрерывной терапии тоцилизумабом находились 8 детей, длительность терапии у них колебалась от 6 до 52 (в среднем 17,8) мес. Лечение было прекращено у 1 пациента из-за недостаточного эффекта и у 1 — по причине развития нежелательных явлений. На протяжении всего периода лечения препаратом минимальное улучшение, определяемое как достижение критерия АКР<sub>педи</sub>30, было достигнуто у всех пациентов

(табл. 5). Назначение тоцилизумаба позволило купировать системные проявления заболевания в течение 1-го мес лечения у всех детей. Индекс JADAS-27 через 1 мес от начала терапии снизился в 2 раза (с 33,6 до 16,5). Такая динамика наблюдалась преимущественно за счет снижения показателей СОЭ, уменьшения числа суставов с активным артритом и, соответственно, уменьшения активности болезни по оценке врачом по ВАШ. С 3-го мес лечения у всех пациентов отмечалась нормализация показателей периферической крови, характеризующих активность воспалительного процесса (СОЭ, содержание лейкоцитов и гемоглобина, сыровоточный уровень СРБ). Через 3 и 6 мес от начала терапии у 7 больных было достигнуто 50%, а у 5 и 6 — 70% улучшение, соответственно. Двое детей не достигли 70% улучшения ввиду сохраняющегося незначительного или умеренно активного суставного синдрома. После 3 мес терапии индекс активности болезни JADAS-27 продолжал снижаться более медленными темпами. На наш взгляд, это обусловлено тем, что при достижении стадии неактивной болезни наибольший вклад в значение данного индекса вносят не показатели активности (число суставов с активным артритом, СОЭ, оценка врачом активности болезни по ВАШ), а глобальная оценка состояния здоровья ребенка матерью. Являясь достаточно субъективной оценкой, она может определяться не только степенью активности заболевания, но и выраженностью стойких функциональных нарушений, необходимостью применения комплекса противоревматических препаратов, включая внутривенные инфузии тоцилизумаба, а также отношением родителей к болезни ребенка. Через 1 год терапии индекс СОЭ соответствовал 0 баллов у всех пациентов, оценка активности болезни врачом по ВАШ — 0–1 см (у 2 больных — 2 см), а оценка состояния здоровья по мнению матери оставалась на уровне 5–6 см.

Индекс ФН по данным опросника SNAQ незначительно уменьшился через 1 мес от начала терапии и продолжал снижаться на протяжении первого года лечения.

Снижение активности болезни на фоне терапии тоцилизумабом позволило прекратить прием нестероидных противовоспалительных средств у всех больных, циклоспорина — у 5 пациентов, снизить дозу метилпреднизолона с 0,61 до 0,18 мг/кг по преднизолону. Снижение дозы метилпреднизолона начинали через 1 мес от начала терапии при условии купирования системных проявлений и подавления активности воспалительного процесса.

Таблица 5. Эффективность терапии тоцилизумабом

Показатели	Исходно	1-й мес (n = 9)	3-й мес (n = 8)	6-й мес (n = 8)	12-й мес (n = 6)
АКР <sub>педи</sub> 30	-	9	8	8	6
АКР <sub>педи</sub> 50	-	7	7	7	5
АКР <sub>педи</sub> 70	-	4	5	6	3
Индекс SNAQ	2,1 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,2
JADAS-27	33,6 ± 6,7	16,5 ± 5,2	12,3 ± 4,3	10,2 ± 3,3	8,7 ± 3,0
ВАШ врача, см	8,5 ± 0,5	4,3 ± 2,2	2,1 ± 1,5	1,2 ± 0,8	0,7 ± 0,3
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	20,2 ± 6,4	10,2 ± 3,5	8,1 ± 1,6	7,5 ± 1,4	7,0 ± 1,6
Гемоглобин, г/л	100,1 ± 24,9	110,2 ± 16,4	116 ± 15,3	121±13,5	120 ± 11,3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	53,2 ± 16,7	20,1 ± 5,1	10,3 ± 4,5	8,5 ± 4,0	6,0 ± 2,1
С-реактивный белок, мг/л	145,1 ± 92,3	15,6 ± 5,3	4,5 ± 2,1	4,0 ± 1,9	4,1 ± 1,5

Примечание. АКР<sub>педи</sub> — педиатрические критерии улучшения Американской коллегии ревматологов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Лечение было прекращено 4 больным. У пациента № 9 зарегистрировали аллергическую реакцию в виде одышки, слабости. Однако на фоне трехкратного введения препарата у ребенка был достигнут статус неактивной болезни, который сохранялся и после прекращения терапии на фоне снижения дозы метилпреднизолона. Тяжелые инфекции отмечались у 2 больных: у пациента № 5 развилась полисегментарная пневмония, а у пациента № 7 — генерализованная вирусно-бактериальная инфекция на фоне снижения числа лейкоцитов до  $1,2 \times 10^9$ /л. Особенностью течения заболевания у данного больного было наличие активных системных проявлений и полиартикулярного суставного синдрома на фоне лейко- ( $2,5-3,0 \times 10^9$ /л) и нейтропении (25–30%). На фоне терапии глюкокортикоидами системные проявления были купированы, в гемограмме вырос лейкоцитоз ( $14,2 \times 10^9$ /л) и нейтрофилез (55%), что позволило назначить этому пациенту низкую дозу метотрексата, а затем и тоцилизумаб.

## REFERENCES

- Cassidy J., Petty R., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Elsevier. 2011. 794 p.
- Malievskii V. A. *Juvenil'nye artrity: epidemiologiya, mediko-sotsial'nye i ekonomicheskie posledstviya, kachestvo zhizni. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [Juvenile Arthritis: Epidemiology, Medico-Social and Economic Consequences, Quality of Life Rate. Author's abstract]. Moscow, 2006. 38 p.
- Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticism and suggestions to improve the efficacy of the Santiago — Durban criteria. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 456–459.
- Thomas E., Barrett J. H., Donn R. et al. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (7): 1496–1503.
- Hofer M. F., Mouy R., Prieur A.-M. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J. Rheumatol.* 2000; 28: 1083–1090.
- Merino R., De Inocencio J., Garcia-Consuegra J. Evaluation of the ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J. Rheumatol.* 2001; 12: 2731–2736.
- Krumrey-Langkammerer M., Hafner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 2544–2547.
- Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Climaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.* 2000; 27 (2): 491–496.
- Malievskii V. A. *Sistemnyi variant juvenil'nykh artritov: techenie i iskhody* [Constitutional Juvenile Arthritis: Progress and Outcome]. *Mat-ly V Seros. konf. «Sistemnye revmaticheskie bolezni i spondiloartrity»* (Proceedings of 5 th Russian National Conference “Constitutional Rheumatic Diseases and Spondylarthritis”). Moscow, 2010.
- Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 80: 227–236.
- De Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G. R., Martini A. Correlation of interleukin-6 levels with joint involvement

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов исследования продемонстрировал высокую эффективность тоцилизумаба в отношении системных проявлений и активности воспалительного процесса. В то же время у 3 больных сохранялся умеренно выраженный суставной синдром в виде персистирующего олигоартрита, у 1 пациентки — в виде полиартрита. В качестве альтернативного решения может рассматриваться вопрос о переключении больных на ингибиторы ФНО  $\alpha$  при условии достижения стойкой ремиссии системных проявлений. В Республике Башкортостан определен порядок обеспечения больных генно-инженерными биологическими препаратами, что позволяет назначать тоцилизумаб сразу при возникновении соответствующих показаний, обеспечивать преемственность в лечении при оказании первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи.

- and thrombocytosis in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1158–1163.
- de Benedetti F., Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 687–693.
  - Lieskovska J., Guo D., Derman E. Growth impairment in IL-6-overexpressing transgenic mice is associated with induction of SOCS3 mRNA. *Growth Horm. IGF Res.* 2003; 13: 26–35.
  - Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 818–825.
  - De Benedetti F., Brunner H. I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2385–2395.
  - De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 2-year data from tender, a phase 3 clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl. 3): 425.
  - Baranov A. A., Alekseeva E. I., Denisova R. V., Valieva S. I., Bzarova T. M., Isaeva K. B., Sleptsova T. V., Mitenko E. V., Chistyakova E. G., Fetisova A. N. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics.* 2013; 12 (2): 26–34.
  - Alekseeva E., Denisova R., Valieva S. Tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Russian experience. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): 736.
  - Consolaro A., Ruperto N., Bazso F., Pistorio A., Magni-Manzoni S., Filocamo G., Malattia C., Viola S., Martini A., Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Care & Res.* 2009; 61 (5): 658–666.
  - Kuz'mina N. N., Nikishina I. P., Shaikov A. V. etc. *Nauch.-prakt. revmatol — Reseach and practical rheumatology.* 2002; 1: 40–47.
  - Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Bashkortostan № 540 ot 30.12.2011 g. «O predostavlenii mer sotsial'noi podderzhki otdel'nym gruppam naseleniya v obespechenii lekarstvennymi preparatami i izdelyami meditsinskogo naznacheniya pri okazanii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi»* [Governmental Regulation of the Republic of Bashkortostan № 540 “Social Safety Net for Certain Population Groups: Supplying Medicines, Medical Devices along with Outpatient Care” dated 30 December 2011]. Ufa, 2011.
  - Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Bashkortostan № 218 ot 28 maya 2013 g. «O predostavlenii mer sotsial'noi podderzhki otdel'nym gruppam naseleniya v obespechenii lekarstvennymi*

preparatami i izdeliyami meditsinskogo naznacheniya pri okazanii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi» [Governmental Regulation of the Republic of Bashkortostan № 218 “Social Safety Net for Certain Population Groups: Supplying Medicines, Medical Devices along with Outpatient Care” dated 28 May 2013]. Ufa, 2013.

24. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Bashkortostan № 291 ot 28 iyunya 2013 g. «O vnesenii izmenenii v Programmu gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v Respublike Bashkortostan na 2013 god i na planovyi period 2014 i 2015 godov» [Governmental Regulation of the Republic of Bashkortostan № 291 “Introduction of Amendments to the State Guarantee Programme of Free Medical Care in 2013 and Target Period of 2014–2015” dated 28 June 2013]. Ufa, 2013.

25. Prikaz MZ RF № 777-n ot 9 noyabrya 2012 g. «Ob utverzhdenii standarta okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi meditsinskoi

pomoshchi detyam pri yunosheskom artrite s sistemnym nachalom» [Directory of the Ministry of Healthcare № 777-n “Standards of Emergency Medical Care in Children with Adolescent Constitutional Arthritis” dated 9 November 2012]. Moscow, 2012.

26. Prikaz MZ RF № 668-n ot 7 noyabrya 2012 g. «Ob utverzhdenii standarta okazaniya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi detyam pri yunosheskom artrite s sistemnym nachalom» [Directory of the Ministry of Healthcare № 668-n “Standards of Medical Care in Children with Adolescent Constitutional Arthritis” dated 7 November 2012]. Moscow, 2012.

27. Baranov A. A., Alekseeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Karagulyan N. A., Litvitskii P. F., Mitenko E. V., Sleptsova T. V., Fetisova A. N., Chistyakova E. G., Taibulatov N. I., Morev S. Yu. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 12 (1): 2–16.