

М.М. Костик, М.Ф. Дубко, Л.С. Снегирёва, В.В. Масалова, Т.Л. Корнишина, Т.С. Лихачёва, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, Е.М. Кучинская, Н.И. Глебова, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

# Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

## Contacts:

Kostik Mikhail Mikhaylovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics at the SBEI HPE St. Petersburg SPMU, MH RF

Address: 2 Litovskaya Str., St. Petersburg 194100, Tel.: (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Article received: 24.09.2013, Accepted for publication: 28.10.2013

**Цель исследования:** дать сопоставительную характеристику разных схем применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), определить клинико-лабораторные критерии, позволяющие выбрать оптимальную схему терапии. **Пациенты и методы:** проводили ретроспективную сравнительную оценку эффективности применения ТЦЗ каждые 2 и 4 нед у 33 детей с сЮИА. Эффективность оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов. **Результаты:** показано, что пациенты, нуждавшиеся в применении ТЦЗ каждые 2 нед, имели более выраженные клинико-лабораторные проявления сЮИА. У больных, получавших ТЦЗ каждые 4 нед, показатели эффективности терапии ТЦЗ были выше, отсутствовали новые случаи синдрома макрофагальной активации (МАС), была меньше частота органного поражения и обострений сЮИА. У 5 (20,8%) пациентов этой группы достигнута ремиссия, послужившая основанием для отмены ТЦЗ, у 3 из 5 достигнута полная безмедикаментозная ремиссия максимальной продолжительностью до 1085 сут. Из общего числа детей, находящихся в стадии ремиссии, у 1 развился рецидив сЮИА, приведший к повторному назначению ТЦЗ без признаков вторичной неэффективности. У пациентов, лечившихся ТЦЗ каждые 2 нед, сЮИА протекал существенно тяжелее. Случаев отмены ТЦЗ в связи с ремиссией не было. Зарегистрировано 4 случая МАС у детей, имевших его признаки до начала лечения ТЦЗ. У 3 пациентов с МАС ТЦЗ был отменен; у 1 ребенка была продолжена терапия ТЦЗ в сочетании с глюкокортикоидами. Новых случаев МАС во всем исследовании зафиксировано не было. Инфузионные реакции зарегистрированы в 9,1% случаев. Летальный исход имел место у 1 (3,0%) пациента. **Выводы:** разработаны клинико-лабораторные критерии, позволяющие выделять группы пациентов высокого и низкого риска, у которых возможно применение ТЦЗ каждые 2 или 4 нед, соответственно, без ущерба эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** дети, системный ювенильный идиопатический артрит, интерлейкин 6, тоцилизумаб.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 18–23)

M.M. Kostik, M.F. Dubko, L.S. Snegireva, V.V. Masalova, T.L. Kornishina, T.S. Likhacheva, I.A. Chikova, E.A. Isupova, E.M. Kuchinskaya, N.N. Glebova, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

## Comparison of Different Treatment Modalities of Tocilizumab in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

**Aim:** to perform retrospective evaluation of tocilizumab (TCZ) treatment every 2 and 4 weeks. **Patients and methods:** 33 children with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) were observed. **Results:** children, who need TCZ treatment every 2 weeks had more severe sJIA course. Patients which were treated every 4 weeks had higher TCZ efficacy, no new cases of macrophage activation syndrome (MAS), lower frequency of organ involvement and relapses during TCZ treatment. In 5 (20,8%) children of this group the TCZ-free remission was achieved, and in 3/5 children total drug-free remission lasted the maximum 1085 days was reached. Only 1 children in 4 weeks group developed relapse which led to re-start of TCZ treatment with the same efficacy as at first. No patients, who were treated every 2 weeks experienced TCZ-free remission. Also 4 cases of MAS were detected in children who had MAS before the start of TCZ. In 3/4 TCZ was discontinued but in 1 MAS TCZ accompanied with corticosteroids was prolonged. No new MAS cases were detected during this study. Infusion reactions lead to TCZ discontinuation were in 9,1%. 1 death (3,0%) during the trial. **Conclusions:** the authors developed clinic-laboratory criteria, which allow distinguishing high and low risk patients groups, in which usage of tocilizumab is possible every 2 or 4 weeks, respectively, without loss of efficacy and safety.

**Key words:** systemic juvenile idiopathic arthritis, interleukine-6, tocilizumab.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 18–23)

## ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — один из наиболее тяжелых субтипов детского артрита, который характеризуется лихорадкой, экзантемой, полисерозитом, органным поражением, лимфопролиферативным синдромом, а также наличием ряда жизнеугрожающих осложнений [1, 2]. Заболевание зачастую носит прогрессивный характер с высокой частотой развития фармакорезистентных вариантов течения. Лечение сЮИА представляет большие трудности для практикующего ревматолога. До внедрения в терапевтическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) пациенты с сЮИА имели наихудший прогноз с самым высоким риском инвалидизации [2]. Применяемые ранее схемы гормонально-цитостатической терапии не во всех случаях позволяли адекватно контролировать течение заболевания и формировать длительную ремиссию. К тому же данные схемы терапии сЮИА часто приводят к развитию тяжелых жизнеугрожающих осложнений, таких как задержка линейного роста, стероидный остеопороз с патологическими переломами позвоночника и костей периферического скелета, артериальная гипертензия, стероидный диабет, ожирение, дислипидемия, раннее развитие атеросклероза, асептические некрозы костей. Настоящий прорыв в терапии сЮИА произошел после первых сообщений об успешном применении ГИБП, опубликованных профессором S. Yokota [препарат тоцилизумаб (ТЦЗ) — блокатор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6] и профессором V. Pascual (анакинра — блокатор ИЛ 1) [3, 4]. Применение ГИБП сопровождалось эффективным купированием всех основных симптомов заболевания и привело к тому, что дети с сЮИА перестали быть группой наиболее инвалидизированных пациентов, у них кардинально изменилось качество жизни. Применение ГИБП позволило на порядок сократить частоту использования глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов, что привело к резкому снижению числа осложнений ГК-терапии, сопутствующих сЮИА в прежние годы.

Изучение ключевой роли ИЛ 6 в патогенезе сЮИА привело к разработке препарата, способного связываться с его рецепторами и тем самым блокировать ИЛ 6-опосредованный сигнал [5–7].

**Цель исследования:** дать сопоставительную характеристику разных схем применения ТЦЗ у детей с сЮИА, определить клинико-лабораторные критерии, позволяющие выбрать оптимальную схему терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 33 ребенка с сЮИА, лечившиеся ТЦЗ в педиатрическом отделении № 3 СПбГМУ в 2010–2013 гг. Системный ЮИА был диагностирован на основании критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [8].

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. Все пациенты, включенные в исследование, на момент первой инфузии ТЦЗ имели признаки активного сЮИА в сочетании с неэффективностью предшествующей терапии, включавшей в себя применение ГК, метотрексата (МТ), циклоспорина А (ЦсА), а также их комбинаций. Препарат вводили внутривенно, в дозе 12 мг/кг у детей с весом менее 30 кг и 8 мг/кг у детей с весом 30 кг и более. После первой инфузии через 2 нед осуществляли оценку эффективности препарата. В случае улучшения межинфузионный интервал увеличивали до 4 нед. Пациенты, которые выдерживали 4-недельный интервал между инфузиями, составили группу № 1

( $n = 24$ ). Дети, у которых было отмечено снижение достигнутого ранее эффекта в течение первых 14 сут, получали терапию ТЦЗ каждые 2 нед и составили группу № 2 ( $n = 9$ ). Больные, у которых имело место снижение достигнутого ранее эффекта в промежутке с 15-х по 28-е сут, были переведены в группу терапии «каждые 2 нед» (группа № 2). Сроки исследования ограничивались датами первой и последней инфузии ТЦЗ. Основанием для увеличения сроков терапии был факт сохранения эффекта до 8 нед при однократном введении ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, продемонстрированный в исследовании P. Woo [9]. Также известна эффективность ТЦЗ при лечении ревматоидного артрита у взрослых и полиартикулярной формы ЮИА, когда препарат вводился каждые 4 нед [10, 11].

### Методы исследования

У всех пациентов оценивали стандартные клинико-лабораторные показатели, характеризующие течение сЮИА: концентрацию гемоглобина, число лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, содержание общего белка, альбумина, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Определяли антропометрические параметры. Устанавливали число активных суставов на момент инициации терапии ТЦЗ. Олигоартикулярное поражение суставов определяли при наличии 4 и менее активных суставов; при наличии 5 и более активных суставов поражение считали полиартикулярным. Также осуществляли оценку числа лейкоцитов и гранулоцитов через 1, 2 и 4 нед после первой инфузии ТЦЗ. Из клинических проявлений оценивали наличие лихорадки, экзантемы, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, поражений дыхательной (плеврит, интерстициальное поражение легких), сердечно-сосудистой (миоперикардит) и центральной нервной системы (степень угнетения сознания, судорожный синдром, очаговые изменения на МРТ), а также наличие синдрома активации макрофагов (МАС) в разные сроки до начала и на фоне терапии ТЦЗ. Критериями эффективного лечения считали купирование лихорадки, сыпи, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, полисерозита не менее чем с 70% улучшением по критериям Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов (АКР<sub>педи</sub>).

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполнен при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0, Biostat, MedCalc и Microsoft Excel. Использовали методы описательной статистики (определяли медиану и интерквартильный размах),  $\chi^2$ , точный критерий Фишера; для сравнения двух групп применяли тест Манна–Уитни. Также осуществляли анализ специфичности и чувствительности, ROC-анализ (определение отрезных точек, чувствительности, специфичности и AUC — area under the curve — площади под кривой).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сопоставительного анализа между пациентами групп № 1 и 2 не установлено достоверных различий по половому составу, частоте применения ГК, МТ, ЦсА. На момент начала терапии ТЦЗ не выявлено также достоверных различий по частоте встречаемости таких симптомов сЮИА, как лихорадка, экзантема, спленомегалия и лимфаденопатия. Однако нами обнаружен ряд достоверных различий между исследуемыми группами. Пациенты из группы № 1, получавшие терапию ТЦЗ каждые 4 нед, оказались, как и ожидалось, пациентами с более легким течением сЮИА, о чем свидетельству-

ют такие показатели, как более высокое содержание гемоглобина, общего белка, альбумина, меньшая частота встречаемости анемии, меньшее число лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, концентрация СРБ и ферритина и активность ЛДГ, более низкая СОЭ; реже встречался артрит коленного сустава. У пациентов данной группы также более интенсивно уменьшалось число гранулоцитов (практически в 2 раза) после 1-й нед от момента инфузии ТЦЗ, тогда как у пациентов, получавших ТЦЗ каждые 2 нед, оно снижалось в 1,5 раза за 1 нед. Различная интенсивность уменьшения числа гранулоцитов может отражать разную степень биологической чувствительности к ТЦЗ.

Пациенты, получавшие ТЦЗ каждые 2 нед, чаще имели признаки МАС и органного поражения, такие как гепатомегалия, поражение легких, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, наличие коагулопатии. Различий в частоте МАС до начала терапии ТЦЗ выявлено не было. Рецидивы МАС были зафиксированы только у детей, имевших его до начала терапии и получавших ТЦЗ каждые 2 нед, что также отражает тяжесть состояния пациентов группы № 1. Впервые возникших случаев МАС на протяжении всего исследования зафиксировано не было. У 3 пациентов с развившимся МАС после начала терапии ТЦЗ из соображений безопасности был отменен,

т. к. в настоящее время не существует достаточных данных о взаимосвязи МАС и терапии ТЦЗ. У одной из пациенток, имевшей сравнительно нетяжелый вариант течения МАС, терапия ТЦЗ была сохранена, однако к ней были добавлены ГК. После купирования МАС новых эпизодов в периоде наблюдения зафиксировано не было.

У пациентов из группы № 1, получавших ТЦЗ каждые 4 нед, отмечена более высокая эффективность препарата и меньшая частота рецидивов сЮИА. Пациенты этой группы имели также меньшую частоту инфузионных реакций и большую вероятность отмены ТЦЗ. У всех больных, достигших ремиссии, позволившей отменить ТЦЗ, было более легкое течение сЮИА. Продолжительность ремиссии составила 640,0 (154,0–751,0) сут. В настоящее время трое детей находятся в состоянии полной безмедикаментозной ремиссии. Медиана ремиссии составляла 751,0 (695,5–918,0) сут, минимальная ее продолжительность — 640, максимальная — 1085 сут (табл. 1, 2). У пациентки № 10, достигшей наибольшей продолжительности полной безмедикаментозной ремиссии в 1085 сут, развился рецидив сЮИА, потребовавший возобновления терапии ТЦЗ без признаков вторичной неэффективности. Двое других пациентов, у которых ТЦЗ был отменен по причине ремиссии, продолжают получать

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Me (25–75%), n = 33
Возраст на момент начала терапии ТЦЗ, г	10,2 (6,0–12,75)
Отсрочка назначения ТЦЗ, мес	36,0 (11,2–97,0)
Вес, перцентили, n (%)	
• ниже 3%	4 (12,1)
• 3–10%	1 (3,0)
• 10–25%	8 (24,2)
• 25–75%	6 (18,3)
• 75–90%	4 (12,1)
• 90–97%	1 (3,0)
• выше 97%	6 (18,3)
Рост, перцентили, n (%)	
• ниже 3%	7 (21,2)
• 3–10%	4 (12,1)
• 10–25%	5 (15,2)
• 25–75%	10 (30,4)
• 75–90%	3 (9,1)
• 90–97%	1 (3,0)
• выше 97%	0 (0,0)
Симптомы сЮИА на момент начала терапии ТЦЗ, n (%)	
• лихорадка	25 (75,8)
• экзантема	24 (72,7)
• гепатомегалия	17 (51,5)
• лимфаденопатия	12 (36,4)
• спленомегалия	10 (30,3)
• поражение сердца	9 (27,3)
• поражение легких	5 (15,1)
• поражение ЦНС <sup>#</sup>	5 (15,1)
• коагулопатия с геморрагическим синдромом	3 (9,1)
Гемоглобин, г/л	110,0 (103,0–121,0)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	11,55 (7,8–16,1)
Гранулоциты, клеток/мкл	7488,0 (5220,0–13202,0)
С-реактивный белок, мг/л	22,25 (10,85–82,65)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	35,0 (14,0–52,0)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	365,0 (312,0–484,0)
Ферритин, мг/мл	166,0 (84,0–605,0)
Лактатдегидрогеназа, Е/л	500,0 (423,0–743,0)
Альбумин, г/л	30,6 (27,0–32,75)

Таблица 1. Продолжение

Характеристика пациентов	Me (25–75%), n = 33
Число активных суставов на момент начала терапии ТЦЗ:	9,0 (2,0–22,0)
• нет активных суставов, n (%) <sup>£</sup>	4 (12,1)
• олигоартрит, n (%)	10 (30,3)
• полиартрит, n (%)	19 (57,6)
Терапия до ТЦЗ:	
• ГКС, n (%)	31 (93,9)
• МТ, n (%)	29 (87,9)
• ЦсА, n (%)	16 (48,5)
Синдром макрофагальной активации до ТЦЗ, n (%)	8 (24,2)
Синдром макрофагальной активации на фоне ТЦЗ, n (%)	4 (12,1)*
Отмена ГК, сут	74,0 (49,0–97,0)
Отмена ГКС, n (%)	19/31 (61,3)
Отмена МТ, мес	11,5 (3,8–25,6)
Отмена МТ, n (%)	8/29 (27,6)
Отмена ЦсА, сут	38,0 (11,75–67,25)
Отмена ЦсА, n (%)	9/16 (56,25)
Длительность терапии ТЦЗ, сут	321,0 (134,75–737,0)
Отмена ТЦЗ, n (%) из-за:	9 (27,3)
• ремиссии;	5/33 (15,1)
• развития синдрома макрофагальной активации;	3/33 (9,1)**
• инфузионной реакции	3/33 (9,1)***
Продолжительность ремиссии после отмены ТЦЗ, сут (n = 5)	640,0 (154,0–751,0)
Летальный исход, n (%)	1 (3,0)
Безмедикаментозная ремиссия, n (%), продолжительность (сут) (Min–max)	3/5 (60,0) 751,0 (695,5–918,0) 640,0–1085,0

Примечание. <sup>#</sup> — у 4 из 5 пациентов имелось поражение центральной нервной системы в структуре синдрома макрофагальной активации; <sup>£</sup> — пациенты №№ 6, 10, 11 не имели фиксированного суставного синдрома с момента дебюта сЮИА, пациент № 31 не имел активных суставов на фоне ГК-терапии; \* — пациенты №№ 21, 27, 32, 33, развившие синдром макрофагальной активации на фоне терапии ТЦЗ (n = 4), имели признаки синдрома макрофагальной активации до начала терапии; новых случаев синдрома макрофагальной активации на фоне терапии ТЦЗ не зарегистрировано; \*\* — пациенты №№ 27, 32 развили инфузионную реакцию и синдром макрофагальной активации, пациентка № 33 погибла от синдрома макрофагальной активации; \*\*\* — пациенты №№ 27 и 32 развили инфузионную реакцию и синдром макрофагальной активации, пациентка № 20 имела только тяжелую инфузионную реакцию, послужившую поводом для отмены ТЦЗ; ГК — глюкокортикоиды, МТ — метотрексат, ЦсА — циклоспорин А. Здесь и в табл. 2, 3: сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ТЦЗ — тоцилизумаб.

МТ. Обращает на себя внимание более высокая частота инфузионных реакций у тяжелых пациентов, которая, вероятно, в большей мере имеет цитокиновую природу в связи с гиперцитокинемией, а также с выраженным дисбалансом в системе цитокинов в момент обострения. Зафиксирован также один случай летального исхода (пациентка № 33), связанный с развитием крайне тяжелого МАС, имевшего место еще до начала терапии ТЦЗ.

В связи с известным разнообразием клинического течения сЮИА осуществлена попытка разработки критериев выделения пациентов с более легким течением сЮИА, которым можно выполнять инфузии ТЦЗ каждые 4 нед без ущерба для эффективности лечения. На основании данных математического моделирования сформированы критерии, позволяющие с определенной чувствительностью и специфичностью выбирать больных, которым можно проводить инфузии ТЦЗ каждые 4 нед. Данные представлены в табл. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тоцилизумаб является одним из немногих ГИБП, обладающих доказанной эффективностью в лечении сЮИА. Терапия ТЦЗ, по результатам рандомизированных клинических испытаний, способна индуцировать «неактив-

ное» течение заболевания не менее чем у 1/3 пациентов с сЮИА [5, 6]. В Российской Федерации ТЦЗ зарегистрирован по показанию «системный ювенильный артрит» 21 ноября 2011 г. Согласно инструкции, препарат необходимо вводить в дозе 12 мг/кг у детей с массой тела менее 30 кг и в дозе 8 мг/кг у детей с массой тела 30 кг и более каждые 2 нед. Достижение неактивного состояния болезни позволяет уменьшить, а зачастую и отменить ГК и базисные противовоспалительные препараты. Как известно, течение заболевания варьирует по тяжести от моноциклического с последующей ремиссией продолжительностью 2–4 года до рецидивирующего, с обострениями системных проявлений и артритом легкой степени [12]. Наличие гетерогенности в пределах одного субтипа может служить основанием для выбора разных схем терапии у пациентов с тяжелыми и сравнительно нетяжелыми формами сЮИА [13, 14]. В исследовании M. Gattorno и соавт. показано наличие 2 субтипов сЮИА, по-разному отвечающих на введение блокаторов ИЛ 1 [14]. Нами было высказано предположение о возможности дифференцированного ответа пациентов с сЮИА на терапию блокатором ИЛ 6 подобно дифференцированному ответу на блокаторы ИЛ 1. Данные фармакокинетического анализа, выполненного в рамках клинических испытаний, показали наличие эффекта при

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, получавших тоцилизумаб каждые 2 или 4 нед

Параметр	2 нед (n = 9)	4 нед (n = 24)	p
Гемоглобин, г/л	98,0 (96,0–103,0)	114,5 (108,5–131,0)	0,003
Анемия, n (%)	8 (88,9)	10 (41,7)	0,02*
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,2 (13,6–20,8)	9,5 (7,65–13,2)	0,016
Гранулоциты, в 1 мкл	13728 (11424–18382)	6318 (4822–8184)	0,005
Гранулоциты через 1 нед, в 1 мкл	8944 (6560–12375)	3314 (1840–7240)	0,015
С-реактивный белок, мг/л	84,5 (20,6–104,8)	17,6 (6,7–74,5)	0,025
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	45,0 (42,0–61,0)	25,0 (10,5–47,5)	0,016
Ферритин, мг/мл	858,0 (326,0–1859,0)	128,0 (48,5–238,0)	0,004
Лактатдегидрогеназа, Е/л	714,0 (655,5–792,5)	464,0 (360,0–513,0)	0,02
Общий белок, г/л	65,8 (62,0–68,7)	70,5 (67,9–76,5)	0,003
Альбумин, г/л	20,7 (16,6–26,2)	31,3 (28,9–33,2)	0,002
Гепатомегалия	8 (88,9)	9 (37,5)	0,017*
Коагулопатия	3 (33,3)	0 (0,0)	0,015*
Поражение легких	4 (44,4)	1 (4,2)	0,013*
Поражение центральной нервной системы	5 (55,6)	0 (0,0)	0,001*
Артрит коленного сустава	2,0 (2,0–2,0)	1,5 (0,0–2,0)	0,02
Артрит коленного сустава, n (%)	9 (100,0)	14 (58,3)	0,03*
Синдром макрофагальной активации до ТЦЗ	4 (44,4)	4 (16,7)	0,17
Синдром макрофагальной активации на фоне ТЦЗ	4 (44,4)	0 (0,0)	0,003*
Эффективность, n (%)	6 (66,7)	23 (95,8)	0,05*
Рецидивы сЮИА	4/9 (44,4)	1 (4,2)	0,013*
Отмена ТЦЗ, из-за: <ul style="list-style-type: none"><li>• ремиссии;</li><li>• инфузионной реакции;</li><li>• синдрома макрофагальной активации + инфузионная реакция;</li><li>• синдрома макрофагальной активации → летальный исход</li></ul>	3 (100,0) 0/3 (0,0) 0/0 (0,0) 2/3 (66,7) 1/3 (33,3)	6 (100,0) 5/6 (83,3) 1/6 (16,7) 0/6 (0,0) 0/6 (0,0)	0,038

Примечание. \* — точный критерий Фишера.

Таблица 3. Отрезные значения клинико-лабораторных параметров, ассоциированных с 4-недельным интервалом между инфузиями

Параметр	Чувствительность	Специфичность	ОШ (95% ДИ)	AUC** (95% ДИ)	p
Гемоглобин > 103 г/л	0,78	0,92	38,5 (4,5; 326,1)	0,85 (0,68–0,95)	0,0001*
Лейкоциты $\leq 12,6 \times 10^9$ /л	0,54	0,9	10,5 (1,7; 65,0)	0,775 (0,59–0,9)	0,013*
Гранулоциты $\leq 8556$ в 1 мкл	0,62	0,95	30,4 (3,0; 303,4)	0,82 (0,64–0,93)	0,00037*
Гранулоциты через 1 нед $\leq 8142$ в 1 мкл	0,71	0,84	13,3 (1,7; 103,8)	0,79 (0,59–0,92)	0,014*
С-реактивный белок $\leq 82,2$ мг/л	0,75	0,88	21,0 (2,8; 156,1)	0,76 (0,58–0,89)	0,002*
Скорость оседания эритроцитов $\leq 26$ мм/ч	0,44	0,93	11,2 (1,2; 104,3)	0,78 (0,6–0,9)	0,02*
Ферритин $\leq 605$ мг/мл	1,0	0,84	61,3 (2,8; 1359,2)	0,86 (0,66–0,96)	0,0001*
Лактатдегидрогеназа $\leq 571$ Е/л	0,78	0,93	45,5 (3,5; 594,7)	0,8 (0,58–0,94)	0,001*
Общий белок > 66,8 г/л	0,75	0,88	22,0 (3,0; 163,2)	0,84 (0,67–0,94)	0,002*
Альбумин > 27,63 г/л	0,75	0,91	31,5 (3,6; 273,1)	0,88 (0,71–0,97)	0,001*
Отсутствие анемии	0,44	0,93	11,2 (1,4; 104,3)	-	0,02*
Отсутствие гепатомегалии	0,47	0,94	13,3 (1,4; 124,9)	-	0,017*
Отсутствие коагулопатии	1,0	0,8	26,4 (1,2; 578,0)	-	0,015
Отсутствие поражения легких	1,0	0,83	40,1 (1,9; 859,0)	-	0,013*
Отсутствие поражения центральной нервной системы	1,0	0,86	59,9 (2,8; 1283,3)	-	0,001*
Отсутствие синдрома макрофагальной активации на фоне ТЦЗ	1,0	0,83	40,1 (1,9; 859,0)	-	0,003*
Отсутствие рецидива сЮИА	0,8	0,82	18,4 (1,7; 201,9)	-	0,013*

Примечание. \* — точный критерий Фишера, \*\* AUC — area under the curve — площадь под кривой, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.



назначении препарата в диапазоне доз от 2 до 12 мг/кг, а также сохранение эффекта от однократного введения на сроках до 8 нед. В литературе также описан опыт эффективного применения ТЦЗ в меньших дозах (8 мг/кг вместо 12; 4 мг/кг вместо 8), а также увеличение интервалов между инфузиями до 3 нед без потери эффективности при развитии цитопении [15].

Основной целью нашего исследования было выделить группу пациентов с относительно нетяжелым течением сЮИА, обладающих более высокой чувствительностью к ТЦЗ, у которых лечение данным препаратом с интервалом в 4 нед было бы эффективным. Увеличение интервалов между инфузиями у пациентов с сЮИА при сохранении эффективности может иметь ряд преимуществ перед 2-недельным интервалом. Так, пациенты в 2 раза реже должны посещать стационар для выполнения инфузий, что позволяет им, а также их семьям, в меньшей степени менять привычный ритм жизни и быть менее привязанными к стационару. Родители пациентов реже вынуждены использовать временные листки нетрудоспособности, отсутствовать на работе, тратить время на транспорт до стационара. Такой режим лечения уменьшает годовую стоимость курса лечения 1 пациента с сЮИА в 2 раза, что позволяет снизить финансовую нагрузку на бюджет органа здравоохранения, ответственного за обеспечение пациента препаратом. Терапия ТЦЗ каждые 4 нед в определенной подгруппе пациентов может являться фармакоэкономически оправданной. В настоящее время после официальной регистрации препарата на территории Российской Федерации, согласно инструкции, рекомендуется проводить инфузии каждые 2 нед, и по мере достижения ремиссии можно пытаться увеличивать интервал между ними. При любых признаках,

свидетельствующих о недостаточности эффекта при удлинении межинфузионного промежутка, целесообразно возврат к введению препарата каждые 2 нед.

Следует отметить, что у результатов, полученных в ходе настоящего исследования, имеется ряд ограничений, связанных с относительно небольшой численностью выборки и сроками наблюдения, что требует продолжения исследования как с целью увеличения выборки, так и удлинения обсервационного периода. Данные, опубликованные в статье, всего лишь отражают опыт работы нашего центра и не могут в широком плане быть экстраполированы на всю популяцию детей, страдающих сЮИА ввиду упомянутых выше причин. В широкой клинической практике не рекомендуется использование препарата (инфузии 1 раз в 4 нед) в таком режиме. Препарат следует назначать в соответствии с инструкцией по применению и в соответствии с показаниями.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаны существенные различия в течении сЮИА и эффективности разных терапевтических режимов ТЦЗ; предложен набор критериев, позволяющих выделить пациентов более высокого риска, которым необходимо введение ТЦЗ каждые 2 нед, а также пациентов с менее тяжелым течением сЮИА, у которых возможны инфузии ТЦЗ 1 раз в 4 нед. Описана сравнительная эффективность ТЦЗ в каждой из групп. Данный опыт может быть интересен практическим ревматологам, работающим с больными сЮИА. Учитывая сравнительно небольшую численность выборки и срок наблюдения, целесообразно продолжение исследования для более детальной оценки эффективности разных режимов терапии.

### REFERENCES

1. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12 (1): 56–59.
2. Gurion R., Lehman T.J., Moorthy L.N. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int. J. Inflamm.* 2012; 2012: 271569. Epub: 2011 Dec 25.
3. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., Iwata N., Katakura S., Mori M., Woo P., Nishimoto N., Yoshizaki K., Kishimoto T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 818–825.
4. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1479–1486.
5. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008; 371 (9617): 998–1006.
6. 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 (25): 2385–2395.
7. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (13): 1256–1257.
8. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
9. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M., Southwood T., Leone V., Livermore P., Wythe H., Thomson D., Kishimoto T. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with

- severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (6): 1281–1288.
10. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Broll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T.; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2817–2829.
11. Imagawa T., Yokota S., Mori M., Miyamae T., Takei S., Imanaka H., Nerome Y., Iwata N., Murata T., Miyoshi M., Nishimoto N., Kishimoto T. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 109–115.
12. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006; 2: 28–34.
13. DeWitt E.M., Kimura Y., Beukelman T., Nigrovic P.A., Onel K., Pahalad 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. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-Specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (7): 1001–1010.
14. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M.A., Caroli F., Buoncompagni A., Viola S., Loy A., Sironi M., Vecchi A., Ravelli A., Martini A., Rubartelli A. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1505–1515.
15. Kessler E.A., Vora S.S., Verbsky J.W. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2012; 10 (1): 30.