

М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкория

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

# Опыт долгосрочного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ювенильным артритом с системным началом: клиническое наблюдение

## Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 23.05.2022, принята к печати: 15.06.2022

**Обоснование.** Ювенильный артрит с системным началом — хроническое заболевание детского возраста, тяжесть которого обусловлена системными проявлениями, высоким риском развития таких осложнений, как синдром активации макрофагов и интерстициальное поражение легких, а также стойкого полиартрита с выраженными функциональными нарушениями. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами существенно улучшила прогноз у этих пациентов, однако в реальной клинической практике остается немало вопросов о возможностях успешной коррекции терапии с целью поддержания длительной ремиссии. **Описание клинического случая.** Представлено описание результатов длительного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного артрита с системным началом. Показано, что контроль над активностью заболевания может быть достигнут путем коррекции дозы препарата и интервалов между инфузиями. **Заключение.** Тоцилизумаб существенно улучшает жизненный прогноз у пациентов с ювенильным артритом с системным началом при хорошем профиле безопасности такого лечения. **Ключевые слова:** тоцилизумаб, ювенильный артрит с системным началом, дети, нейтропения, клинический случай

**Для цитирования:** Каледа М.И., Никишина И.П., Пачкория Т.Н. Опыт долгосрочного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ювенильным артритом с системным началом: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(3):265–272. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2429>

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является сложным заболеванием неуточненной этиологии с полигенным типом наследования и аутовоспалительным компонентом [1]. Для сЮА характерны фебрильная лихорадка, которая сохраняется в течение не менее 2 нед, артрит, сыпь, серозит, лимфаденопатия

и/или гепатоспленомегалия [1]. В настоящее время сЮА классифицируется Международной лигой ассоциаций ревматологов ILAR (International League of Associations for Rheumatology) как подтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20% всех случаев ЮИА [2]. Критерии ILAR для сЮА в последние годы были подвергнуты критике, что послужило основа-

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamara N. Pachkoria

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

## Experience of Long-Term (9 Years) Administration of Tocilizumab in Female Patient with Systemic Onset Juvenile Arthritis: Case Study

**Background.** Systemic onset juvenile arthritis is a chronic disease of childhood. Its severity is determined by systemic manifestations, high risk of complications, such as macrophage activation syndrome, interstitial lung disease, and persistent polyarthritis with severe functional disorders. Genetically engineered biological drugs administration significantly improves the prognosis in these patients, thus, there are many questions about the possibilities of successful treatment correction in order to maintain long-term remission in real clinical practice. **Clinical case description.** The results of long-term (9 years) administration of tocilizumab in female patient with early onset of systemic onset juvenile arthritis are presented. It has been shown that control over disease activity can be achieved via adjusting the drug dosage and the intervals between infusions. **Conclusion.** Tocilizumab significantly improves prognosis of patients with systemic onset juvenile arthritis at good safety profile of this treatment.

**Keywords:** tocilizumab, systemic onset juvenile arthritis, children, neutropenia, clinical case

**For citation:** Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Pachkoria Tamara N. Experience of Long-Term (9 Years) Administration of Tocilizumab in Female Patient with Systemic Onset Juvenile Arthritis: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2022;21(3):265–272. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2429>

нием для разработки различными группами экспертов новых классификационных критериев для сокращения сроков верификации диагноза и, как следствие, более раннего назначения терапии [1, 3]. В настоящее время, несмотря на существенное расширение возможностей терапии сЮА, наиболее сложными для курации остаются пациенты не только с такими жизнеугрожающими осложнениями, как синдром активации макрофагов и интерстициальное поражение легких, но также с рано сформировавшимся персистирующим либо рецидивирующим полиартритом [4].

Патогенез сЮА обусловлен нарушениями врожденной иммунной системы, приводящими к активации иммунокомпетентных клеток с выделением провоспалительных интерлейкинов (IL), ведущую роль среди которых играют IL-1 и IL-6 [1]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие эффекты этих цитокинов, продемонстрировали свою высокую эффективность у больных с сЮА при приемлемом профиле безопасности лечения [5–7]. Тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6 — стал первым биологическим препаратом, одобренным для лечения сЮА в Европейском союзе в 2011 г. для применения отдельно или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет. В 2012 г. препарат был одобрен для применения при сЮА у детей старше 2 лет в Российской Федерации.

Рандомизированные клинические исследования, на основе результатов которых тоцилизумаб был зарегистрирован для лечения больных с сЮА, проведены на относительно однородной выборке пациентов, поэтому было необходимо изучить тоцилизумаб в реальной клинической практике, в том числе для оценки его эффективности и безопасности при долгосрочном применении. Устойчивая эффективность тоцилизумаба была подтверждена проспективными наблюдательными исследованиями — как зарубежными [8, 9], так и отечественными [10–12]. Однако сохраняют актуальность вопросы об эффективности коррекции схемы терапии после достижения неактивного статуса болезни и об отмене тоцилизумаба, а также безопасности этой терапии при длительном применении. Самым продолжительным рандомизированным клиническим исследованием тоцилизумаба при сЮА было исследование TENDER, продолжавшееся 5 лет. В этом исследовании после 2 лет терапии тоцилизумабом осуществлялась коррекция схемы лечения путем увеличения интервала между инфузиями [13]. В ретроспективном исследовании по материалам национального немецкого регистра BIKER применение тоцилизумаба в среднем охватывало период 4,3 года [14], а в российском исследовании М.М. Костика и соавт. медиана продолжительности лечения тоцилизумабом (с коррекцией режимов введения) составила 27 мес [12]. Опубликованы отдельные клинические наблюдения относительно длительного применения тоцилизумаба у детей с сЮА, однако все они не превышали 2-летнего периода [15, 16]. Краткосрочные результаты (18 мес наблюдения) приводимого нами клинического случая ранее были представлены как иллюстрация возможностей нормализации функционального статуса у пациентки с сЮА после развития полиартрита с множественными контрактурами и существенным ограничением самообслуживания [17]. Однако с практической точки зрения представляет большой интерес возможность дальнейшего многолетнего поддержания достигнутого результата с использованием в качестве инструмента коррекции режима дозирования препарата.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка N, возраст 13 лет, впервые была госпитализирована в тяжелом состоянии с жалобами на регулярные подъемы температуры до фебрильных цифр, боли и ограничение функции практически во всех суставах, продолжительную утреннюю скованность, значительное ограничение самообслуживания, слабость, нарушение опороспособности.

**Анамнез болезни.** Дебют заболевания (фебрильная лихорадка, полиартралгии) в возрасте 2 лет 8 мес на фоне острой респираторной инфекции. Диагноз «сЮА» верифицирован через 3 мес от дебюта заболевания в стационаре по месту жительства на основании сочетания фебрильной лихорадки, гепатомегалии, лимфаденопатии, полиартрита с поражением мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных, тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника, высоких значений острофазовых маркеров (СОЭ — 42 мм/ч, лейкоцитоз —  $23 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок (СРБ) — 36,4 мг/л) после исключения инфекционных и онкогематологических заболеваний. Получала нимесулид, метотрексат 7,5 мг/нед. Терапия без эффекта, что послужило основанием для назначения при очередной госпитализации через 9 мес от момента установления диагноза циклоспорина А 50 мг/сут, добавлен метилпреднизолон 3 мг/сут курсом на 3 мес. Выписана с улучшением за счет купирования лихорадки на период приема метилпреднизолона и уменьшения болевого синдрома. В дальнейшем состояние оставалось нестабильным: отмечались эпизоды фебрильной лихорадки, нарушение функции суставов, продолжительная утренняя скованность, варьирующий по степени выраженности болевой синдром. В возрасте 4,5 лет перенесла ветряную оспу в тяжелой форме, после чего отмечено прогрессирование полиартрита: перестала сжимать кисти в кулак, самостоятельно ходить, сохранялась фебрильная лихорадка.

**Анамнез жизни.** Согласно предоставленной медицинской документации и со слов матери, девочка от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды первые, оперативные. При рождении масса тела — 3090 г, рост — 48 см, 7/8 баллов по шкале APGAR. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Привита до дебюта настоящего заболевания в соответствии с национальным календарем. Реакция Манту, диаскин-тест в динамике — отрицательные. Перенесенные заболевания: гемолитическая болезнь новорожденных по АВО, в дальнейшем нечастые острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Травм, операций не было. Наследственность: у матери артрит коленных суставов.

### Физикальная диагностика

Масса тела — 13,3 кг, рост — 102 см. Температура тела на момент госпитализации — 38,0 °С, в первые дни госпитализации сохранялись ежедневные подъемы температуры до фебрильных значений, максимально — 38,5 °С. Кожные покровы бледные, сыпи нет, выражен гипертрихоз. Видимые слизистые оболочки чистые, дистрофия зубов, гиперплазия десен. Генерализованная лимфаденопатия. Легкие, сердце — признаки патологии не обнаружены. Печень увеличена (+3,0 см). Суставной статус: в патологический процесс вовлечены плечевые, локтевые, лучезапястные (рис. 1А), пястнофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные, коленные (см. рис. 1А), голеностопные суставы, предплюсна, 2–5-й проксимальные межфаланговые

**Рис. 1.** Внешний вид кистей и коленных суставов пациентки N  
**Fig. 1.** Patient N hands and knees



*Примечание.* А — до начала терапии; Б — через 9 мес от начала терапии; В — через 60 мес от начала терапии.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2015, 2022.

*Note.* A — before treatment; Б — 9 months after therapy onset; В — 60 months after therapy onset.

Source: Kaleda M.I. et al., 2015, 2022.

суставы обеих стоп (припухлость, боль при движениях, ограничение объема движений), шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные суставы (боль при движениях, ограничение объема движений); сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах под углом 150 градусов, сгибательно-приводящие контрактуры в тазобедренных суставах. Количество активных суставов — 52, суставов с ограничением функции — 51. Отмечались общее снижение мышечного тонуса, гипотрофия кистей, надплечий, бедер. Продолжительность утренней скованности — 2–3 ч.

### Предварительный диагноз

Ювенильный артрит с системным началом с текущими системными проявлениями (лихорадка, лимфаденопатия, гепатомегалия), полиартрит, активность 3, функциональный класс 3.

### Динамика и исходы

После завершения обследования принято решение об отмене циклоспорина А и назначении тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. Начало терапии тоцилизумабом ознаменовалось купированием лихорадки, значительным уменьшением утренней скованности (менее 1 ч) и выраженности болевого синдрома. После 1-й инфузии зарегистрирована нейтропения III степени с восстановлением уровня нейтрофилов на 3-и сут без дополнительной коррекции (см. таблицу). Возникновения других нежелательных явлений не отмечено.

Регулярные инфузии тоцилизумаба продолжены в региональном клиническом центре по месту жительства. Спустя 7 мес терапии констатирована неактивная фаза болезни, в связи с чем интервал между инфузиями увеличен до 3 нед. Повторно госпитализирована в нашу клинику через 9 мес терапии в удовлетворительном состоянии, без системных проявлений заболевания и артритов (рис. 1Б), значительно уменьшился гипертрихоз, за счет пролиферативных изменений сохранялись

ограничения движений в лучезапястных и тазобедренных суставах, не влияющие на самообслуживание. За 9 мес терапии девочка выросла на 7 см, прибавила в массе 2,5 кг. По данным лабораторных исследований: гемоглобин — 114 г/л, лейкоциты —  $5,5 \times 10^9$ /л, СОЭ — 4 мм/ч, высокочувствительный СРБ — 0,15 мг/л. Было принято решение о продолжении терапии тоцилизумабом с постепенным увеличением каждые 3 мес интервала между инфузиями с 2, далее 3 и затем до 4 нед.

При дальнейшем наблюдении в течение 5,5 лет от момента назначения терапии тоцилизумабом обострений заболевания не было. Регулярно отмечались эпизоды нейтропении II–III степени (колебания в диапазоне  $0,87–1,5 \times 10^9$ /л), которая к 30 мес от начала терапии тоцилизумабом приобрела стойкий характер. Вместе с тем снижение количества нейтрофилов не сопровождалось увеличением частоты интеркуррентных инфекций и не требовало коррекции. Тем не менее, в связи с формированием стойкой нейтропении на фоне длительной медикаментозной ремиссии интервал между инфузиями постепенно был увеличен до 6 нед через 4 года от момента начала терапии тоцилизумабом, доза препарата снижена с 10 до 4 мг/кг на инфузию без признаков реактивации заболевания в последующем (рис. 1В). По данным контрольного рентгенологического обследования признаки прогрессирования эрозивного полиартрита не выявлены (рис. 2). Количество нейтрофилов в этот период сохранялось в диапазоне  $1,72–2,75 \times 10^9$ /л.

Принимая во внимание неактивный статус болезни при данной схеме терапии в течение длительного времени, развитие стойкой лейко-/нейтропении, через 5 лет от момента начала терапии тоцилизумабом был отменен метотрексат. Спустя 6 мес после этого развилось обострение заболевания с признаками артрита коленных, голеностопных, лучезапястных суставов, повышением острофазовых маркеров (см. таблицу), что стало основанием для сокращения интервала между инфузиями до

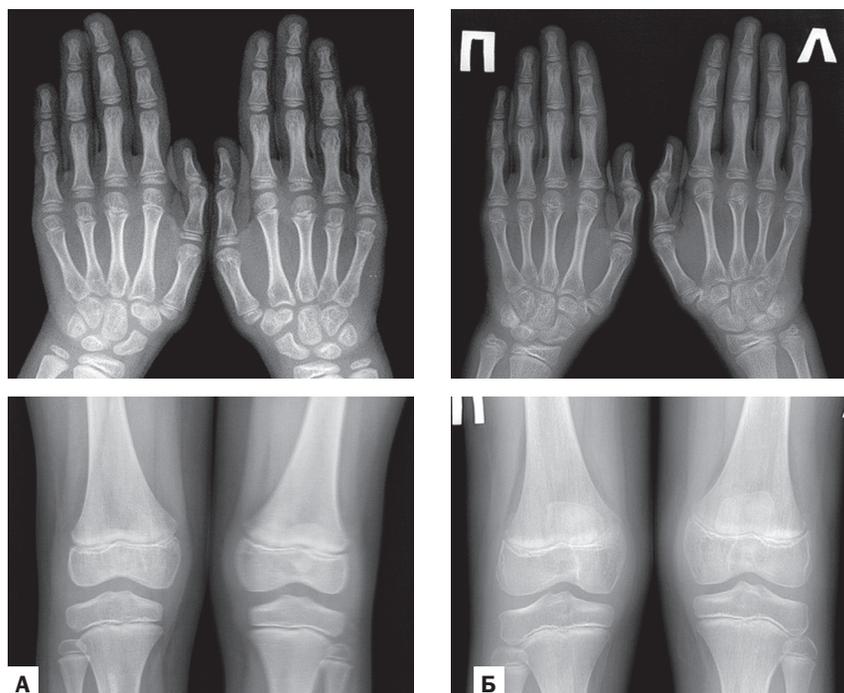
**Таблица.** Динамика основных показателей активности заболевания пациентки N на фоне терапии тоцилизумабом  
**Table.** Dynamics of the major indicators of disease activity in patient N during tocilizumab administration

Показатель	Референсные значения	Исходно*	После 1-й инфузии		6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	68 мес	96 мес
			1-е сут	3-и сут						
Гемоглобин, г/л	120–140	89	82	88	108	118	135	128	122	132
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,0–9,0	10,5	4,4	6,6	6,2	6,3	5,2	5,4	7,5	6,8
Нейтрофилы, абс.	2040–5800	5512	924	1716	1680	1418	1126	1330	4990	3430
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	150–390	711	512	524	356	386	365	270	350	251
СОЭ, мм/ч	2–15	40	32	10	2	2	5	5	28	6
вЧСРБ, мг/л	< 5	104	н/д	82,4	2,5	0,15	0,16	0,2	24,8	0,2
Системные проявления, абс.**	–	3	2	2	0	0	0	0	0	0
Активные суставы, абс.	–	52	44	38	4	0	0	0	6	0
Суставы с ограничением функции, абс.	–	51	50	50	6	4	0	0	6	0

*Примечание.* СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. <\*> — значения показателей до введения тоцилизумаба; н/д — нет данных; <\*> — системные проявления: лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия.

*Note.* ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; hsCRP (вЧСРБ) — high-sensitivity C-reactive protein. <\*> — values before tocilizumab administration; N/A (н/д) — no data available; <\*> — systemic symptoms: fever, hepatomegaly, lymphadenopathy.

**Рис. 2.** Рентгенография кистей и коленных суставов пациентки N  
**Fig. 2.** X-ray study of hands and knees, patient N



*Примечание.* А — длительность заболевания 78 мес, продолжительность терапии тоцилизумабом — 60 мес. Кисти: соотношение костей мелких суставов кистей и лучезапястных суставов не нарушено, суставные поверхности ровные, эрозии не выявляются, суставные щели не сужены, мелкие немногочисленные кистовидные просветления в костях. Коленные суставы: симметричные, соотношение костей, образующих суставы, не нарушено, суставные поверхности ровные, четкие, эрозии отсутствуют; Б — длительность заболевания 94 мес, продолжительность терапии тоцилизумабом — 76 мес. Кисти: повышена рентгенопрозрачность костной ткани в околоуставных областях, ростковые зоны костей открыты, не раздражены, несколько сужены щели лучезапястных суставов и мелких суставов кистей, немногочисленные кистовидные просветления в суставах запястий и в основаниях пястных костей, эрозии не выявляются. Коленные суставы: соотношение суставных поверхностей коленных суставов правильное, суставные поверхности ровные, четкие, суставные щели несколько сужены, ростковые зоны костей не раздражены, эрозии не выявляются.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2022.

*Note.* А — disease duration of 78 months, tocilizumab administration — 60 months. Hands: the relation of hands' small joints and the wrist joints is not violated, joint surfaces are smooth, no erosions are detected, the joint cavities are not narrowed, and there are few small cystic clarifications in the bones. Knees: symmetrical, the relation of bones forming the joints is not violated, joint surfaces are smooth, clear, there are no erosions; Б — disease duration of 94 months, tocilizumab administration — 76 months. Hands: increased X-ray transparency of bone tissue in circumarticular areas, growth plates of bones are open, not irritated, wrist joints and small joints cavities are little bit narrowed, few cystic clarifications in the wrists joints and in metacarpal bones, there are no erosions. Knees: the relation of knee joint surfaces is normal, the joint surfaces are smooth, clear, and the joint cavities are little bit narrowed, growth plates are not irritated, there are no erosions.

Source: Kaleda M.I. et al., 2022.

2 нед с увеличением дозы тоцилизумаба до расчетной по массе тела (8 мг/кг) при госпитализации через 68 мес от начала терапии тоцилизумабом, также возобновлен прием метотрексата в дозе 10 мг/нед. После коррекции терапии в течение месяца был купирован суставной синдром, интервал между инфузиями тоцилизумаба в течение 3 мес увеличен до 4 нед.

При продолжительности терапии в течение 98 мес на протяжении последних 27 мес сохраняется медикаментозная ремиссия. Пациентка продолжает получать терапию метотрексатом в дозе 10 мг/нед и инфузии тоцилизумаба каждые 5 нед из расчета 6 мг/кг на инфузию. В физическом развитии от сверстников не отстает (в возрасте 12,5 лет рост — 157 см, масса тела — 47 кг), полностью социализирована (посещает общеобразовательную школу наравне с другими детьми, нет проблем во взаимоотношениях с окружающими). При регулярном мониторинге гемограммы эпизодов цитопении не зарегистрировано. В настоящее время клинический диагноз: «Ювенильный артрит с системным началом без текущих системных проявлений, полиартрит в анамнезе, медикаментозная ремиссия, функциональный класс 1».

### Прогноз

Принимая во внимание развитие обострения при существенном сокращении объема терапии с последующим быстрым купированием симптомов при возобновлении лечения, можно говорить об относительно благоприятном прогнозе при условии стабильного лекарственного обеспечения и тщательного мониторинга состояния пациентки.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациентки N представлены на рис. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

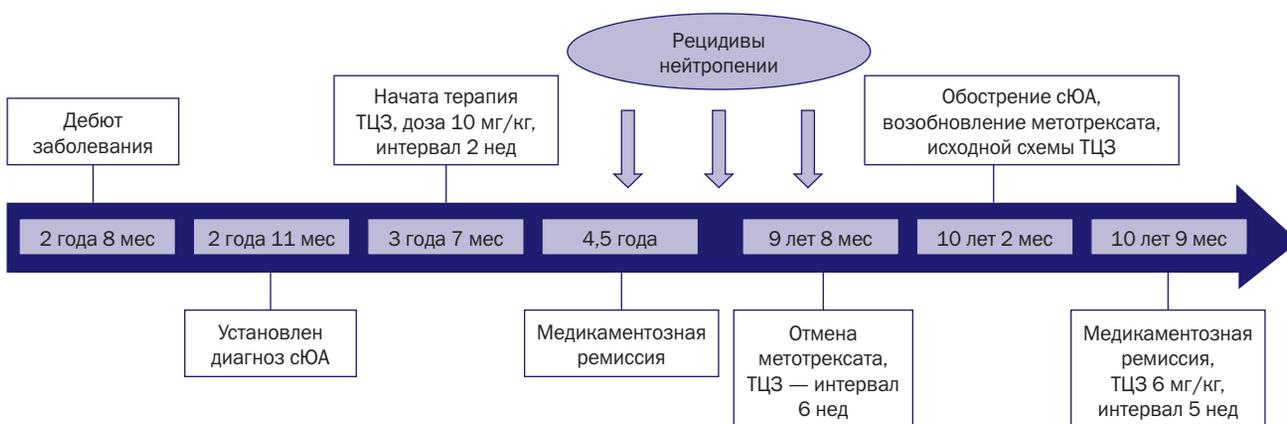
Описываемая нами пациентка заболела в возрасте 2 лет 8 мес, срок от момента появления первых симптомов заболевания до верификации диагноза составил

около 2 мес. По данным Общероссийского регистра пациентов с сЮА Союза педиатров России, почти половина детей заболевают в возрасте 2–5 лет, средняя продолжительность заболевания от дебюта до постановки диагноза составляет  $2,0 \pm 15,5$  мес [18]. Таким образом, у нашей пациентки при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как ранний возраст дебюта и быстрое формирование субтотального полиартрита, диагноз был верифицирован достаточно быстро. Однако традиционная на тот момент терапия, включавшая два синтетических базисных противовоспалительных препарата, не увенчалась успехом, что убедительно демонстрирует оправданность практики более раннего назначения ГИБП у подобных пациентов.

На фоне терапии тоцилизумабом был достигнут клинически выраженный ответ на фоне положительных изменений лабораторных признаков активности болезни (см. таблицу). После 1-й инфузии тоцилизумаба купирована лихорадка, что соответствует данным многочисленных исследований [10–12]. Значительно медленнее развивался положительный эффект в отношении полиартрита, особенно в лучезапястных и тазобедренных суставах. Подобные особенности ответа на терапию иллюстрируют сведения, полученные нами ранее [17]. Через 12 мес терапии у пациентки зафиксирована медикаментозная ремиссия, что типично для таких пациентов (к 12 мес неактивного статуса заболевания удается достичь у 35–100% пациентов с сЮА) [12, 19, 20]. Сроки достижения эффекта терапии напрямую зависят от возраста дебюта болезни, ее активности и длительности, а также особенностей клинической картины [8, 12, 19].

Из нежелательных реакций, возникших у описываемой нами пациентки в результате терапии тоцилизумабом, следует отметить повторные эпизоды нейтропении, что весьма характерно для пациентов, получающих такое лечение [9, 21, 22], и вместе с тем может служить предиктором его высокой эффективности [22–24]. Эпизоды транзиторной нейтропении, по нашим наблюдениям, в подавляющем большинстве случаев разрешались без дополнительной коррекции в течение короткого срока,

**Рис. 3.** Пациентка N: хронология развития болезни и ключевые события  
**Fig. 3.** Patient N: disease progression and key events



*Примечание.* ТЦЗ — тоцилизумаб, сЮА — ювенильный артрит с системным началом.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2022.

Note. TCZ (ТЦЗ) — tocilizumab, SoJA (сЮА) — systemic onset juvenile arthritis.

Source: Kaleda M.I. et al., 2022.

что подтверждает ее относительно доброкачественный характер [22]. За весь период лечения, несмотря на регулярные эпизоды снижения количества нейтрофилов, нами не зафиксировано повышения частоты интеркуррентных инфекций, что также соответствует результатам исследований [14, 23, 24].

В нашем наблюдении пациентка стабильно получала тоцилизумаб более 5 лет в комбинации с метотрексатом с постепенным увеличением интервала между инфузиями и снижением дозы препарата без признаков развития вторичной неэффективности, что подтверждает хорошую выживаемость данной терапии [8, 9, 11]. Однако на этапе устойчивой медикаментозной ремиссии всегда встает вопрос о сокращении объема проводимой терапии. Согласно данным опроса практикующих ревматологов экспертами Северо-Американского ревматологического альянса CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance), 58% респондентов предпочитают начинать коррекцию комбинированной базисной терапии, включающей метотрексат и ГИБП, с отмены метотрексата [25] с последующим увеличением интервала между введением ГИБП и снижением дозы вводимого препарата. Однако на фоне коррекции терапии у нашей пациентки развилось обострение сЮА через 6 мес после отмены метотрексата, потребовавшее возвращения к исходной схеме введения тоцилизумаба каждые 2 нед с повышением дозы до расчетной и возобновления базисной терапии метотрексатом в дозе 10 мг/нед. Подобные ситуации мы наблюдали ранее у пациентов с сЮА при исходно высокой активности полиартрита на 2–4-м году терапии, несмотря на достигнутую ранее медикаментозную ремиссию [11]. Данное наблюдение наглядно демонстрирует возможность эффективного возобновления терапии тоцилизумабом при обострении сЮА в подобных ситуациях, тем более что выбор возможностей ГИБП при этом субтипе ЮИА ограничен.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на тот факт, что наш многолетний опыт применения тоцилизумаба при сЮА свидетельствует о важности соблюдения двухнедельного интервала между инфузиями на начальном этапе терапии у большинства больных до достижения неактивной стадии болезни с последующим постепенным (решение принимается индивидуально) увеличением интервала до 4 нед [26]. До решения вопроса о полной отмене тоцилизумаба, по нашему мнению, целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем течения болезни [26]. Другой возможностью по коррекции терапии является индивидуальный подбор дозы препарата в диапазоне от рекомендованной расчетной (10–12 мг/кг при массе тела менее 30 кг, 8 мг/кг при массе тела более 30 кг каждые 2 нед) до минимальной поддерживающей (4–6 мг/кг с увеличенным интервалом до 5–6 нед), что чаще всего требуется при развитии нейтропении [22]. В случае развития обострения целесообразно сокращение интервала до исходного (2 нед) с перерасчетом дозы препарата по массе тела. Эффективность подобного индивидуального подхода к определению схемы лечения наглядно демонстрирует представленное нами клиническое наблюдение. Возможность коррекции интервалов между инфузиями тоцилизумаба и дозы препарата представляет несомненный плюс данной терапии, так как является эффективным инструментом в реальной клинической практике.

Описанная нами пациентка страдает сЮА более 9 лет, терапия тоцилизумабом была назначена на фоне стойкого полиартрита с выраженными функциональными

нарушениями и множественными контрактурами спустя фактически 2 года от дебюта. Тем не менее, через 6 мес терапии тоцилизумабом был достигнут неактивный статус болезни с полным восстановлением объема движений в пораженных суставах. По данным рентгенологического обследования в динамике отсутствует рентгенологическое прогрессирование, что наглядно подтверждает результаты исследований ряда авторов о том, что тоцилизумаб может сдерживать рентгенологическое прогрессирование у пациентов с сЮА [20, 27].

В настоящее время девочка получает тоцилизумаб 1 раз в 5 нед, у нее длительно отсутствуют клинические и лабораторные признаки активности заболевания. Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники. Возможность уменьшения частоты инфузий и, соответственно, частоты посещения медицинских учреждений в целом, на наш взгляд, безусловно, положительно сказывается на ее социализации. Прогноз у данной пациентки можно считать относительно благоприятным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического наблюдения эффективного длительного применения тоцилизумаба с возможностью обеспечения контроля за активностью заболевания путем коррекции дозы препарата и интервалов между инфузиями. Широкое внедрение в клиническую практику тоцилизумаба существенно улучшает жизненный прогноз у пациентов с сЮА при хорошем профиле безопасности подобного лечения, что наглядно демонстрирует история болезни нашей пациентки.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на анонимное использование медицинских данных. Отдельного согласия родителей пациентки на публикацию фотографий не получали.

## INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written informed voluntary consent on anonymous use of any medical data. Patient's parents did not sign separate consent on publication of photos.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка рукописи выполнена в рамках финансирования фундаментальной научной темы № 1021051302580-4 в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

## FINANCING SOURCE

The manuscript was prepared within the financing of the fundamental scientific topic № 1021051302580-4 in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**И.П. Никишина** — чтение лекций при поддержке фармацевтических компаний Pfizer, Novartis, MSD, Roche, Sobi, P-фарм, получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Pfizer, UCB, El Lilly, Sanofi.

**М.И. Каледа** — чтение лекций при поддержке фармацевтических компаний Pfizer, MSD, Roche.

**Т.Н. Пачкоря** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Irina P. Nikishina** — receiving fees for lecturing from pharmaceutical companies Pfizer, Novartis,

MSD, Roche, Sobi, P-pharm, receiving research grants from pharmaceutical companies Pfizer, UCB, Eli Lilly, Sanofi.

**Maria I. Kaleda** — receiving fees for lecturing from pharmaceutical companies Pfizer, MSD, Roche.

**Tamara N. Pachkoria** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Каледа М.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

**Никишина И.П.**

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

**Пачкория Т.Н.**

<https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Quartier P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches. *J Clin Med*. 2022;11(5):1357. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11051357>
2. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(1):28–34. doi: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0084>
3. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–197. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
4. Erkens R, Esteban Y, Towe C, et al. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2021;47(4):585–606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.06.003>
5. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;70(5):747–754. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134254>
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205099>
7. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>
8. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207818>
9. Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):256. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1462-2>
10. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 26–34. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.617> [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Children with Severe Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: 12-month Follow-up. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(2):26–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.617>]
11. Каледа М.И., Никишина И.П. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 204–213. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213> [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):204–213. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213>]
12. Костик М.М., Исупова Е.А., Чикова И.А. и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита:

- результаты ретроспективного наблюдения // *Современная ревматология*. — 2017. — Т. 11. — № 4. — С. 30–39. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-30-39> [Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):30–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-30-39>]
13. Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. A6: Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(S3):S8–S9. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38417>
  14. Klein A, Klotsche J, Hügler B, et al. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2287–2298. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez577>
  15. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 390–394. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1613> [Alekseeva EI, Valieva SI, Bazarova TM, et al. Clinical Case: Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Pediatriceskaya farmakologiya*. 2016;15(4):390–394. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1613>]
  16. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита // *Доктор.Ру*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 70–72. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72> [Aksenov AV, Ivanovskaya EA. Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Doctor.Ru*. 2021;20(3):70–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-70-72>]
  17. Каледа М.И. *Генно-инженерная биологическая терапия системного варианта ювенильного артрита в клинической практике*: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 184 с. [Kaleda MI. *Genno-inzhenernaya biologicheskaya terapiya sistemnogo varianta yuvenil'nogo artrita v klinicheskoi praktike*. [dissertation]. Moscow; 2015. 184 p. (In Russ).]
  18. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И. и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа общероссийского регистра Союза педиатров России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 661–673. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1474> [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(6):661–673. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1474>]
  19. Nada DW, Moghazy A, Allam AE, et al. Short-Term Outcomes and Predictors of Effectiveness of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:665028. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.665028>
  20. Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с систем-

ным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 560–564. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1669> [Shingarova MS, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):560–564. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1669>]

21. De Benedetti F, Rubio-Perez N, Salazar CD, et al. A45: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(S3):S67–S68. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38461>

22. Каледа М.И., Никишина И.П., Шаповаленко А.Н. и др. Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 6. — С. 662–667. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-662-667> [Kaleda MI, Nikishina IP, Shapovalenko AN, et al. The phenomenon of neutropenia during tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):662–667 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-662-667>]

23. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4 doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-4>

24. Yan X, Tang W, Zhang Z, et al. Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Response Differs by Disease Duration at Medication Initiation and by Phenotype of Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:735846. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.735846>

25. Sheno S, Nanda K, Schuler GS, et al. Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0342-5>

26. Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М. Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования // *Научно-практическая ревматология*. — 2019. — Т. 57. — № 2. — С. 229–234. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-229-234> [Kaleda MI, Nikishina IP, Kostareva OM. Optimization of systemic juvenile arthritis treatment regimens with correction of tocilizumab intravenous administration according to data of observational retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):229–234 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-229-234>]

27. Malattia C, Ruperto N, Pederzoli S, et al. Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02303-y>

## РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

### Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

**Авторы:** А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.  
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.

