

М.И. Каледа, И.П. Никишина

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

Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, врач-ревматолог детского ревматологического отделения НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (499) 614-44-64, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 02.03.2015 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Внедрение в практику педиатров-ревматологов тоцилизумаба — препарата, блокирующего интерлейкин 6 — стало важным достижением в терапии системного варианта ювенильного артрита (сЮА). **Цель исследования:** выявить факторы, связанные с уровнем терапевтического ответа и безопасностью применения тоцилизумаба у детей с сЮА. **Методы:** обследованы дети с сЮА ($n = 49$), получавшие тоцилизумаб в период с ноября 2009 по июнь 2014 г. Эффективность терапии оценивали по критериям $ACR_{педи}$. **Результаты:** первоначальный положительный ответ на терапию тоцилизумабом зарегистрирован у 100% пациентов. По итогам пятилетнего наблюдения терапию препаратом продолжают 38 пациентов с ответом более 50% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов. Устойчивое улучшение позволило снизить дозу глюкокортикоидов у всех пациентов, отменить — у 11%, отменить нестероидные противовоспалительные препараты у 14% пациентов. На момент завершения исследования 10 пациентов имели статус неактивной болезни. Более низкий ответ на терапию зафиксирован при дебюте заболевания в возрасте до 3 лет, у пациентов с большей продолжительностью заболевания, при нарушении сроков введения и дозирования тоцилизумаба, при несвоевременной коррекции сопутствующей терапии. Не выявлено различий в ответе на терапию в зависимости от предшествующего применения генно-инженерных биологических препаратов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропении и инфекции. Причинами отмены тоцилизумаба стали серьезные неблагоприятные реакции ($n = 6$), отсутствие продолжения терапии в региональных центрах по месту жительства по организационным причинам ($n = 5$). **Заключение:** при наличии факторов неблагоприятного прогноза (дебют в возрасте до 3 лет, раннее формирование полиартрита, полисерозит) необходимо назначение тоцилизумаба на более ранних сроках сЮА. Нарушение сроков введения препарата и несвоевременная коррекция сопутствующей терапии снижают эффективность препарата.

Ключевые слова: дети, системный вариант ювенильного артрита, тоцилизумаб, лечение, факторы риска.

(Для цитирования: Каледа М. И., Никишина И. П. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 236–245. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292)

M.I. Kaleda, I.P. Nikishina

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

Tocilizumab in the Treatment of Children with Systemic Juvenile Arthritis: Analysis of Factors Influencing the Therapy Efficiency in the Long Term

Background: The introduction of tocilizumab — a drug that blocks interleukin 6 — into the practice of pediatric rheumatologists is an important achievement in the treatment of systemic juvenile arthritis (SJA). **Objective:** Our aim was to identify factors associated with the level of treatment response and safety of tocilizumab in the treatment of children with SJA. **Methods:** We examined children with SJA ($n = 49$) who received tocilizumab from November 2009 to June 2014. The therapy efficiency was evaluated according to the ACR_{pedi} criteria. **Results:** The initial positive response to the tocilizumab therapy was found in 100% of patients. At the end of the five-year monitoring period, 38 patients were still treated with tocilizumab with the response of more than 50% according to the pediatric criteria of the American College of Rheumatology. Steady improvement reduced the dose of corticosteroids in all patients. The dose of corticosteroids was cancelled in 11% of patients and non-steroidal anti-inflammatory drugs were cancelled in 14% of patients. At the end of the study, 10 patients had an inactive disease status. The lower response to the treatment was recorded at the onset of the disease in children at the age of 3 and below and in patients with longer duration of disease due to the violation of the tocilizumab administration and dosing terms and late correction of the concomitant therapy. There were no differences in response to the therapy depending on the previous use of genetically engineered biological agents. The most common adverse effects were neutropenia and infections. The reasons for the withdrawal of tocilizumab were serious adverse responses ($n = 6$) and termination of the therapy in regional centers at the place of residence for organizational reasons ($n = 5$). **Conclusion:** If there are unfavorable prognosis factors (onset at the age of 3, formation of early polyarthritis, and polyserositis), tocilizumab should be appointed at earlier dates. Violation of the terms for the drug administration and late correction of the concomitant therapy reduce the efficiency of the drug.

Key words: children, systemic juvenile arthritis, tocilizumab, treatment, risk factors.

(For citation: Kaleda M. I., Nikishina I. P. Tocilizumab in the Treatment of Children with Systemic Juvenile Arthritis: Analysis of Factors Influencing the Therapy Efficiency in the Long Term. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 236–245. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292)

ОБОСНОВАНИЕ

До недавнего времени в связи с отсутствием четких представлений о причинах развития системного варианта ювенильного артрита (сЮА) выбор терапевтической тактики базировался на подходе к лечению, общепринятому для всей группы артритов, развивающихся в детском возрасте. Однако формально (согласно классификации), являясь составной частью ювенильных артритов, сЮА принципиально отличается как клинической картиной и иммунологическими нарушениями, так и особенностями терапевтического ответа на традиционную противоревматическую терапию [1, 2]. Течение заболевания характеризуется высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, задержкой физического и полового развития, инвалидизацией, относительно высокой частотой случаев летального исхода; имеет значимые социально-экономические и психологические последствия для членов семей больных сЮА [1, 2].

Результаты современных исследований сЮА, показавшие важную роль в патогенезе заболевания интерлейкина (ИЛ) 6 [3], привели к существенным изменениям в стратегии лечения пациентов с тяжелым течением сЮА. Опубликованные в настоящее время данные исследований эффективности и безопасности применения блокатора ИЛ 6 тоцилизумаба доказали его бесспорное первенство в терапии сЮА [4–6].

Детским отделением НИИР им. В. А. Насоновой накоплен пятилетний опыт применения тоцилизумаба при сЮА, свидетельствующий о его высокой эффективности. Вместе с тем индивидуальные особенности ответа на лечение тоцилизумабом, выявленные в процессе применения препарата в клинической практике, неблагоприятные реакции, аспекты коррекции сопутствующей терапии, требуют дальнейшего изучения и осмысления.

Целью исследования было изучение долгосрочных результатов применения тоцилизумаба при сЮА, определение факторов, потенциально способных влиять на уровень терапевтического ответа, для совершенствования практических рекомендаций по контролю над заболеванием и мониторингу безопасности лечения тоцилизумабом больных сЮА.

МЕТОДЫ

План исследования

Проведено открытое проспективное исследование с последовательным включением пациентов.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с диагнозом сЮА, госпитализированных в детское отделение НИИР им. В. А. Насоновой и получавших в составе комплексной терапии тоцилизумаб. Диагноз сЮА верифицирован в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [7].

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с ноября 2009 по июнь 2014 г.

Методы исследования

Системные проявления заболевания оценивали путем подсчета их общего числа у каждого больного. Учитывали наличие лихорадки $> 38^{\circ}\text{C}$, сыпи, лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии, серозитов, кардита, поражения легких. Для оценки суставного статуса

осуществляли подсчет числа активных суставов и числа суставов с ограничением функции. Общая оценка активности заболевания врачом проводилась по визуальной аналоговой 100-мм шкале (ВАШ). Рентгенологическую стадию и функциональный класс устанавливали в соответствии с критериями Штейнброекера [8]. Оценку эффективности терапии выполняли на основании педиатрических критериев улучшения Американской коллегии ревматологов, АКР_{педи} (American College of Rheumatology Pediatric Criteria, ACR_{педи}) [9], которые включают в себя следующие показатели:

- число активных суставов;
- число суставов с ограничением функции;
- оценка активности заболевания врачом по ВАШ;
- оценка родителями общего состояния здоровья пациента по ВАШ;
- функциональная способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire).

Показатели АКР_{педи} 30, 50, 70, 90 означают как минимум 30, 50, 70, 90% улучшение не менее 3 из 6 вышеуказанных критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением. Для определения статуса «неактивное заболевание» и «ремиссия» использовали критерии, предложенные С. А. Wallace и соавт. [10].

Статистический анализ

Анализ данных проводили с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение значений количественных переменных выполнено с помощью *U*-теста по методу Манна–Уитни (при сравнении двух независимых групп), критерия Вилкоксона (при сравнении значений связанных выборок), критерия Краскела–Уоллиса (при сравнении значений трех и более независимых выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 49 больных с сЮА в возрасте от 2 до 18 лет, из них 57% девочек. Почти половина пациентов — 24 (49%) — заболели в возрасте до 3 лет. В 35 (71%) случаях возраст начала терапии тоцилизумабом составил более 6 лет. У 22 (45%) больных на момент начала терапии тоцилизумабом продолжительность заболевания не превышала 3 лет. У 41 (84%) пациента были системные проявления заболевания перед первой инфузией тоцилизумаба, в т.ч. у 18% — висцериты; средний системный счет был равен 3, варьируя от 1 до 6. У 2 (4%) пациентов терапия тоцилизумабом была начата после достижения положительной динамики симптомов синдрома активации макрофагов на фоне применения глюкокортикоидов и внутривенного иммуноглобулина.

У 48 (98%) пациентов артрит зафиксирован на момент начала терапии тоцилизумабом: у 22 (45%) — олигоартрит, у 26 (53%) — полиартрит. Медиана числа активных суставов на момент начала терапии составила 12 (5; 25), числа суставов с ограничением функции — 12 (4; 30).

У 32 (65%) больных была установлена III степень активности, у остальных — II. У 34 (69%) пациентов диагностирована I или II рентгенологическая стадия болезни, у 2 (4%) на момент начала терапии сформировались тяже-

лые деструктивные изменения тазобедренных и мелких суставов кистей, соответствующие IV рентгенологической стадии. У 2 (4%) пациентов определен 1-й функциональный класс болезни, у 30 (61%) — 2-й, у 17 (35%) — 3-й.

Лечение

До начала лечения тоцилизумабом все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды — 37 (76%), базисные противовоспалительные препараты — 48 (98%) человек, из них 13 имели опыт применения только 1, 27 — 2, 6 — 3, 2 — 4 препаратов. Из числа базисных препаратов 47 (96%) больных получали метотрексат, 31 (63%) — циклоспорин А, 7 (14%) — сульфасалазин, 4 (8%) — лефлуномид, 3 (6%) — циклофосфан, 3 (6%) — аминохинолиновые препараты, 1 (2%) — мопетила микофенолат.

На момент начала терапии тоцилизумабом 45 (92%) пациентов получали метотрексат в средней дозе 14,75 мг/м² поверхности тела в нед, 1 (2%) — комбинированную терапию метотрексатом и циклоспорином А, 1 (2%) пациенту метотрексат был назначен одновременно с тоцилизумабом, 1 (2%) принимал лефлуномид. НПВП на момент начала терапии получали 45 (92%) пациентов, пероральную терапию глюкокортикоидами — 37 (76%) больных в средней дозе 0,46 мг/кг массы тела в сут, из них 8 (16%) получали более 0,5 мг/кг в сут, 2 (4%) — 1,0 мг/кг в сут. Таким образом, у всех пациентов к моменту назначения тоцилизумаба оказались исчерпаны возможности по купированию сЮА с помощью стандартной противоревматической терапии.

В анамнезе применение генно-инженерных биологических препаратов отмечено у 18 (37%) пациентов: суммарное число назначений составило 23 (инфликсимаб — 10, адалимумаб — 3, этанерцепт — 5, абатацепт — 2, ритуксимаб — 3); 13 (26,5%) больных получали ранее по 1 препарату этого класса, 5 (10%) — по 2 препарата. Причиной отмены ранее назначенных генно-инженерных биологических препаратов стали первичная/вторичная неэффективность (72%), инфузионные реакции на инфликсимаб (17%), развитие септического состояния при применении ритуксимаба (11%).

Основные результаты исследования

Применение тоцилизумаба продемонстрировало быстрый положительный эффект у всех больных. Уже после первой инфузии лихорадка была купирована у 35 из 36 (97%) пациентов, через 1 мес существенно уменьшилось число системных проявлений, и были купированы висцериты. Число пациентов, имевших сыпь, уменьшилось с 49 до 10%. В дальнейшем из системных проявлений чаще всего сохранялись гепатомегалия, лимфаденопатия и сыпь (рис. 1).

Через 1 мес от начала терапии отсутствие признаков активного артрита было зафиксировано у 6 (14%) больных, медиана числа активных суставов составила 8 (2; 15), числа суставов с ограничением функции — 10,5 (4; 19); через 6 мес — 15 (36%), 2 (0; 6) и 5 (2; 12); к 12 мес терапии — 18 (46%), 0,5 (0; 2,5) и 2 (0,5; 7); к 24 мес — 18 (75%), 0 (0; 1) и 2 (1,5; 7,5), соответственно (рис. 2).

Быстрее всего на фоне лечения тоцилизумабом купировался артрит мелких суставов кистей и стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов. Медленнее достигался ответ при поражении лучезапястных, межзапястных, тазобедренных суставов и шейного отдела позвоночника. Наиболее торпидный характер болезни с медленным нарастанием положительной динамики отмечен у пациентов с синовиальными кистами ($n = 12$). У 4 (33%) из них терапия прекращена в первые 3 мес в связи с инфузионными реакциями, из оставшихся 8 (66%) только у 3 (25%) сформировалась ремиссия к 12-му мес терапии. При наличии межмышечных синовиальных кист отсутствовала лабораторная активность заболевания, и в большинстве случаев существенно не страдала функция суставов, а также не было болевого компонента.

За период наблюдения отмечена положительная динамика функционального статуса пациентов. На момент начала терапии 2 (4%) пациента имели I, 30 (61%) — II, 17 (35%) — III функциональный класс по Штейнбрökerу; через 12 мес ($n = 39$) — 18 (46%), 12 (31%) и 9 (23%) функциональный класс; через 24 мес ($n = 24$) — 18 (75%), 4 (17%) и 2 (8%); через 36 мес ($n = 13$) — 6 (46%), 5 (39%) и 2 (15%), соответственно.

Рис. 1. Динамика системных проявлений сЮА на фоне терапии тоцилизумабом

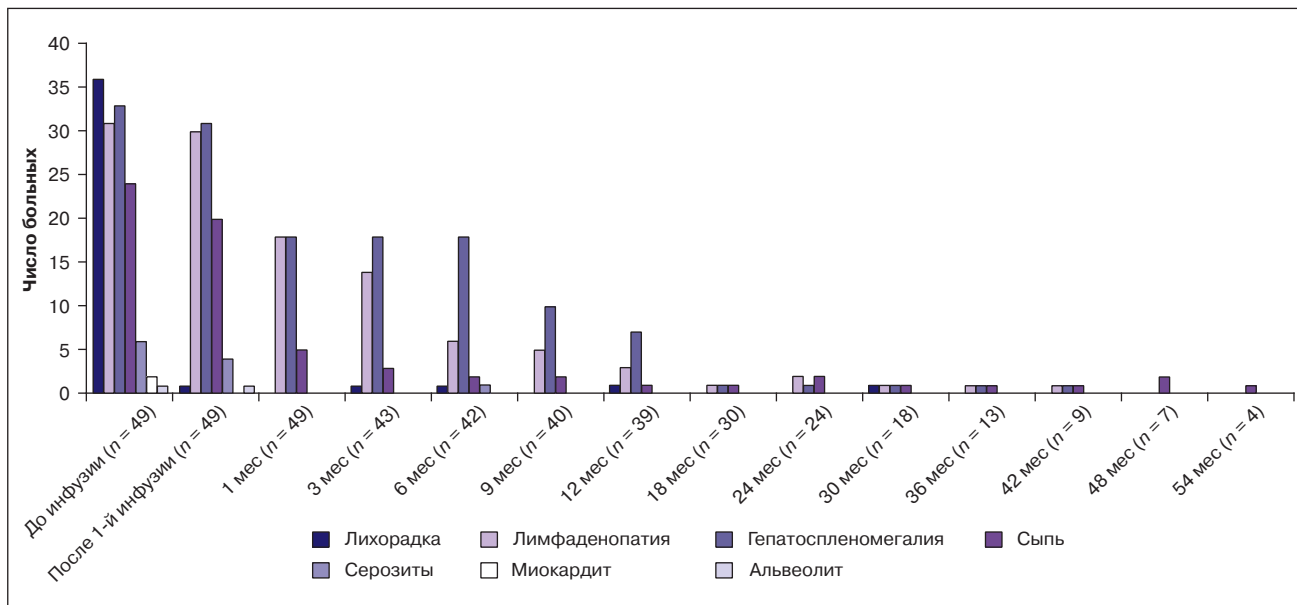
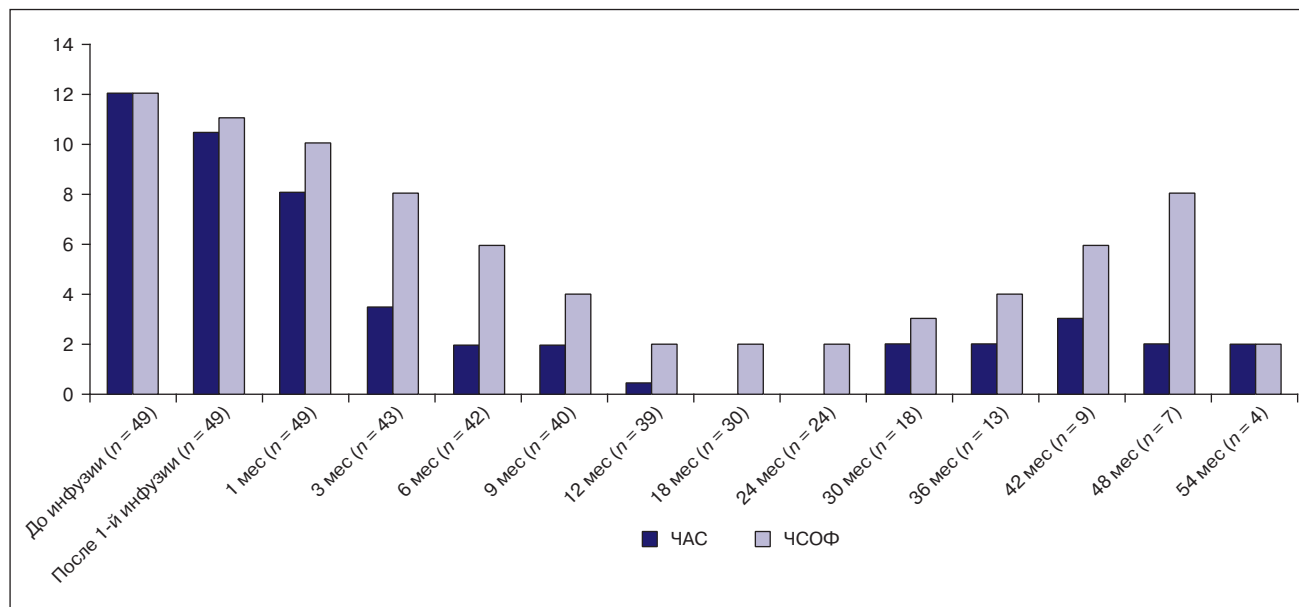
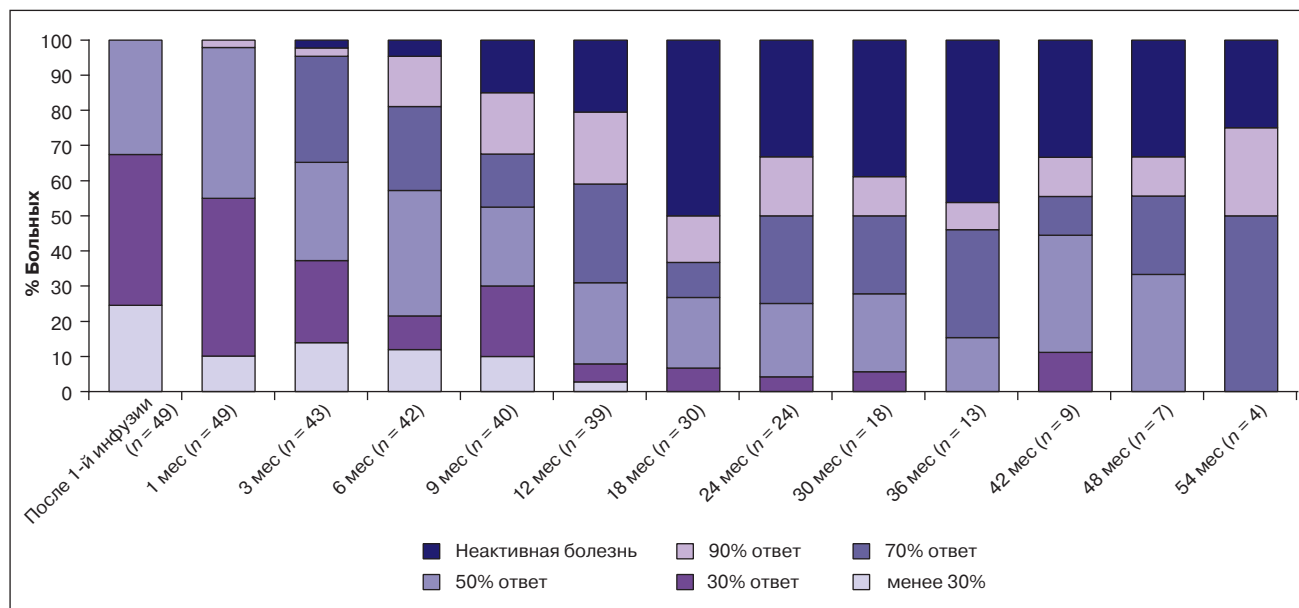


Рис. 2. Динамика суставного статуса на фоне лечения тоцилизумабом



Примечание. ЧАС — число активных суставов, ЧСОФ — число суставов с ограничением функции.

Рис. 3. Эффективность терапии согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи})



Динамика 30, 50, 70, 90% улучшения по критериям АКР_{педи} представлена на рис. 3. К 12-му мес лечения стадия неактивной болезни зафиксирована у 8 (21%) больных. После июня 2014 г. терапию тоцилизумабом продолжили 38 пациентов с 30, 50, 70 и 90% улучшением по критериям АКР_{педи}, соответственно, в 100, 97, 74 и 45% случаев. В стадии неактивной болезни находятся 10 (26%) пациентов, из них у 8 (21%) зарегистрирована медикаментозная ремиссия. Медиана периода достижения неактивной фазы болезни составила 10 (1; 18) мес.

Предикторы ответа на лечение

Один из факторов, влияющих на полноценность ответа на терапию, по нашим наблюдениям, — это сроки

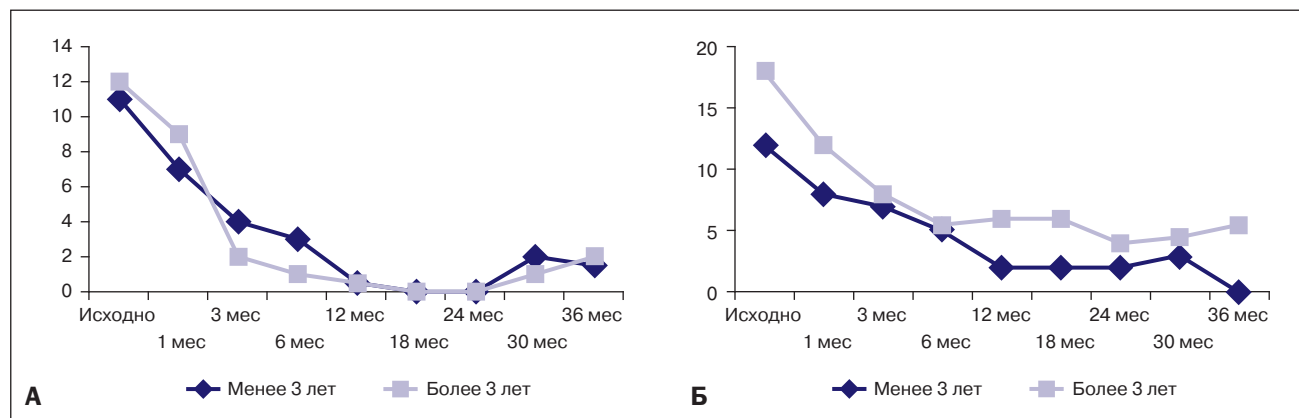
назначения тоцилизумаба. Среди обследуемых средние сроки развития артрита составили 2 мес от дебюта заболевания, сроки направления в Федеральный центр для назначения биологического препарата после ноября 2012 г., когда тоцилизумаб уже был зарегистрирован в Российской Федерации по показанию сЮА, составили 32 (15; 82) мес от дебюта болезни.

Анализ влияния продолжительности заболевания на эффективность терапии показал, что при сопоставимой динамике числа активных суставов начиная с 24-го мес терапии у отдельных пациентов с разной длительностью сЮА отмечались эпизоды реактивации артрита (табл. 1). Сохранялось большее ограничение функции суставов в группе длительно болеющих детей (рис. 4 А, Б) с тен-

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент начала лечения тоцилизумабом в зависимости от длительности сЮА

| Показатель | 1-я группа (n = 23) | 2-я группа (n = 26) | p |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Возраст дебюта, мес | 43 (21; 75) | 38 (18; 68) | 0,395 |
| Длительность сЮА, мес | 12 (9; 25) | 82 (54; 137) | 0,001 |
| СРБ, мг/л | 93,7 (38,2; 135,5) | 136,0 (64,4; 171,5) | 0,123 |
| Системный счет | 3,4 (2,0; 5,0) | 2,6 (1,0; 3,5) | 0,012 |
| ЧАС | 11 (4; 18) | 12 (5; 25) | 0,237 |
| ЧСОФ | 12 (4; 18,5) | 18 (6; 26) | 0,054 |

Примечание. 1-я группа — длительность заболевания до 3 лет (включительно), 2-я группа — более 3 лет. Здесь и в табл. 2–4: СРБ — С-реактивный белок, ЧАС — число активных суставов, ЧСОФ — число суставов с ограничением функции.

Рис. 4. Динамика суставного статуса на фоне лечения тоцилизумабом в зависимости от длительности заболевания

Примечание. А — динамика числа активных суставов, Б — числа суставов с ограничением функции. Представлены медианные значения показателей.

Таблица 2. Характеристика пациентов на момент начала терапии тоцилизумабом в зависимости от возраста дебюта сЮА

| Показатель | 1-я группа (n = 24) | 2-я группа (n = 25) | p |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Возраст дебюта, мес | 23 (15; 31) | 62,5 (46; 110) | 0,001 |
| Длительность сЮА, мес | 59 (13; 114) | 42,5 (12; 107) | 0,058 |
| СРБ, мг/л | 99,6 (70,1; 162,0) | 96,4 (36,7; 158,0) | 0,346 |
| Системный счет | 2,9 (1,5; 5,0) | 3,1 (1,0; 4,6) | 0,462 |
| ЧАС | 15,5 (9; 25) | 6 (3; 21) | 0,031 |
| ЧСОФ | 20 (9; 30) | 6 (3; 18) | 0,007 |

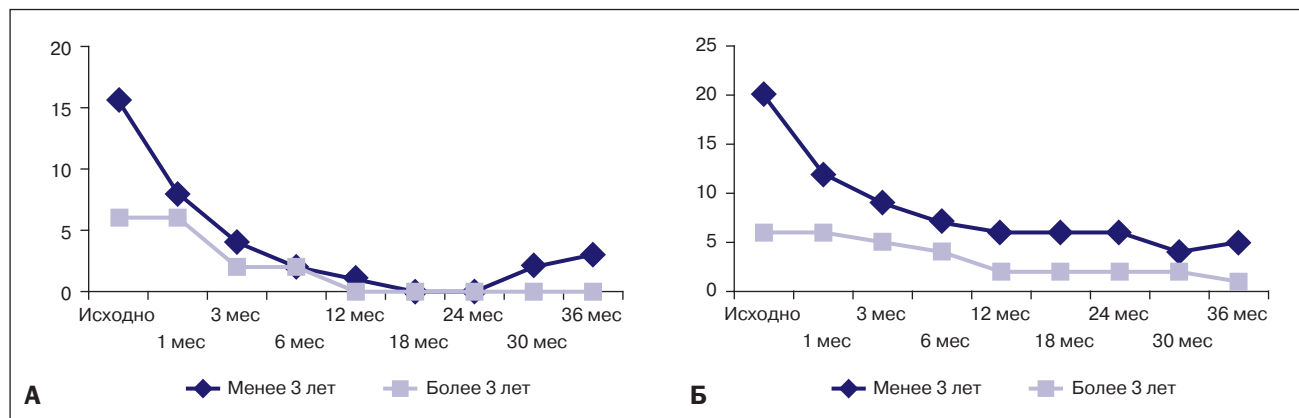
Примечание. 1-я группа — дебют заболевания до 3 лет (включительно); 2-я группа — старше 3 лет.

денцией к некоторому нарастанию с 24-го мес терапии ($p = 0,043$). В основном это определялось прогрессированием деструкции в тазобедренных и лучезапястных суставах, уже имевшейся на момент начала терапии тоцилизумабом.

Принимая во внимание возрастные особенности формирования иммунной и эндокринной системы у детей, нами было проведено сравнение эффективности тоцилизумаба в зависимости от возраста дебюта сЮА (табл. 2). При оценке скорости развития терапевтического ответа выявлены более медленные темпы положительной динамики по суставному статусу у рано заболевших детей (рис. 5 А, Б) со статистически значимой разницей по динамике числа суставов с ограничением функции ($p = 0,036$) при сопоставимой динамике значений лабораторных показателей. Купирование системных проявлений забо-

левания в обеих группах происходило одинаково быстро. Вместе с тем в группе рано заболевших были зафиксированы рецидивы сыпи.

Согласно полученным данным, скорость ответа на терапию тоцилизумабом не была равнозначной при исходно различном системном счете: 9 (18%) пациентов на момент начала терапии тоцилизумабом имели 5–6 системных признаков, 16 (33%) — 3–4 системных признака, 16 (33%) — 1–2 системных признака, 8 (16%) — не имели системных проявлений (табл. 3). Группы не имели статистически значимых различий по проанализированным параметрам. При сопоставлении динамики суставного статуса выявлено, что ответ по артриту развивался медленнее в группе детей с максимальным числом системных проявлений, в т.ч. с вис-

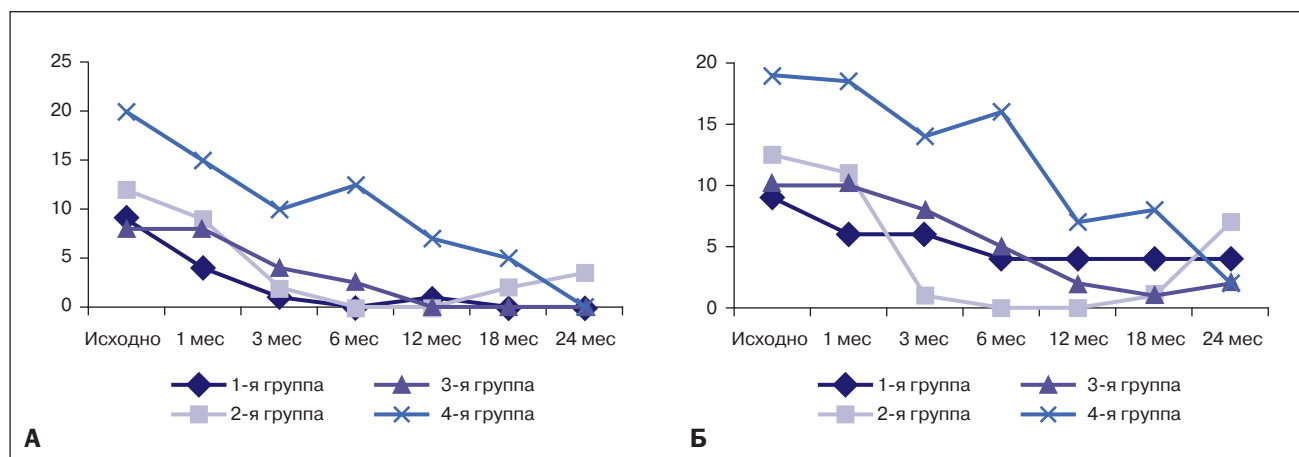
Рис. 5. Динамика суставного статуса в зависимости от возраста дебюта

Примечание. А — динамика числа активных суставов, Б — динамика числа суставов с ограничением функции. Представлены медианные значения показателей.

Таблица 3. Характеристика пациентов на момент начала терапии тоцилизумабом в зависимости от числа системных проявлений

| Показатель | 1-я группа (n = 9) | 2-я группа (n = 16) | 3-я группа (n = 16) | 4-я группа (n = 8) |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| Возраст дебюта, мес | 49 (31; 71) | 25,5 (20; 60) | 53 (31; 105) | 38 (30; 53) |
| Длительность сЮА, мес | 41,5 (12; 81) | 32,5 (10,5; 77) | 44 (13; 107) | 65 (34; 120) |
| СРБ, мг/л | 100,6 (39,8; 174,4) | 120,0 (79,25; 168,5) | 113,5 (95,1; 155,0) | 70,1 (50,4; 149,8) |
| Системный счет | 5,5 | 3,6 | 1,8 | 0 |
| ЧАС | 20,5 (6; 30) | 8,5 (4,5; 24) | 12 (3; 17) | 9 (4; 18) |
| ЧСОФ | 19 (7; 31) | 10 (5; 25,5) | 12,5 (3; 20) | 9 (4; 22) |

Примечание. Здесь и на рис. 6: 1-я, 2-я и 3-я группа — системный счет 5–6, 3–4, 1–2, соответственно, 4-я группа — пациенты без системных проявлений болезни.

Рис. 6. Динамика суставного статуса при разной степени выраженности системных проявлений на момент начала терапии тоцилизумабом

Примечание. А — динамика числа активных суставов, Б — динамика числа суставов с ограничением функции. Представлены медианные значения показателей.

церитами на момент начала терапии (при межгрупповом сравнении $p = 0,002$ на 3, 6 и 9-й мес), с купированием активности в среднем к 24-му мес лечения. При этом уже через 1 мес после начала терапии у всех пациентов отсутствовали висцериты; лимфаденопатия и гепатоспленомегалия сохранялись у 18 (37%) пациентов, сыпь — у 5 (10%) больных (рис. 6, А, Б).

Нами проведен сравнительный анализ динамики основных показателей активности сЮА в зависимости от соблюдения режима терапии тоцилизумабом (табл. 4). Интервал между инфузиями превышал 4 нед у 15 (31%) пациентов в связи с отсутствием лекарственного обеспечения по месту жительства, медиана 6 нед (5; 12).

Таблица 4. Характеристика пациентов на момент начала лечения тоцилизумабом в группах со стабильным и увеличенным интервалом между инфузиями

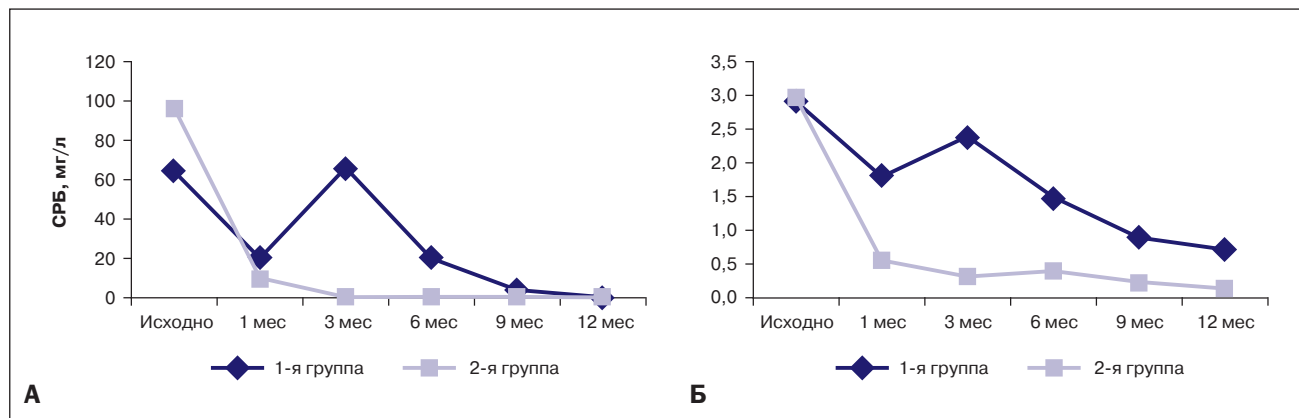
| Показатель | 1-я группа (n = 15) | 2-я группа (n = 34) | p |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Возраст дебюта, мес | 57,5 (44; 81) | 31 (18; 106) | 0,112 |
| Длительность сЮА, мес | 78 (10; 107) | 42 (15; 114) | 0,548 |
| СРБ, мг/л | 64,1 (36,7; 158,0) | 103,0 (70,0; 162,0) | 0,335 |
| Системный счет | 2,8 (1,0; 4,5) | 3,1 (1,5; 4,8) | 0,522 |
| ЧАС | 6 (4; 22) | 13 (4; 20) | 0,724 |
| ЧСОФ | 6 (4; 25) | 13 (6; 25) | 0,653 |

Примечание. 1-я группа — пациенты с нарушением сроков введения препарата на первом году терапии, 2-я группа — пациенты со стабильным интервалом введения.

Таблица 5. Частота и причины обострений сЮА

| Показатель | 1-й год | 2-й год | 3-й год | 4-й год | 5-й год |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Нарушение сроков введения препарата | 15 | 2 | 3 | 1 | - |
| Нарушение методики выполнения инфузии | 1 | 2 | - | - | - |
| Уменьшение расчетной дозы при увеличении массы тела | - | - | 2 | - | - |
| Инфекционные заболевания | 3 | 1 | 4 | - | 1 |
| Уменьшение дозы глюкокортикоидов | 1 | 2 | 4 | 1 | - |
| Отмена базисной терапии | - | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Оперативные вмешательства | - | 1 | - | 1 | - |
| Всего: | 20 | 9 | 14 | 4 | 2 |

Рис. 7. Динамика концентрации С-реактивного белка и системного счета в зависимости от соблюдения интервала между инфузиями тоцилизумаба



Примечание. А — изменение концентрации С-реактивного белка на фоне терапии, Б — динамика значений системного счета на фоне терапии. 1-я группа — пациенты с нарушением сроков введения препарата на первом году терапии, 2-я группа — пациенты со стабильным интервалом введения. Представлены медианные значения показателей.

При анализе частоты обострений на фоне терапии тоцилизумабом именно превышение интервала между инфузиями чаще всего провоцировало обострение сЮА в течение первого года терапии (табл. 5). При нарушении сроков введения препарата установлено достоверное повышение концентрации СРБ с максимумом на 3 мес терапии ($p = 0,024$) и обострение системных проявлений сЮА ($p = 0,007$) (рис. 7 А, Б). Статистически значимой разницы по числу активных суставов и числу суставов с ограничением функции между группами получено не было (на 3-м мес лечения для числа активных

суставов $p = 0,652$, для числа суставов с ограничением функции — $p = 0,372$).

В ряде случаев активность сЮА после перерыва в терапии существенно превышала исходные данные: в 2 (4%) случаях отмечено развитие синдрома активации макрофагов при превышении интервала инфузий более 5 нед. Среди других частых причин обострений можно выделить не вполне оправданную коррекцию сопутствующей терапии (26% обострений): необоснованная отмена метотрексата (13% пациентов, исходно имевших полиартрит), отмена низкой дозы глюкокортикоидов при

сохранении эпизодов сыпи без иных признаков активности сЮА (21% пациентов). Отмечено увеличение числа обострений на 24–36-й мес терапии.

Нежелательные явления

Неблагоприятные реакции в течение всего периода наблюдения были зарегистрированы у 37 (77,5%) пациентов. Большинство таких реакций было легкой и средней степени тяжести. Чаще всего фиксировали развитие инфекций и нейтропении. Инфекции диагностировали у 31 (63%) больного. У 29 (59%) из них зарегистрировано 52 эпизода острого респираторного заболевания. В 1 (2%) случае отит и в 1 (2%) — пневмония протекали асимптомно, без повышения острофазовых показателей. Нейтропения диагностирована у 22 (45%) человек. Всего за период наблюдения зарегистрировано 60 эпизодов нейтропении, из них 24 (40%) — I, 26 (43%) — II, 10 (17%) — III степени. 34 (56%) эпизода максимального снижения уровня нейтрофилов зарегистрированы в 1-е сут после инфузии, 26 — на 3-и сут лечения. Нейтропении регистрировали только у пациентов, которые имели ответ на терапию, превышающий 50% по критериям АКР_{педи}. Среди серьезных нежелательных явлений зарегистрированы синдром активации макрофагов ($n = 5$, связь с применяемым препаратом не установлена), инфузионные реакции ($n = 6$), тяжелые инфекции — ветряная оспа ($n = 2$), туберкулез ($n = 1$), остеомиелит ($n = 1$). Кумулятивная доля пациентов, у которых терапия тоцилизумабом была продолжена через 36 мес с момента ее начала, оставалась на уровне 70%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение тоцилизумаба оказало положительный результат на течение сЮА у всех пациентов. Следует отметить, что на момент начала терапии 41 (84%) пациент имел системные проявления болезни, 48 (98%) — артрит, поэтому эффективность терапии согласуется с данными литературы о важной роли блокады ИЛ 6 на протяжении длительного периода болезни [11].

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждаются и результатами исследований других авторов. Так, наиболее значительный материал по эффективности и безопасности применения тоцилизумаба при сЮА был получен в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TENDER [6, 12], а в Российской Федерации — в исследовании, выполненном в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Е. И. Алексеевой и соавт. (табл. 6) [13, 14].

В представленных исследованиях дети были сопоставимы по возрасту начала терапии, однако продолжи-

тельность заболевания у пациентов НЦЗД была меньше. К концу 3-го мес терапии 86% пациентов из НИИ ревматологии достигли 30% улучшения по критериям АКР_{педи}, что сопоставимо с результатами исследования TENDER при лучшем результате среди пациентов НЦЗД. К концу 1-го года 30% улучшение отмечалось в 97, 88, 100% случаев в нашем исследовании, исследовании TENDER и среди пациентов НЦЗД, соответственно. В то же время 70 и 90% ответ по АКР_{педи} в нашей группе наблюдался реже (69 и 41%), чем в TENDER (80 и 59%) и среди пациентов НЦЗД (95 и 75%). Различия могут быть обусловлены большей активностью артрита, нестабильностью интервала между инфузиями тоцилизумаба на 1-м году терапии и, соответственно, реактивацией заболевания у 31% наших больных, а также более медленным ответом на терапию у пациентов, исходно имевших полисерозит и большее число активных суставов. Сопоставление результатов лечения позволяет предположить зависимость эффекта терапии от длительности болезни, возраста дебюта и степени клинической активности, что, однако, не нашло статистического подтверждения, возможно, в связи со значительной неоднородностью популяции пациентов с сЮА в целом.

При оценке эффективности применения тоцилизумаба показано, что ответ на терапию у разных пациентов не был равнозначным. При быстрой и стойкой нормализации лабораторных показателей сЮА и системных проявлений у подавляющего числа больных активность сЮА в течение длительного времени определял артрит разной степени выраженности. При этом активность болезни была выше среди детей, заболевших до трехлетнего возраста, а также у пациентов с большей давностью сЮА. Также выявлено более медленное нарастание терапевтического ответа у пациентов с серозитами, что свидетельствует о необходимости раннего начала лечения у этой категории больных. Это важно не только с позиции возможного развития жизнеугрожающих состояний в связи с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, но и с учетом большей торпидности к проводимой терапии артрита у этой категории больных. Кроме того, выявленная особенность должна учитываться при определении сроков решения вопроса о возможной парциальной неэффективности терапии тоцилизумабом.

Другим важным компонентом повышения эффективности лечения, согласно полученным результатам, следует считать приверженность терапии, под которой в широком смысле следует понимать степень соответствия получаемой терапии стандартным рекомендациям по ее проведению (строгое соблюдение сроков прове-

Таблица 6. Сравнительная характеристика исследований эффективности тоцилизумаба при сЮА

| Показатель | TENDER | НЦЗД | НИИ ревматологии |
|---|--------|---------|------------------|
| Возраст начала терапии, годы | 9,0 | 8,8 | 8,8 |
| Продолжительность заболевания, годы | 5,2 | 3,2 | 4,8 |
| Лихорадка | 58% | 91% | 73,5% |
| Сыпь | 36% | 40% | 49% |
| Артрит | 92% | 75% | 98% |
| 30% улучшение по АКР _{педи} (к 3-му мес) | 85% | 100% | 86% |
| 30/90% улучшение по АКР _{педи} (к 1-му году) | 88/59% | 100/75% | 97/41% |

дения инфузий, осуществление радикальной коррекции сопутствующего лечения только после достижения стадии неактивной болезни). Среди наших пациентов были зарегистрированы достоверные случаи нарушения правил проведения инфузий в региональных центрах: в одном тоцилизумаб вводился струйно с развитием инфузионной реакции и, как следствие, отменой терапии, во втором имело место медленное введение в течение 6 ч с развитием обострения артрита на 2-е сут после инфузии. Двоим пациентам препарат вводили с предварительной премедикацией дексаметазоном с развитием симптомов экзогенного гиперкортицизма. Следует обратить внимание на то, что неоправданное применение глюкокортикоидов в таких случаях ведет к формированию гормонзависимости и гормонрезистентности [2].

В одном наблюдении был нарушен температурный режим хранения тоцилизумаба, что также спровоцировало инфузионную реакцию. Всего за период наблюдения инфузионные реакции наблюдали у 6 (12,2%) пациентов. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае они не возникали на первое введение препарата. В 4 (8%) случаях инфузионная реакция развилась при превышении интервала между инфузиями более 4 нед и послужила основанием для отмены терапии. С учетом отсутствия эквивалентного варианта лечения у данной категории пациентов на настоящий момент соблюдение режима введения препарата является важным компонентом эффективного продолжения терапии у больных сЮА. Следует отметить, что из 11 пациентов, прекративших терапию тоцилизумабом (5 — после инфузионных реакций, 4 — ввиду отсутствия лекарственного обеспечения по месту жительства, 1 — из-за повышения активности трансаминаз более 10 норм, 1 — в результате наступления ремиссии), 6 в дальнейшем получали другие генно-инженерные биологические препараты без достижения стойкого положительного ответа.

Замеченная нами тенденция к нарастанию активности заболевания у ряда больных на 24–36-м мес терапии, купирующаяся после сокращения интервала между инфузиями, перерасчета дозы тоцилизумаба и коррекции сопутствующей терапии, не нашла подтверждения в литературных источниках и требует дальнейшего наблюдения для оценки этого феномена.

Согласно данным исследования TENDER, рентгенологические изменения с течением времени были замечены у многих пациентов, однако в среднем у пациентов с сЮА не выявлено заметного рентгенологического прогрессирования в течение 2 лет лечения тоцилизумабом [15]. В исследовании S. Aoki и соавт. при хорошей клинической динамике суставного статуса отмечено рентгенологическое прогрессирование в запястьях и крупных суставах при средней продолжительности терапии тоцилизумабом 4,5 года [16]. Это соответствует нашим наблюдениям о нарастании числа суставов с ограничением функции на 2–4-м году терапии, в основном также связанное с рентгенологически подтвержденным прогрессированием деструкции в лучезапястных и тазобедренных суставах.

Невысокая частота нежелательных реакций свидетельствует о хорошей переносимости терапии тоцилизумабом, что согласуется с мнением других авторов [12–14]. Поскольку одним из эффектов тоцилизумаба является блокада синтеза белков острой фазы, в клинической практике следует учитывать возможность

асимптомного течения инфекции, что подтвердили наши наблюдения. Нейтропении не коррелировали с повышением частоты развития инфекций, как по нашим данным, так и согласно литературным источникам [17]. Следует отметить, что развитие нейтропении на фоне приема тоцилизумаба фиксируется чаще, чем при использовании других генно-инженерных биологических препаратов [18]. В нашем исследовании нейтропении имели место только у пациентов, имеющих 50% и более улучшение по критериям АКР_{педи}, что позволяет обсуждать это как возможный предиктор терапевтической эффективности.

Отдельного обсуждения требует развитие синдрома активации макрофагов (СAM) у пациентов, получающих тоцилизумаб. В настоящее время отсутствует однозначная точка зрения на взаимосвязь между лечением тоцилизумабом, как и другими генно-инженерными биологическими препаратами, и СAM. С одной стороны, при применении тоцилизумаба описаны случаи развития СAM, что служит фактором, ограничивающим применение этого препарата у данной категории пациентов [19]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития СAM при использовании биологических препаратов, в частности тоцилизумаба [20]. Имеются отдельные публикации по эффективному применению тоцилизумаба при СAM [21]. В нашем исследовании 2 пациента начали терапию тоцилизумабом после положительной динамики симптомов СAM на фоне терапии глюкокортикоидами и внутривенным иммуноглобулином с хорошей эффективностью и переносимостью, в то же время 4 пациента перенесли СAM на различных сроках терапии тоцилизумабом. Во всех случаях достоверная связь с инфузией тоцилизумаба маловероятна, все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждают данные литературы о том, что применение тоцилизумаба не повышает риска развития СAM, но и не обеспечивает полноценной защиты [11, 20].

Представленные результаты об эффективном применении тоцилизумаба у больных с предшествующим опытом применения других генно-инженерных биологических препаратов согласуются с данными о хорошей эффективности и переносимости генно-инженерных биологических препаратов 2/3-й линии [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую эффективность терапии сЮА тоцилизумабом, несмотря на широкий спектр клинических проявлений заболевания, с приемлемым профилем безопасности при условии тщательного мониторинга состояния пациентов и взвешенного подхода к коррекции сопутствующей терапии. Учитывая предшествующий и последующий опыт применения других генно-инженерных биологических препаратов у больных сЮА, получавших тоцилизумаб, неэквивалентный по уровню терапевтической эффективности применению тоцилизумаба, при назначении терапии следует учитывать факторы, влияющие на достижение неактивной стадии болезни, такие как дебют заболевания в возрасте до 3 лет, быстрое формирование полиартрита, особенно с начальными признаками поражения тазобедренных и лучезапястных суставов, образование синовиальных кист, полисерозит, риск развития жизнеугрожающих состояний, соблюдение преемственности терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Company. 2001. P. 218–322.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 368 с.
3. De Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J. Rheumatology*. 1998; 25 (2): 203–207.
4. Yokota S., Imagawa T., Mori M., Miyamae T., Aihara Y., Takei S., Iwata N., Umabayashi 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; 371:998–1006. Doi: 10.1016/S0140-6736 (08)60454-7.
5. 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: 1281–1288. Doi: 10.1186/ar1826.
6. De Benedetti F., Brunner H.I., Allen R., Brown D., Chaitow J., Pardeo M., Espada G., Flato B., Horneff G., Devlin C. et al. Tocilizumab Is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis across baseline demographic and disease characteristics and prior/baseline treatments: 52-week data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63 (Suppl.): 1029–1030.
7. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (2): 390–392.
8. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1988; 31: 315–324.
9. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A., Lovell D.J., Felson D.T., Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1202–1209.
10. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63: 929. Doi: 10.1002/acr.20497.
11. Reiff A. Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab — the Role of Anti-Interleukin-6 Therapy After a Decade of Treatment. *Biol. Ther.* 2012; 2: 1. Doi: 10.1007/s13554-012-0001-6.
12. 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. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2385–2395. Doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
13. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денисова Р.В., Фетисова А.Н., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 26–34.
14. Alexeeva E.I., Baranov A.A., Valieva S.I., Denisova R.V., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Sleptsova T.V., Mitenko E.V., Taybulatov N.I., Chistyakova E.G., Fetisova A.N. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Followed for 12 Months. *ISRN Immunology*. 2013; Article ID 548312: 8 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/548312>
15. Malattia C., Ruperto N., Palmisani E., Pederzoli S., Pistorio A., Brunner H., Cuttica R.J., Calvo I., Garay S.M., Eleftheriou D., Wouters C., Wang J., Devlin C., Lovell D.J., Martini A., De Benedetti F., Ravelli A. Assessment of Radiographic Progression in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Tocilizumab: 2-Year Results From the TENDER Trial. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (Suppl. 11): 96–97. Doi: 10.1002/art.38482.
16. Aoki C., Inaba Y., Choe H., Kaneko U., Hara R., Miyamae T., Imagawa T., Mori M., Oba M.S., Yokota S., Saito T. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2014; 41: 1171–1177. Doi: 10.3899/jrheum.130924.
17. De Benedetti F., Ruperto N., Baildam E., Burgos-Vargas R., Horneff G., Huppertz H.I., Minden K., Myones B.L., Onel K., Wang J., Bharucha K.N., Lovell D.J., Martini A., Brunner H. A14: Neutropenia With Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Increased Infection Risk in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66:23–S24. Doi: 10.1002/art.38422.
18. De Benedetti F., Ruperto N., Brunner H., Grom A.A., Wulffraat N., Henrickson M., Jerath R., Kimura Y., Kadva A.K., Wang J., Martini A., Lovell D.J. 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 Rheumatol.* 2014; 66: 8–9. Doi: 10.1002/art.38417.
19. Kessler E., Vora S., Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr. Rheum. Online J.* 2012; 10 (1): 30. Doi: 10.1186/1546-0096-10-30.
20. Ravelli A., Schneider R., Weitzman S., Devlin C., Daimaru K., Yokota S., Takei S., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (Suppl. 11): 83–84. Doi: 10.1002/art.38472.
21. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 4: 154–158.
22. Russo R., Katsicas M. Tocilizumab in JIA patients who have inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Pediatric Rheumatology*. 2011, vol. 9, supplement 1, article 186.
23. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денисова Р.В., Фетисова А.Н., Слепцова Т.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Чомахидзе А.М. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 33–51.