

М.М. Костик, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, Л.С. Снегирёва, Е.В. Гайдар, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 12.03.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Актуальным остается вопрос терапии у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) при непереносимости или недостаточной эффективности метотрексата. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с полиартикулярным ЮИА. **Методы.** В ретроспективном исследовании изучали результаты применения тоцилизумаба у пациентов с активным полиартикулярным ЮИА (≥ 5 активных суставов), резистентных к предшествующей терапии метотрексатом или комбинацией метотрексата с другими небиологическими болезнью-модифицирующими противовоспалительными препаратами. **Результаты.** Проанализированы данные 40 детей (83% девочки) с медианой дебюта полиартикулярного ЮИА 4,8 (2,9; 8,1) года и интервалом между дебютом заболевания и началом терапии тоцилизумабом 5,7 (1,8; 8,5) года. Тоцилизумаб применяли в виде внутривенных инфузий по 8 мг/кг (при весе ≥ 30 кг) или 10 мг/кг (при весе < 30 кг) каждые 4 нед. Длительность терапии тоцилизумабом, в т.ч. в виде монотерапии у 5 (13%) детей, составила 1109 сут (452; 1542). Стадии неактивного заболевания (по критериям С. Wallace, 2004) через 6 мес терапии тоцилизумабом достигли 6 (15%) пациентов, через 42 мес — 32 (80%). У 3 пациентов тоцилизумаб был отменен по причине стойкой ремиссии. Через 6 мес лечения отмечено выраженное снижение скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка, числа лейкоцитов и тромбоцитов (во всех случаях $p < 0,001$) до нормальных значений, сохранявшееся на протяжении всего периода применения препарата. Предикторами достижения статуса неактивного заболевания были исходное (на момент начала терапии тоцилизумабом) число лейкоцитов периферической крови $< 9,0 \times 10^9$ /л [относительный риск (ОР) 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–4,6] и отсутствие предшествующей биологической терапии (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6). Наиболее частыми побочными эффектами терапии тоцилизумабом были транзиторная гиперхолестеринемия (у 13), гипертриглицеридемия (у 4), транзиторная нейтропения II степени (у 1). **Заключение.** Продемонстрирована долгосрочная эффективность и относительная безопасность тоцилизумаба у детей с полиартикулярным ЮИА.

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

(Для цитирования: Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Снегирёва Л.С., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (2): 148–155. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, продолжительностью более 6 мес, которое начинается в возрасте до 16 лет [1]. ЮИА представлен несколькими подтипами, которые отличаются друг от друга по эпидемиологическим и клиническим характеристикам, подходам к терапии и прогнозу [2, 3].

По распространенности полиартикулярный ЮИА занимает второе (после олигоартикулярного) место среди всех вариантов ЮИА [4]. Прогноз полиартрита следует расценивать как достаточно серьезный: он зави-

сит от множества факторов, таких как возраст дебюта болезни, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), поражение тазобедренных и лучезапястных суставов, степень воспалительной активности [3]. Только половина пациентов с полиартикулярным ЮИА может достигать ремиссии без применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3]. Согласно действующим рекомендациям Американской коллегии ревматологов (АКР, 2011), при неэффективности терапии метотрексатом препаратами первой линии являются ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , а при их неэффективности рассматривается вариант смены на другой ингибитор TNF α либо

блокатор костимуляции лимфоцитов (абатацепт) [5]. Для пациентов с полиартикулярным ЮИА без прогностически неблагоприятных факторов риска, не отвечающих на терапию метотрексатом более 3 мес, в качестве ГИБП первой линии большинством экспертов (84%) предложены ингибиторы TNF α . Однако до 57% экспертов высказали пожелание использовать в качестве препаратов первой линии другие (не ингибиторы TNF α) классы ГИБП [6].

Место тоцилизумаба в терапии детей с полиартикулярным ЮИА в настоящее время не определено международными рекомендациями, поскольку он был одобрен для применения в педиатрической практике уже после опубликования вышеуказанных рекомендаций. По данным немецкого регистра Viker, в рамках которого проводится мониторинг эффективности различных ГИБП, используемых в терапии полиартикулярного ЮИА, не показано различий между этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом в достижении улучшения по критериям АКР_{педи} [7].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с полиартикулярным ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- полиартикулярный ЮИА с наличием не менее 5 активных суставов (РФ-позитивный и РФ-негативный полиартриты, распространяющийся олигоартрит);

- недостаточная эффективность (неспособность достижения как минимум 50% улучшения согласно критериям АКР_{педи}) и/или непереносимость парентерального метотрексата в дозе 15 мг/м² в неделю либо комбинации метотрексата с другим болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами.

Критерии невключения:

- наличие признаков системного артрита в дебюте заболевания.

Источники данных

Проанализированы истории болезни пациентов с суставными формами ЮИА, госпитализированных в педиатрическое отделение № 3 клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург). Период учета данных — 2010–2015 гг. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [2].

Исходы исследования

Основной исход исследования: достижение статуса неактивного заболевания у детей с ЮИА на фоне терапии тоцилизумабом. Оценивались сроки и возможность достижения статуса неактивного заболевания по критериям С. Wallace [8], а также достижение статуса «низкая активность заболевания» согласно критериям А. Consolaro [9].

Дополнительные исходы исследования: динамика показателей активности болезни (число активных суставов, уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов; скорость

Mikhail M. Kostik, Irina A. Chikova, Eugenia A. Isupova, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Tatyana S. Likhacheva, Ludmila S. Snegireva, Ekaterina V. Gaidar, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The Use of Tocilizumab in 40 Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: the Results of a Retrospective Study

Background. The issue of a therapy of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) with intolerance or insufficient effectiveness of methotrexate remains actual. **Objective:** Our aim was to study the efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular JIA. **Methods.** In a retrospective study, we studied the results of the use of tocilizumab in patients with active polyarticular JIA (≥ 5 active joints) resistant to prior therapy with methotrexate or a combination of methotrexate with other nonbiologic disease-modifying anti-inflammatory drugs. **Results.** The data of 40 children (83% girls) with the onset median of polyarticular JIA of 4.8 (2.9, 8.1) years and the interval between the disease onset and the initiation of tocilizumab therapy of 5.7 (1.8, 8.5) years was analyzed. Tocilizumab was used as an intravenous infusion of 8 mg/kg (with a weight ≥ 30 kg) or 10 mg/kg (with a weight < 30 kg) every 4 weeks. The duration of tocilizumab monotherapy in 5 (13%) children was 1,109 days (452; 1,542). The stages of inactive disease (according to the criteria of C. Wallace, 2004) in 6 months of tocilizumab therapy reached 6 (15%) patients, in 42 months — 32 (80%) patients. In 3 patients, tocilizumab was canceled due to persistent remission. After 6 months of treatment, there was a marked decrease in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein concentration, number of leukocytes and platelets (in all cases, $p < 0.001$) to normal values, which persisted throughout the whole period of drug administration. Predictors for achieving inactive disease were the initial (at the onset of tocilizumab therapy) number of peripheral blood leukocytes $< 9.0 \times 10^9/l$ [relative risk (RR) 1.92; 95% confidence interval (CI) 0.9–4.6] and the absence of prior biological therapy (RR 1.92, 95% CI 0.9–4.6). The most frequent side effects of tocilizumab therapy were transient hypercholesterolemia (in 13), hypertriglyceridemia (in 4), transient grade II neutropenia (in 1). **Conclusion.** The long-term efficacy and relative safety of tocilizumab in children with polyarticular JIA have been showed.

Key words: children, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, interleukin 6.

(For citation: Kostik Mikhail M., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Likhacheva Tatyana S., Snegireva Ludmila S., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. The Use of Tocilizumab in 40 Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: the Results of a Retrospective Study. *Voprosy sovremennoy peditrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 148–155. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716)

оседания эритроцитов, СОЭ; концентрация С-реактивного белка, СРБ), изменение сопутствующей противоревматической терапии с первой инфузии тоцилизумаба к моменту последнего визита, липидного профиля, а также возникновение нежелательных явлений на фоне терапии. Гиперхолестеринемия определялась как любое повышение уровня соответствующего показателя выше верхней границы нормы локальной лаборатории для соответствующего возраста (3,7 ммоль/л для детей в возрасте до 5 лет, 4,4 ммоль/л — для 5–10-летних, 5,18 ммоль/л — для детей старше 10 лет). Гипертриглицеридемия определялась как любое повышение уровня триглицеридов сыворотки выше 1,69 ммоль/л. Уровни холестерина и триглицеридов определялись натощак перед введением тоцилизумаба.

Клиническая и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее каждые 6 мес.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государ-

ственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения значений связанных количественных переменных использовали тест Вилкоксона, для связанных качественных переменных — критерий МакНемара. При анализе факторов, ассоциированных с достижением ремиссии и низкой активности заболевания, применяли регрессионную модель Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Были проанализированы результаты терапии 40 пациентов с активным полиартикулярным ЮИА. Группа пред-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы ($n = 40$)
Table 1. Characteristics of the study group ($n = 40$)

Параметр	Значение
Девочки, абс. (%)	33 (83)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4,8 (2,9; 8,1)
Число активных суставов, абс.	16 (6; 26)
Тип артрита, абс. (%) распространяющийся олигоартрит полиартрит	6 (15) 34 (85)
Гемоглобин, г/л	123 (112; 126)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,1 (7,2; 10,2)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	372 (306; 450)
СОЭ, мм/ч	29 (11; 48)
СРБ, мг/л	14,4 (3,0; 45,0)
Увеит (активный или в ремиссии), абс. (%)	5 (13)
Терапия*, абс. (%): НПВП системные глюкокортикостероиды метотрексат циклоsporин А лефлуномид метотрексат + циклоsporин А метотрексат + лефлуномид	26 (65) 14 (35) 37 (93) 7 (18) 9 (23) 6 (15) 9 (23)
Предшествующая (в анамнезе) терапия ГИБП, абс. (%): один ГИБП два ГИБП: • блокатор TNF α • абатацепт	21 (53) 10 (25) 11 (28) 5 (13) 6 (15)
Возраст начала терапии тоцилизумабом, лет	11,5 (8,5; 14,3)
Длительность ЮИА*, годы	5,7 (1,8; 8,5)
Длительность терапии тоцилизумабом, сут min-max, сут	1109 (452; 1542) 184–2142

Примечание. * — на момент начала терапии тоцилизумабом. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СРБ — С-реактивный белок, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. * — at the onset of tocilizumab therapy. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis, СРБ — C-reactive protein, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ГИБП — genetically engineered biological drugs.

ставлена пациентами с большим временным промежутком между возрастом дебюта ЮИА и началом терапии тоцилизумабом (табл. 1). Увеит был у 5/40 (13%) пациентов: в длительной ремиссии (не менее 12 мес) к моменту назначения тоцилизумаба — у 3, в активной фазе — у 2. Пациенты имели высокую лекарственную нагрузку. Системные глюкокортикостероиды получали 14/40 (35%) пациентов, комбинированную терапию небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами — 15/40 (38%).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию тоцилизумабом в дозе 10 мг/кг массы тела (при весе < 30 кг) или 8 мг/кг (при весе \geq 30 кг) внутривенно капельно каждые 4 нед. Медиана продолжительности терапии составила 3 года, а максимальная продолжительность терапии — 6 лет. Пациенты соблюдали график инфузий; случаев отмены препарата по желанию пациента не зафиксировано.

Основные результаты исследования

Неактивное заболевание было достигнуто у 5/33 (15%) пациентов через 6 мес от начала терапии и 8/10 (80%) к последнему известному визиту (42 мес). У 3/40 (8%) пациентов тоцилизумаб был отменен по причине стойкой ремиссии после не менее чем 2 лет терапии. Через 6 мес от начала терапии тоцилизумабом у 8/33 (24%) пациентов была достигнута низкая активность заболевания, к 42 мес терапии — у 9/10 (90%). У 2/40 (5%) пациентов тоцилизумаб был отменен: в одном случае через 3 мес по причине участвовавших инфекционных заболеваний, в другом — через 6 мес по причине активного течения увеита.

Дополнительные результаты исследования

На фоне терапии в течение первых 6 мес были полностью отменены нестероидные противовоспалительные препараты, системные глюкокортикостероиды, циклоспорин А. Доля пациентов, получавших комбинированную терапию небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, снизилась с 15/40 (38%) до 1 (3%); доля пациентов, получавших метотрексат, — с 37/40 (93%) до 30 (75%), получавших лефлуномид — до 1 (3%). Отмена второго небиологического болезньюмодифицирующего противоревматического препарата, системных глюкокортикостероидов, циклоспорина А, нестероидных противовоспалительных препаратов была связана с достижением ремиссии,

отмена метотрексата — с достижением ремиссии (у 4) или его непереносимостью (у 2), проявляющейся тошнотой/рвотой.

Монотерапию тоцилизумабом получали 5/40 (13%) пациентов (табл. 2).

На фоне терапии тоцилизумабом была зафиксирована положительная динамика значений основных показателей активности ЮИА: числа активных суставов, уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, концентрации СРБ (табл. 3). Следует отметить диссоциацию в скорости снижения клинических и лабораторных параметров активности ЮИА: нормализация гуморальной активности заболевания (уровни СОЭ и СРБ) происходила быстрее нормализации числа активных суставов. Медиана времени до достижения низкой активности заболевания (число активных суставов 1) была равна 12 (12; 27) мес, а медиана времени до достижения ремиссии (число активных суставов 0) — 18 (12; 24) мес. На фоне терапии тоцилизумабом отмечено увеличение исходно практически неизменных уровней гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов (см. табл. 3). Динамика уровня общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови натощак представлена в табл. 4. Однократный эпизод гиперхолестеринемии был зафиксирован у 13 пациентов, гипертриглицеридемии — у 4.

Предикторы клинической эффективности терапии

Независимыми предикторами достижения статуса «неактивное заболевание» были число лейкоцитов периферической крови < $9,0 \times 10^9$ /л (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6) и отсутствие предшествующей биологической терапии (ОР 1,92; 95% ДИ 0,9–4,6). Предиктором достижения статуса «низкая активность заболевания» было отсутствие опыта предшествующей биологической терапии (ОР 2,4; 95% ДИ 1,3–6,7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На фоне терапии тоцилизумабом отмечалась отчетливая положительная динамика клинических и лабораторных показателей активности, неактивное заболевание было достигнуто у 61% пациентов, у 3 пациентов удалось отменить тоцилизумаб по причине стойкой ремиссии.

Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании продемонстрирована эффективность тоцилизумаба у пациентов с полиартикулярным

Таблица 2. Дополнительные исходы терапии тоцилизумабом
Table 2. Additional outcomes of tocilizumab therapy

Терапевтический показатель		Абс. (%)
Исходы терапии	Недостаточная эффективность по артриту	5/40 (13)
	Недостаточная эффективность по увеиту	2/40 (5)
	Нежелательные явления (инфекционные заболевания)	1/40 (3)
	Получают на момент последнего визита время	29/40 (73)
Терапия (на момент последнего визита)	Нестероидные противовоспалительные препараты	0
	Системные глюкокортикостероиды	0
	Тоцилизумаб (монотерапия)	5 (15)
	Тоцилизумаб + метотрексат	30 (75)
	Тоцилизумаб + лефлуномид	2 (5)
	Тоцилизумаб + метотрексат + лефлуномид	1 (3)

Таблица 3. Динамика активности ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом
Table 3. Dynamics of the activity of juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy

Показатель	Исходно (n = 40)	6 мес (n = 36)	12 мес (n = 28)	18 мес (n = 24)	24 мес (n = 20)	30 мес (n = 19)	36 мес (n = 16)	42 мес (n = 14)
Число акт. суставов	16 (6; 26)	4 (2; 11)	1 (0; 5)	2 (0; 5)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 0)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005
Гемоглобин, г/л	123 (112; 126)	129 (120; 133)	131 (126; 140)	135 (128; 142)	133 (127; 138)	130 (124; 140)	133 (123; 143)	137 (129; 147)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,002	0,008
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,1 (7,2; 10,2)	5,6 (4,7; 7,2)	5,5 (5,0; 6,0)	5,4 (4,9; 7,2)	5,4 (4,8; 7,7)	5,7 (4,9; 6,5)	6,1 (5,4; 7,9)	5,7 (5,1; 7,1)
p	-	0,001	0,001	0,005	0,03	0,03	0,07	0,07
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	372 (306; 450)	258 (189; 322)	248 (206; 285)	254 (206; 299)	248 (210; 282)	220 (191; 265)	253 (199; 293)	262 (248; 319)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004	0,11
СОЭ, мм/ч	29 (11; 48)	3,0 (2; 5)	3,0 (2; 5)	3,0 (2; 5)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 3)	2,0 (2; 2)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,008
СРБ, мг/л	14,4 (7,5; 44,2)	0,5 (0,3; 2,4)	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,6 (0,2; 3,2)	0,4 (0,6; 1,3)	0,4 (0,3; 0,5)
p	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004	0,003
Ремиссия, абс. (%)	0	5/33 (15)	10/27 (37)	10/21 (48)	12/19 (63)	11/18 (61)	9/15 (60)	8/10 (80)
p*	-	0,016	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Низкая активность ЮИА, абс. (%)	0	8/33 (24)	14/27 (52)	10/21 (48)	13/19 (68)	13/18 (72)	12/15 (80)	9/10 (90)
p*	-	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание. Значения p имеют отношение к сравнению данного показателя с исходным: p — парный критерий Вилкоксона для количественных признаков, p* — критерий МакНемара для качественных признаков. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
Note. P values are related to the comparison of this indicator with the baseline one: p — paired Wilcoxon test for polygenic characters, p* — McNemar test for oligogenic characters. ЮИА — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии тоцилизумабом
Table 4. Dynamics of lipid metabolism indicators during tocilizumab therapy

Показатель	Исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес	36 мес
Холестерин, ммоль/л гиперхолестеринемия, абс. (%)	4,4 (4,0; 4,8) 11/23 (49)	4,8 (4,6; 5,5) 13/15 (87)	4,5 (4,1; 4,9) 8/13 (62)	4,5 (3,8; 5,0) 5/8 (63)	4,2 (3,9; 4,9) 4/10 (40)	4,2 (3,9; 5,1) 5/11 (46)	4,2 (3,9; 4,7) 3/7 (43)
Триглицериды, ммоль/л гипертриглицеридемия, абс. (%)	0,90 (0,64; 1,00) 0/14 (0)	1,00 (0,70; 1,16) 2/10 (20)	1,00 (0,77; 1,40) 3/8 (38)*	1,20 (0,72; 1,40) 2/7 (29)	1,35 (0,66; 1,60) 4/7 (57)*	1,08 (0,90; 1,26) 1/6 (17)	0,70 (0,66; 0,90) 0/4 (0)

Примечание. * — p < 0,05, рассчитано по отношению к исходным данным с помощью критерия МакНемара.
Note. * — p < 0,05, calculated with respect to the initial data using the McNemar test.

вариантом ЮИА. Как показано в предыдущих исследованиях, тоцилизумаб имеет сопоставимые эффективность и профиль безопасности по сравнению с этанерцептом и адалимумабом — препаратами, широко используемыми в детской ревматологической практике [7].

При оценке эффективности стоит отметить, что особенностью исследуемой нами группы пациентов с ЮИА является сравнительно большой промежуток между дебютом заболевания и началом терапии тоцилизумабом. Основными причинами этого следует считать поздний старт терапии ГИБП, а также то, что зачастую тоцилизумаб как препарат с другим механизмом действия используется в качестве терапии второй, третьей, а иногда и четвертой линии (после блокаторов TNF α ,

блокатора стимуляции Т лимфоцитов). В нашей группе у 1/4 пациентов тоцилизумаб был вторым, еще у 1/4 — третьим ГИБП. Таким образом, до терапии тоцилизумабом доходят пациенты со значимыми функциональными и рентгенологическими изменениями суставов, а также пациенты с определенным опытом фармакорезистентности не только к метотрексату, но к одному или нескольким ГИБП, что может объяснять относительно низкий по сравнению с другими ГИБП процент пациентов, достигших стадии неактивного заболевания [10–12].

В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) ситуация выглядит значительно лучше как в плане ответа по критериям АКР_{педи}, так и относительно меньшей продолжительности заболевания и опыта пред-

шествующей терапии ГИБП [13, 14]. В исследовании CHERISH (A Study of Tocilizumab in Patient With Active Polyarticular Juvenile idiopathic arthritis, NCT 00988221) всего 32% пациентов имели опыт предшествующей терапии ГИБП, т.е. 68% детей были ГИБП-наивными. В этом исследовании продемонстрирован наилучший ответ по критериям АКР_{педи} как при сравнении с другими исследованиями по эффективности тоцилизумаба, так и при сравнении с другими ГИБП [14]. Также было показано, что ГИБП-наивные пациенты имели лучшие показатели ответа в сравнении с теми, кто имел предшествующий опыт терапии ГИБП [14]. В нашем исследовании доля ГИБП-наивных пациентов была ниже и составила чуть меньше половины пациентов, тогда как в регистре Viker, отражающем реальную клиническую практику Германии, доля ГИБП-наивных пациентов в группе получавших тоцилизумаб была еще меньше — 18,9% пациентов.

Следует отметить, что не всегда результаты РКИ можно экстраполировать в реальную клиническую практику. В РКИ включаются пациенты, удовлетворяющие большому перечню условий. Так, например, в РКИ, как правило, запрещено включать пациентов, имевших опыт терапии более чем одним ГИБП. Проблема отбора пациентов в РКИ обсуждается многими учеными: в силу «рафинированности» отбора пациенты в РКИ представляют собой выборку, мало напоминающую пациентов из реальной клинической практики. В РКИ редко включаются тяжелые пациенты, с большим опытом предшествующей генно-инженерной терапии, получающие среднетерапевтические или высокие дозы стероидов, а также пациенты с различной коморбидностью. К сожалению, в ретроспективных исследованиях, построенных на реальной клинической практике, часто оценка эффективности того или иного препарата основана на нерепрезентативных выборках. В нашей группе доля пациентов, достигших ремиссии, была ниже, чем в РКИ, а сроки достижения неактивного заболевания были достаточно велики, вероятнее всего, по причине, указанной выше.

Основные факторы, почему тоцилизумаб зачастую оказывается последним в списке ГИБП, связаны с тем, что тоцилизумаб относительно недавно получил официальные показания к применению в педиатрии. Вторая, не менее веская причина состоит в том, что официальные международные рекомендации по терапии суставных форм ЮИА датируются 2011 годом, а реально содержат информацию по 2010 год включительно [5], хотя в то время тоцилизумаб еще не имел педиатрических показаний, результаты международного РКИ CHERISH не были опубликованы и, как следствие, тоцилизумаб не мог войти в рекомендации 2011 года.

Несмотря на накопление опыта по применению ГИБП в педиатрии, до сих пор не было пересмотра официальных рекомендаций, представленных международным профессиональным сообществом, соответственно, место тоцилизумаба в терапии ЮИА до сих пор не определено. По данным немецкого регистра Viker, тоцилизумаб как препарат первой линии использовался всего в 2,3% случаев, занимая последнюю позицию в списке ГИБП, при этом пациенты, получавшие тоцилизумаб в качестве

препарата первой и последующих линий терапии, имели наиболее высокие показатели активности по индексу JADAS10. Таким образом, врачи оставляют этот препарат «про запас» для самых тяжелых пациентов [7]. Однако, несмотря на исходно более высокие показатели активности, тоцилизумаб показал сопоставимую эффективность с другими ГИБП и лучшие показатели комплаентности по сравнению с этанерцептом и адалимумабом [7]. В нашей клинике тоцилизумаб как первый ГИБП для терапии пациентов с полиартикулярным ЮИА используется несколько чаще — примерно в 5% случаев. В настоящем исследовании также показана высокая комплаентность пациентов к терапии тоцилизумабом. Тоцилизумаб продемонстрировал низкие показатели отмены по причинам неэффективности. При сравнении доли пациентов, отменивших ГИБП по причине неэффективности, адалимумаб (22%, отношение шансов 4,89) превосходил тоцилизумаб (12%). Наилучшие показатели «выживаемости» терапии были у тоцилизумаба по сравнению с этанерцептом (ОР 2,82) и адалимумабом (ОР 4,71). У тоцилизумаба оказались наименьшие показатели по отмене, связанной с непереносимостью препарата, и меньшее количество нежелательных и серьезных нежелательных явлений по сравнению с этанерцептом [7].

Возвращаясь к вопросу о стартовом ГИБП, следует затронуть не менее важный вопрос о переключении между ГИБП, который российскими исследователями стал подниматься сравнительно недавно: в качестве препарата первой линии предлагается использовать блокатор TNF α , при его неэффективности — второй блокатор TNF α и только затем препарат с иным механизмом действия [15, 16]. В национальных рекомендациях (Союз педиатров России, 2016) этот вопрос решен лучше, чем в международных: тоцилизумаб «уравнили в правах с другими ГИБП» в качестве ГИБП первой линии, но при этом не представлены критерии, которыми могут руководствоваться практические врачи при выборе того или иного ГИБП [17]. Так, при переключении на другой препарат, если неэффективен первый ГИБП, рекомендации регламентируют только случаи, когда первым применялся ингибитор TNF α с доказательностью уровня С: предлагается переключать на второй ингибитор TNF α с уровнем доказательности D на абатацепт или тоцилизумаб (без указания критериев выбора). А вот случаи обратного переключения, когда первым ГИБП мог бы быть препарат, не относящийся к классу ингибиторов TNF α , в рекомендациях не прописаны [17]. Все вышеперечисленное указывает на необходимость проведения дополнительных исследований по оценке эффективности переключения между ГИБП разных классов, необходим пересмотр рекомендаций международного профессионального сообщества детских ревматологов, а также совершенствование уже имеющихся рекомендаций.

В нашем исследовании при проведении оценки безопасности терапии тоцилизумабом мы ориентировались на частоту и степень выраженности нежелательных явлений, среди которых оценивали состояние липидного обмена, наличие и степень выраженности лейкоцитропении, наличие инфекционных осложнений.

При изучении динамики липидных показателей следует обратить внимание на сравнительно высокую пропорцию пациентов с гиперхолестеринемией еще до назначения тоцилизумаба. Это соотносится с данными других авторов о большей распространенности нарушений липидного обмена среди пациентов с ЮИА [18]. По нашим сведениям, доля пациентов с гиперхолестеринемией увеличивается уже к 6 мес терапии, соответствуя уровню, предшествующему тоцилизумабу, в среднем через 24 мес. Доля пациентов с гипертриглицеридемией увеличивалась во время исследования, однако из-за маленькой доли выборки оценить динамику не представляется возможным. Стоит отметить, что под гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией понималось любое повышение соответствующего показателя выше верхней границы нормы, при этом медиана каждого из показателей, как правило, не выходила за пределы нормы (см. табл. 4). Следует отметить, что гиперхолестеринемия и ранее была отмечена у пациентов, получавших терапию тоцилизумабом в РКИ [14]. У взрослых пациентов с ревматоидным артритом показано, что гиперхолестеринемия, возникающая на фоне применения тоцилизумаба, не сопровождалась увеличением риска сердечнососудистых осложнений [19, 20]. Только в одном исследовании, выполненном в Японии, не было зафиксировано случаев гиперхолестеринемии, что может быть объяснено характером питания японцев, однако это исследование является самым маленьким по числу включенных пациентов [13].

Лейкоцитоз является достаточно специфическим осложнением применения блокатора интерлейкина (Interleukin, IL) 6. Поскольку IL6 участвует в процессах гранулоцитопоэза, то его блокада может вызывать развитие лейкоцитоза. Ранее нами было показано, что выраженность лейкоцитоза у пациентов с системным артритом на фоне терапии тоцилизумабом может рассматриваться в качестве маркера биологической чувствительности к проводимой терапии [21]. Однако на выраженность лейкоцитоза влияет и подтип артрита. При системном артрите частота и степень выраженности лейкоцитоза была значительно выше, чем при полиартрите [22–24]. Возможно, это связано с тем, что при системном артрите препарат вводится не только чаще (1 раз в 2, а не в 4 нед), но и в более высокой дозе у детей с массой тела менее 30 кг (12, а не 8 мг/кг). Также следует помнить о различных патогенетических особенностях системного и суставного вариантов ЮИА. У пациентов с полиартритом частота значимых лейкоцитозов была в 5 раз меньше (3,7%), чем при системном артрите (19,4%) [14, 24]. В нашем исследовании 4 эпизода лейкоцитоза отмечены у 3 пациентов (2 получали болезньмодифицирующие противоревматические препараты): 3 эпизода лейкоцитоза соответствовали I степени и 1 эпизод — II степени по критериям Всемирной организации здравоохранения, которые не сопровождались развитием инфекционных осложнений и не требовали применения антибиотиков и стимуляторов лейкоцитопоэза. За время наблюдения в нашем исследовании не отмечено случаев туберкулезной инфекции (у одной пациентки

тоцилизумаб был назначен после 3 мес химиопрофилактики и резекции туберкуломы). Гиперферментемия является также достаточно типичным нежелательным явлением, отмеченным ранее на фоне терапии тоцилизумабом. Чаше гиперферментемия наблюдалась у пациентов с системным вариантом ЮИА, повышение аланинаминотрансферазы в пределах 2,5–5 норм отмечено в 18,8–21,4% случаев [22, 23] и может быть объяснено не только эффектом препарата, но и наличием явного или субклинического синдрома активации макрофагов, часто сопровождающего системный вариант ЮИА. Доля пациентов с гиперферментемией среди детей с полиартикулярным вариантом ЮИА была значительно меньше — от 0 до 3,7% [13, 14]. В нашей выборке случаев значимой гиперферментемии (> 2,5–3 норм) не выявлено. При анализе медицинской документации мы не заметили существенного прироста частоты инфекционных заболеваний в единицу времени по сравнению с периодом, предшествующим терапии тоцилизумабом.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью по субтипу артрита, возрастному составу группы, а также характеру сопутствующей терапии. Существенным ограничением следует считать отсутствие контрольной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия тоцилизумабом детей с активным полиартикулярным ЮИА является достаточно эффективной и безопасной. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба, а также исследования, направленные на разработку стратегии назначения и переключения ГИБП при лечении пациентов с полиартикулярным ЮИА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекции компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, Ebbvi, Roche, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

И. А. Чикова <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>
Т. С. Лихачева <http://orcid.org/0000-0002-0953-5453>
Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

Е. В. Гайдар <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>
О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
3. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Elsevier; 2011. 794 p.
4. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Детская ревматология / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И.* — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 120 с. [Yuvenil'nyi artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. *Detskaya revmatologiya*. Ed by Baranov A.A., Alekseeva E.I. Moscow: Pediatr"; 2016. 120 p. (In Russ).]
5. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
6. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063–1072. doi: 10.1002/acr.22259.
7. Horneff G, Klein A, Klotsche J, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3.
8. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290–2294.
9. Consolaro A, Ruperto N, Bazzo A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658–666. doi: 10.1002/art.24516.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
11. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
12. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–391. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8.
13. Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. 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. doi: 10.1007/s10165-011-0481-0.
14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
15. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 1 — С. 33–50. [Baranov AA, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. Treatment with genetically engineered biological agents: efficacy and safety of changeover. *Current pediatric*. 2014;13(1):33–50. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i1.910.
16. Бзарова Т.М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2015. — 48 с. [Bzarova TM. *Ingibitory faktora nekroza opukholi al'fa v lechenii yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita*. [dissertation abstract] Moscow; 2015. 48 p. (In Russ).] Доступно по: http://213.135.76.66/cgi-bin/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=AD_SIMPLE&P21DBN=AD&S21STN=1&S21REF=3&S21FMT=fullweb&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A&S21STR=%D0%91%D0%B7%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0,%20%D0%A2%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F%D0%BD%D0%B0%20%D0%9C%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%BD%D0%B0. Ссылка активна на 12.04.2017.
17. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rvmaticheskie bolezni u detei: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatra. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Pediatr"; 2016. 144 p. (In Russ).]
18. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(4):288–295. doi: 10.3109/03009742.2014.999351.
19. Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther*. 2012;34(4):788–802.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.014.
20. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455.
21. 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: 10.1186/1546-0096-13-4.
22. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
23. 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: 10.1056/NEJMoa1112802.
24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(4):759–767. doi: 10.3899/jrheum.130690.