

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике

Каледа М.И., Никишина И.П.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Мария Игоревна Каледа;
kaleda-mi@yandex.ru

Contact: Maria Kaleda;
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 12.12.14

Представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) системного ювенильного артрита. Проанализировано влияние на эффективность терапии таких факторов, как возраст дебюта заболевания, длительность заболевания на момент начала терапии ТЦЗ, число системных проявлений и активность суставного синдрома, предшествующий опыт применения других генно-инженерных биологических препаратов. Кроме того, проведен анализ безопасности длительного применения ТЦЗ, причин отмены и возможности возобновления терапии, путей повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: системный вариант ювенильного артрита; тоцилизумаб; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204–213.

EFFICACY AND SAFETY OF TOCILIZUMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

The paper presents the results of a prospective trial of the efficiency and safety of tocilizumab (TCZ) therapy for systemic juvenile arthritis. It analyzes the impact of factors, such as age at onset of the disease, its duration at the time of TCZ therapy initiation, the number of systemic manifestations, activity of arthritis, and previous experience in using other biological agents, on the efficiency of the therapy. Moreover, the safety of long-term TCZ usage, reasons for discontinuation of the therapy, its resumption possibilities, and ways of enhancing therapeutic effectiveness are analyzed.

Key words: systemic juvenile arthritis; tocilizumab; efficacy; safety.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):204–213

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213>

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) является самым сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу из всех вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Сложность ведения пациентов с сЮА обусловлена тяжелыми системными проявлениями заболевания – полисерозитами, фебрильной лихорадкой, быстрым прогрессированием деструктивного артрита и развитием опасных для жизни осложнений – синдрома активации макрофагов (САМ), амилоидоза внутренних органов [1–3]. Несмотря на то что увеличение арсенала препаратов для лечения сЮА позволило улучшить его прогноз, в целом результаты терапии до недавнего времени не внушали оптимизма. Возможности терапии сЮА существенно расширились благодаря выявлению ведущей роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в развитии лихорадки, стимуляции выработки острофазовых белков гепатоцитами, конкурентной ингибиции синтеза альбумина и трансферрина, генезе анемии и тромбоцитоза, снижении выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, развитии амилоидоза [4–6]. Эти данные позволяют предположить, что подавление активности ИЛ6 может стать перспективным методом лечения [7], что подтверждается результатами международных клинических исследований эффективности и безопасности

тоцилизумаба (ТЦЗ), послуживших доказательной базой для регистрации этого препарата при сЮА [8–13].

В детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ТЦЗ при сЮА начал применяться с ноября 2009 г., т. е. с момента появления этого препарата на фармацевтическом рынке в Российской Федерации и за 3 года до официального одобрения использования ТЦЗ по педиатрическим показаниям. К этому времени в клинической практике был накоплен обширный опыт вторичной неэффективности при сЮА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , назначение которых может даже индуцировать парадоксальное развитие тяжелых полисерозитов. Это требовало внесения принципиальных коррективов в схемы лечения сЮА и послужило обоснованием для применения ТЦЗ в рамках научного исследования, одобренного локальным этическим комитетом и ученым советом института. В статье представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности ТЦЗ при сЮА, проведенного на базе детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Включены 49 пациентов с диагнозом сЮА, верифицированным согласно критери-

ям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [14], которым был назначен ТЦЗ в связи с неэффективностью «стандартной» противоревматической терапии (табл. 1).

В исследуемой группе пациентов преобладали девочки. Почти половина пациентов заболели до 3-летнего возраста, при этом в 71,1% случаев возраст начала терапии ТЦЗ составил >6 лет. 44,4% больных на момент начала терапии ТЦЗ имели продолжительность заболевания <3 лет. 41 из 49 пациентов имел системные проявления заболевания перед первой инфузией ТЦЗ, в среднем их число составило 2,96, варьируя от 1 до 6 (рис. 1).

62,2% больных имели 3-ю степень активности, остальные – 2-ю. У 2/3 пациентов была I или II рентгенологическая стадия, у двоих на момент начала терапии

сформировались тяжелые деструктивные изменения тазобедренных и мелких суставов кистей, соответствующие IV рентгенологической стадии. Большинство пациентов (61,2%) относились ко II функциональному классу.

Все пациенты до начала терапии ТЦЗ получали «традиционную» противоревматическую терапию, включающую различные НПВП – 100%, ГК – 75,5% и БПВП – 97,9%, из них 13 имели опыт применения только одного, 27 – двух, 6 – трех, 2 – четырех БПВП. 47 больных получали метотрексат, 31 – циклоспорин А, 7 – сульфасалазин, 4 – лефлуномид, 3 – циклофосфан, 3 – аминохинолиновые препараты, 1 – мофетила микофенолат.

На момент начала терапии 45 пациентов получали метотрексат в средней дозе 14,75 мг/м² поверхности тела в неделю, один – комбинированную базисную терапию метотрексатом и циклоспорином А, одному пациенту метотрексат был назначен одновременно с ТЦЗ, один принимал лефлуномид. НПВП на момент начала терапии получали 45 (91,8%) пациентов, пероральную терапию ГК в средней дозе 0,46±0,08 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон – 37 (75,6%) пациентов, при этом 8 из них получали >0,5 мг/кг в сутки, двое – 1,0 мг/кг в сутки.

Предшествующий опыт применения других ГИБП имели 18 (36,7%) пациентов – суммарное количество назначений составило 23 (инфликсимаб – 10, адалимумаб – 3, этанерцепт – 5, абатацепт – 2, ритуксимаб – 3), 13 больных получали ранее по одному ГИБП, 5 – по два ГИБП.

ТЦЗ используется с ноября 2009 г. по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом и ученым советом Института от 17.11.2009 г. с соблюдением необходимой процедуры подписания информированного согласия. На начальных этапах ТЦЗ вводился в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед в соответствии с утвержденными схемами применения препарата у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, основанными на его фармакокинетике. При недостаточном эффекте проводилось увеличение дозы препарата и/или сокращение интервала между инфузиями. С ноября 2012 г., после регистрации ТЦЗ по показанию сЮА в Российской Федерации, препарат применялся в дозе 10–12 мг/кг на инфузию у пациентов с массой тела <30 кг, 8 мг/кг на инфузию при массе тела >30 кг с интервалом в 2 нед, который пролонгировался до 3–4 нед по мере достижения устойчивого терапевтического эффекта.

Таблица 1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужской	21 (42,9)
женский	28 (57,1)
Возраст дебюта, мес*	41 [23; 62]
Продолжительность заболевания, мес*	45 [15; 97]
Возраст на момент начала терапии ТЦЗ, мес*	76 [24; 207]
Системный счет*	2,96 [1,5; 4,0]
Число активных суставов*	12,0 [5,0; 25,0]
Число суставов с ограничением функции*	12,0 [4,0; 30,0]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (30,6)
II	19 (38,8)
III	13 (26,5)
IV	2 (4,1)
СОЭ, мм/ч*	40 [25; 54]
СРБ, мг/л*	96,4 [61,5; 158,0]
Ферритин, нг/мл*	230,0 [156,75; 567,5]
Общая оценка активности болезни врачом, мм ВАШ*	65 [52; 80]
Предшествующая терапия, n (%):	
НПВП	45 (91,8)
ГК	37 (75,5)
БПВП	48 (98,0)
ГИБП	18 (36,7)

Примечание.* – данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

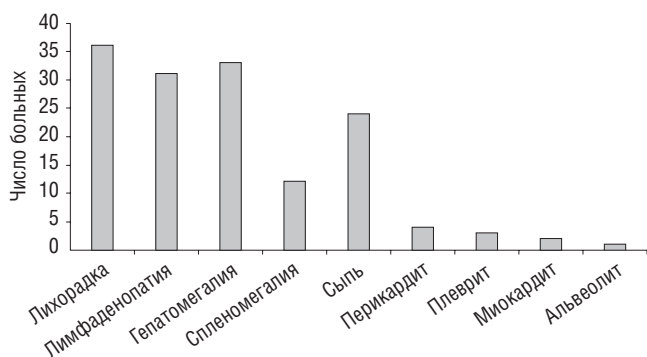


Рис. 1. Структура системных проявлений на момент начала терапии ТЦЗ

Результаты

Уже после первой инфузии лихорадка купировалась у 35 из 36 пациентов, через 1 мес существенно уменьшилось число системных проявлений и были купированы полисерозиты; число пациентов, имевших сыпь, уменьшилось с 24 (48,9%) до 5 (10,2%). Размеры печени и селезенки нормализовались практически в половине случаев. В дальнейшем из системных проявлений чаще всего наблюдались гепатомегалия, лимфаденопатия и сыпь, не определяющие тяжесть состояния пациентов (рис. 2). На 6-м месяце терапии у одного пациента зафиксирован инструментально подтвержденный эпизод перикардита, хронологически совпавший с увеличением интервала между инфузиями. Следует отметить, что при длительном наблюдении (>1 года) эпизоды сыпи носили спонтанный характер, не имели четкой связи с интервалом между инфузиями, не сопровождалась иными признаками активности заболевания.

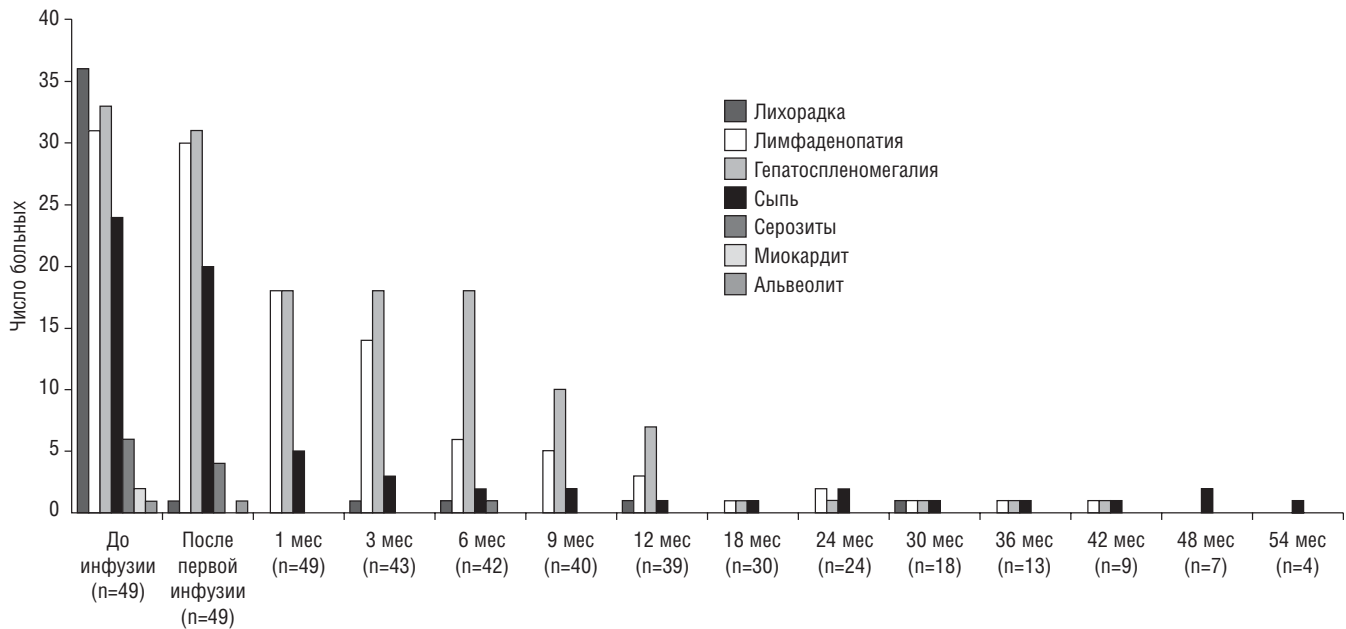


Рис. 2. Динамика системных проявлений сЮА на фоне терапии ТЦЗ

Через 1 мес от начала терапии число больных без активного артрита составляло 6 (14,3%), медиана числа активных суставов (ЧАС) – 8,0 [2,0; 15,0], числа суставов с ограничением функции (ЧСОФ) – 10,5 [4,0; 19,0]; через 6 мес – 15 (35,7%), 2,0 [0; 6,0] и 5,0 [2,0; 12,0]; к 12 мес терапии – 18 (46,2%), 0,5 [0; 2,5] и 2,0 [0,5; 7,0]; к 24 мес – 18 (75%), 0 [0; 1,0] и 2,0 [1,5; 7,5] соответственно (рис. 3). Следует отметить, что быстрее всего на фоне терапии ТЦЗ купировался артрит мелких суставов кистей и стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов. Медленнее всего развивался ответ при вовлечении в патологический процесс лучезапястных, межзапястных, тазобедренных суставов и шейного отдела позвоночника. Обращено внимание на более длительное развитие положительной динамики у пациентов с синовиальными кистами (12 человек). Четверо из них прекратили терапию в первые 3 мес в связи с инфузионными реакциями, из оставшихся 8 только у троих сформировалась ремиссия

к 12 мес терапии. Интересно, что при наличии межмышечных синовиальных кист отсутствовала лабораторная активность заболевания и в большинстве случаев существенно не страдала функция суставов, а также не было болевого компонента.

При динамическом рентгенологическом исследовании у 10 пациентов выявлено прогрессирование эрозивного артрита в запястьях с уменьшением их высоты, у 10 – прогрессирование деструкции тазобедренных суставов, у 8 пациентов дошкольного возраста отмечался ускоренный рост костей запястий. В большинстве случаев отсутствовала корреляция между прогрессированием рентгенологических изменений и клинической активностью артрита.

За период наблюдения отмечена положительная динамика функционального статуса пациентов. На момент начала терапии 2 из 49 (4,1%) пациентов имели I функциональный класс, 30 (61,2%) – II функциональный класс,

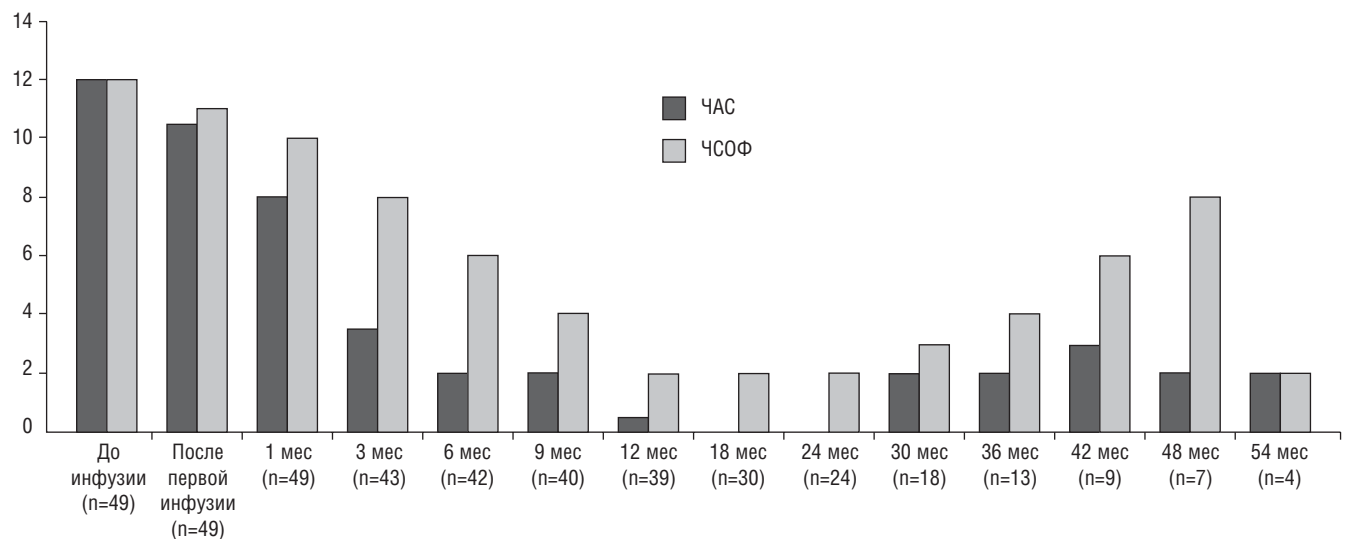


Рис. 3. Динамика суставного статуса на фоне лечения ТЦЗ

17 (34,7%) – III. Через 12 мес – 18 (46,2%), 12 (30,8%) и 9 (23,1%), через 24 мес – 18 (75%), 4 (16,7%) и 2 (8,3%), через 36 мес – 6 (46,2%), 5 (38,5%) и 2 (15,4%) соответственно. Следует отметить, что зафиксированная у ряда пациентов отрицательная динамика по функциональному статусу обусловлена прогрессированием деструкции тазобедренных и лучезапястных суставов.

Поскольку в исследовании не ставилась задача оценить влияние ТЦЗ на состояние минеральной плотности кости (МПК), то динамику денситометрических показателей удалось оценить только у 15 пациентов из 38 продолжающих терапию. У 8 из них на момент начала терапии был выявлен остеопороз (Z-критерий в интервале от -3,0 до -6,8 SD), у 5 – остеопения (Z-критерий

в интервале от -1,5 до -2,5 SD), у двоих МПК соответствовала возрастной норме. За период наблюдения нарастание остеопении зарегистрировано у 4, нарастание остеопороза – у двух пациентов (-3,0 и -3,5 SD исходно, -5,3 и -5,6 SD на 4-м году терапии). У трех пациентов развились компрессионные переломы позвоночника. У двоих, напротив, выявлено повышение МПК после 2 лет терапии (-6,8 и -5,3 SD на начало терапии; -0,9 и -3,0 SD через 24 мес соответственно). При этом не было корреляции между нарастанием деструкции суставов и МПК (прогрессирование деструкции при нормальной МПК у 4 детей).

На фоне терапии ТЦЗ наблюдалась значительная положительная динамика СОЭ, уровней гемоглобина,

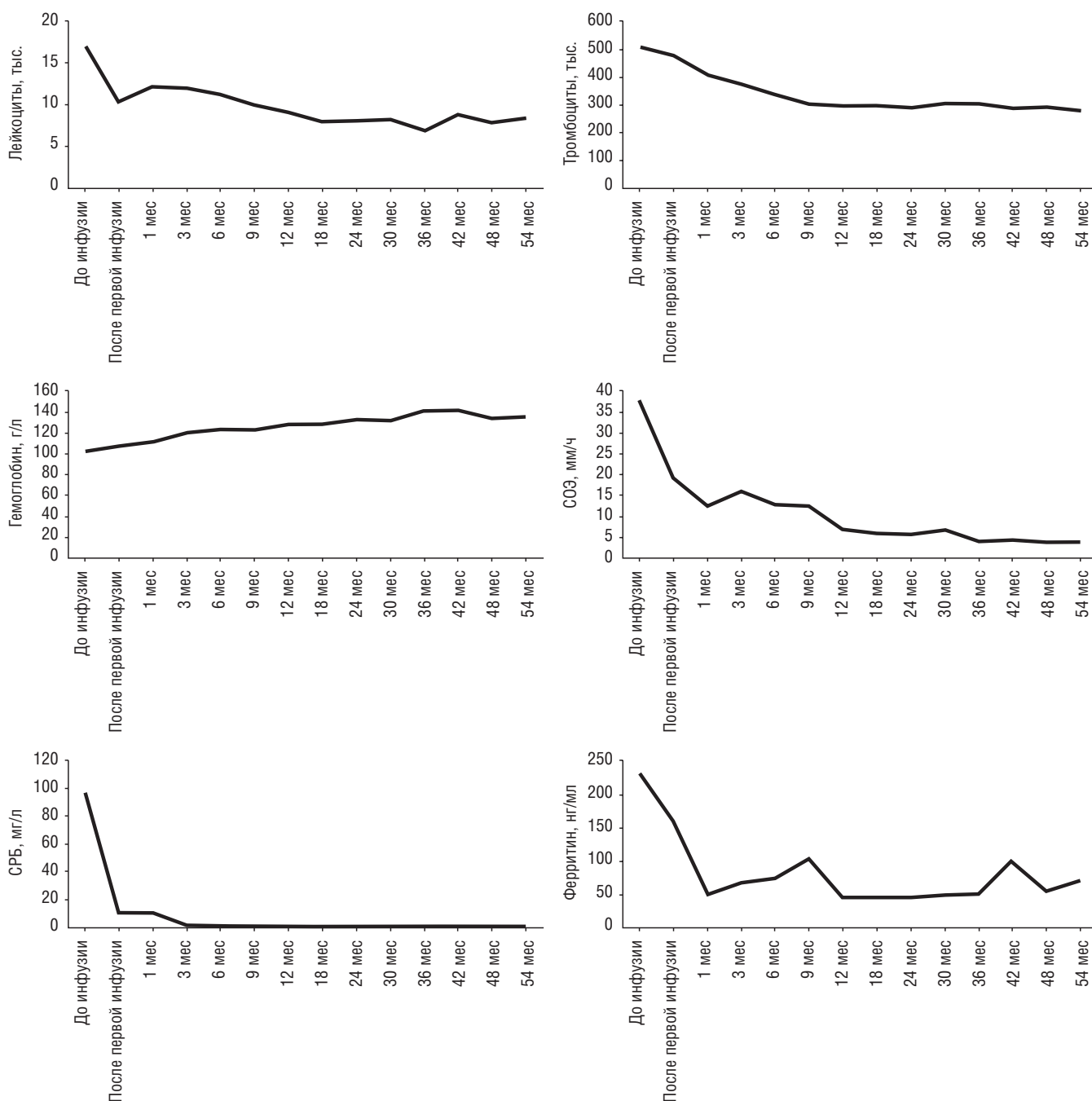


Рис. 4. Динамика основных лабораторных показателей на фоне терапии ТЦЗ

лейкоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина (рис. 4). Уровни СРБ и ферритина снижались драматически и нормализовались к исходу 1-го месяца терапии у большинства пациентов, за исключением тех, которые по организационным причинам получали ТЦЗ с нестабильным интервалом, превышающим 4 нед (15 больных). Снижение СОЭ, уровней лейкоцитов и тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина происходило более медленно с нормализацией у большинства пациентов к 3-му месяцу терапии. При развитии обострений из лабораторных показателей в первую очередь значительным повышением реагировал уровень ферритина, в меньшей степени – СРБ, тогда как СОЭ повышалась незначительно.

С учетом неоднородности исследуемой выборки нами была предпринята попытка исследовать влияние на эффективность проводимой терапии различных факторов, включая:

- 1) возраст дебюта заболевания;
- 2) длительность заболевания на момент начала терапии ТЦЗ;
- 3) предшествующий опыт применения других ГИБП;
- 4) число системных проявлений;
- 5) активность суставного синдрома на момент начала терапии ТЦЗ;
- 6) интервал между инфузиями.

При оценке динамики основных показателей активности заболевания внутри каждой из групп, составленных по указанным признакам, полученные результаты позволили отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий сравниваемых параметров на фоне терапии ТЦЗ ($p < 0,05$). Сравнительный анализ между группами по исследуемым параметрам не продемонстрировал статистически достоверных различий по ответу на терапию ($p > 0,05$), хотя отмечалась тенденция к нарастанию активности артрита в интервале от 24 до 36 мес терапии у детей, заболевших до 3-летнего возраста, у больных с полиартритом и у пациентов с минимальными системными проявлениями на момент начала терапии. Важным

аспектом является более медленное нарастание эффекта по суставному статусу у пациентов с полисерозитами, что следует учитывать при решении вопроса об эффективности и необходимости продолжения терапии у подобных больных. Уровень СРБ был достоверно выше в группе пациентов, получавших другие ГИБП до включения в исследование, на момент начала терапии и в течение 1-го года ($p < 0,05$). В целом, ТЦЗ оказал положительное влияние на течение заболевания вне зависимости от исследуемых факторов.

У 100% пациентов, которым была начата терапия, было получено улучшение после первой инфузии ТЦЗ. 30% улучшение по критериям ACRpedi (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов) через 1 мес после начала терапии было зафиксировано у 89,8% пациентов, продолжение терапии сопровождалось дальнейшей положительной динамикой (рис. 5). Через 12 мес 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi зарегистрировано у 97,4; 92,3; 69,2 и 41,0% из 39 пациентов, через 24 мес ($n=24$) – у 100; 95,8; 75,0 и 50%, через 36 мес ($n=13$) – у 100; 100; 84,6 и 53,8%, через 48 мес ($n=9$) – у 100; 100; 66,7 и 44,4%. Стадия неактивной болезни зафиксирована к 12 мес у 8 (20,5%) больных. В настоящее время терапию ТЦЗ продолжают 38 пациентов, 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi отмечается соответственно у 100; 97,4; 73,7 и 44,7% из них, 10 (26,3%) находятся в стадии неактивной болезни, из них у 8 зарегистрирована медикаментозная ремиссия. Медиана индукции неактивной фазы болезни составила 10 [1; 18] мес.

Всего за период наблюдения произошло 46 обострений (0,49 на 100 пациенто-лет; табл. 2). Большинство из них (41,3%) было связано с нарушением сроков введения препарата. У этих больных отмечались значительно более высокие значения СОЭ и СРБ ($p < 0,05$), однако не было существенных различий в динамике артрита по сравнению с остальными пациентами, хотя системный счет существенно различался в двух группах ($p < 0,05$). При нормализации сроков введения ТЦЗ в дальнейшем разница между группами постепенно нивелировалась.

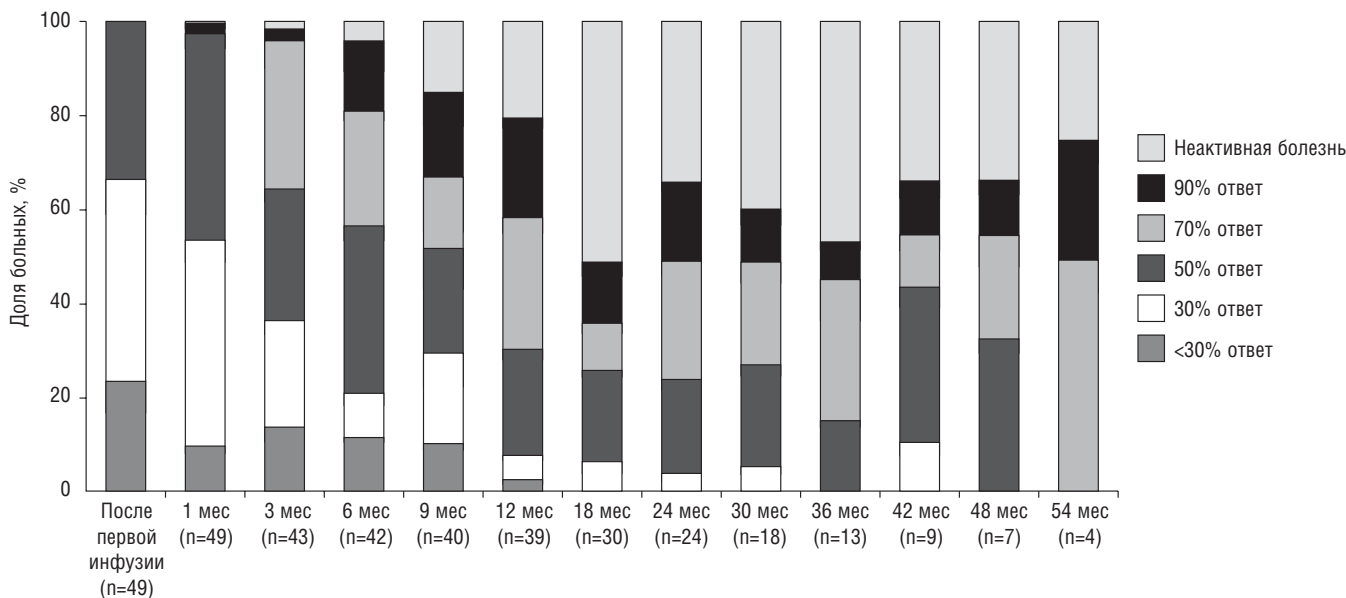


Рис. 5. Эффективность терапии согласно критериям ACRpedi

Таблица 2 Причины обострений сЮА на фоне терапии ТЦЗ

Причины обострений	1-й год (n=39)	2-й год (n=30)	3-й год (n=18)	4-й год (n=9)	5-й год (n=4)
Нарушение сроков введения препарата	13	2	3	1	–
Уменьшение расчетной дозы при увеличении массы тела	–	–	2	–	–
Инфекционные заболевания	3	1	4	–	1
Уменьшение дозы ГК	1	2	4	1	–
Отмена БПВП	–	2	1	1	–
Нарушение методики выполнения инфузии	1	2	–	–	–
Оперативные вмешательства	–	1	–	1	–
Всего	18	9	14	4	1

В некоторых случаях обострения могли быть связаны с нарушением методики выполнения инфузий: струйное введение препарата либо медленное введение в течение 6–8 ч. У 4 пациентов перед введением ТЦЗ по месту жительства выполнялась необоснованная премедикация дексаметазоном, что, с одной стороны, не позволяет оценить реальную эффективность терапии, а с другой – может спо-

собствовать возникновению гормонозависимости и гормонорезистентности.

В процессе лечения проводилась коррекция сопутствующей терапии. Из 38 пациентов, продолжающих терапию ТЦЗ, потребность в приеме НПВП сохраняется у 17 (44,7%). Доля больных, получающих ГК, уменьшилась до 60,5%, а средняя доза ГК – до 0,15±0,11 мг/кг в сутки на пересчете на преднизолон (p<0,01). Терапию метотрексатом в средней дозе 13,6 мг/м² поверхности тела в неделю продолжают 33 (86,8%) пациента. При обострении артрита 6 больным вводились ГК в наиболее активные суставы. Внутривенное введение ГК в период терапии ТЦЗ выполнялось у 5 пациентов в связи с возникновением инфузионной реакции на ТЦЗ, у 4 – при развитии САМ.

Анализ безопасности и переносимости терапии тоцилизумабом. Оценка безопасности лечения ТЦЗ проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

Зарегистрированные неблагоприятные реакции (НР) условно можно разделить на 4 группы: постинфузионные реакции (14%), отклонения лабораторных показателей (42%), инфекции (33%), метаболические нарушения (11%).

К числу постинфузионных реакций отнесены все изменения в клиническом статусе, развившиеся в течение первых 3 сут после инфузии. Они зарегистрированы у 9 (18,4%) пациентов (табл. 3), носили кратковременный характер, не потребовали коррекции дозы и сроков введения препарата.

Отклонения лабораторных показателей в ходе динамического наблюдения зафиксированы у 24 (49%) пациентов (см. табл. 3).

Нейтропения отмечалась почти у половины больных (44,9%). Всего за период наблюдения зарегистрировано 60 эпизодов нейтропении, 24 из них (40,0%) – I, 26 (43,3%) – II, 10 (16,7%) – III степени. 34 эпизода максимального снижения уровня нейтрофилов зарегистрированы в 1-е сутки после инфузии (55,9%), 26 – на 3-и сутки. 58 из 60 эпизодов разрешились самостоятельно, два пациента при развитии нейтропении II степени в территориальных центрах по месту жительства получили колониестимулирующий фактор в виде однократной инъекции. Только у 4 пациентов выявлена нейтропения после первой инфузии. В одном случае при развитии нейтропении III степени на 5-м месяце терапии ТЦЗ был отменен, что через 6 нед вызвало обострение сЮА, потребовавшее возобновления терапии с увеличением интервала между инфузиями до 4 нед и уменьшением дозы препарата.

Таблица 3 НР, развившиеся при терапии ТЦЗ

НР	Число больных, n (%)
Инфузионные реакции*	6 (12,2)
Постинфузионные реакции:	9 (18,4)
головная боль, головокружения	2 (4,1)
боль в горле	4 (8,2)
боль в грудной клетке	5 (10,2)
боль в животе	3 (6,1)
рвота	1 (2,0)
повышение артериального давления	1 (2,0)
локальная реакция	1 (2,0)
дисгидротическая экзема	2 (4,1)
фотодерматит	1 (2,0)
Отклонения лабораторных показателей:	24 (49,0)
нейтропения	22 (44,9)
тромбоцитопения	8 (16,3)
лейкоцитоз	8 (16,3)
гипербилирубинемия	3 (6,1)
повышение уровней трансаминаз	7 (14,3)
микрогематурия	1 (2,0)
снижение уровня IgG	10 (20,4)
гипофибриногенемия	8 (16,3)
Инфекционные заболевания:	31 (63,3)
ОРВИ	29 (59,2)
катаральный отит	3 (6,1)
синусит	1 (2,0)
бронхит	1 (2,0)
пневмония	2 (4,1)
паронихий	1 (2,0)
конъюнктивит	2 (4,1)
хлалязион	1 (2,0)
острая кишечная инфекция	1 (2,0)
грибковая инфекция	2 (4,1)
периодонтит	2 (4,1)
фурункулез	1 (2,0)
вирусные бородавки	4 (8,2)
ветряная оспа*	2 (4,1)
туберкулез*	1 (2,0)
остеомиелит*	1 (2,0)
панникулит	1 (2,0)
Метаболические нарушения	6 (12,2)
САМ*	4 (8,2)

Примечание. * – серьезные НР.

У 8 (16,3%) пациентов был зафиксирован 21 эпизод тромбоцитопении с минимальным снижением числа тромбоцитов до $108 \cdot 10^9/\text{л}$. Указанные изменения не потребовали коррекции терапии и не были связаны с развитием САМ. У 8 (16,3%) больных в течение 1 сут после инфузии выявлен лейкоцитоз, максимально до $36,1 \cdot 10^9/\text{л}$. При дополнительном обследовании инфекция исключена. В 6 случаях указанные эпизоды отмечены после первой инфузии, в двух – через 1,5 и 6 мес после начала терапии ТЦЗ соответственно, на фоне выраженного обострения сЮА, спровоцированного нарушением сроков введения препарата. У 3 (6,1%) больных развилась гипербилирубинемия с максимальным увеличением концентрации билирубина в 1,5 раза выше нормы, синдром Жильбера был исключен.

У 8 пациентов при длительной терапии зарегистрированы эпизоды снижения уровня фибриногена до 1,4–1,8 г/л при исходно нормальном или повышенном его содержании. Эти изменения не были связаны с развитием САМ. Для оценки важности этого феномена необходимы дальнейшее наблюдение и контроль коагулограммы.

У 9 (18,4%) больных после 6 мес лечения было зафиксировано снижение уровня IgG до 5,0–7,8 г/л (норма – 8,0–17,0 г/л), у одной пациентки на момент включения уровень IgG составил 2,9 г/л и в дальнейшем колебался в диапазоне 3,7–5,3 г/л. Она получала ТЦЗ в качестве второго ГИБП после прекращения терапии ритуксимабом, осложнившейся бактериальным сепсисом.

Различные инфекции в течение всего периода наблюдения выявлены у 31 (63,3%) больного (см. табл. 3). У 29 из них зарегистрировано 52 эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Частота ОРВИ не превышала среднестатистическую среди детей в целом, носила сезонный характер и только у одной пациентки ОРВИ сочеталась с нейтропенией II–III степени и снижением уровня IgG до 5,9–5,6 г/л. ОРВИ имели легкую и среднюю степень тяжести, не потребовали коррекции доз ТЦЗ, но у 6 пациентов послужили основанием для отсрочки проведения очередной инфузии на 3–7 дней. В одном случае отит и еще в одном – пневмония протекали асимптомно и были выявлены при дополнительном углубленном обследовании. Следует отметить, что практически все инфекции не сопровождались повышением острофазовых показателей, за исключением ветряной оспы, имевшей тяжелое течение, что потребовало госпитализации и было расценено как серьезная НР (СНР).

У 6 больных отмечалось увеличение массы тела (метаболические нарушения): умеренное (от +16% до +31%) – у трех, средней степени выраженности (+66%) – у одного и существенное (от +84% до +110%), с развитием ожирения II степени, – у двух пациентов.

Отдельно следует выделить СНР, которые были зарегистрированы у 11 (22,5%) пациентов, – состояния и/или отклонения лабораторных показателей, потребовавшие отмены терапии либо госпитализации (см. табл. 3).

У 6 (12,2%) из них терапия была прекращена, у остальных она прерывалась и была возобновлена после купирования СНР. Инфузионные реакции расценивались как СНР, наблюдались у 6 пациентов, что составило 0,063 на 100 пациенто-лет. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае они не возникали в ответ на первое введение пре-

парата. В двух случаях имелось достоверное нарушение правил проведения инфузии (в первом ТЦЗ вводился струйно, во втором был нарушен температурный режим его хранения).

Туберкулез был выявлен у одного пациента (первичный туберкулезный комплекс по данным мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ – органов грудной клетки без клинических признаков, подозрительных на инфекционный процесс), что послужило основанием для перерыва в терапии ТЦЗ и проведения комплексного противотуберкулезного лечения на протяжении 3 мес, в дальнейшем применение ТЦЗ было возобновлено.

За период наблюдения у 4 пациентов развился САМ. Связь с инфузией ТЦЗ при развитии САМ ни в одном случае не установлена. Предполагаемыми провоцирующими факторами стали нарушение сроков введения препарата, плановое оперативное вмешательство, нарушение приема ГК, ОРВИ. У всех пациентов терапия ТЦЗ в дальнейшем была продолжена.

В целом, у 10 (20,4%) больных переносимость ТЦЗ была хорошей (НР отсутствовали), у 33 (67,4%) – удовлетворительной (НР быстро купировались и не требовали отмены терапии) и у 6 (12,2%) – неудовлетворительной (ТЦЗ отменен из-за СНР).

В процессе динамического наблюдения нами проводилась оценка выживаемости терапии ТЦЗ. Ее продолжают 38 пациентов из исследуемой когорты. Максимальный срок наблюдения составил 54 мес. В течение первых 3 мес терапия была прекращена у 6 пациентов в связи с развитием инфузионных реакций ($n=4$), значительным повышением уровней трансаминаз ($n=1$), по организационным причинам ($n=1$). Через 6 мес ТЦЗ был отменен у одного пациента в связи с недостаточной эффективностью (сохранение активности артрита), однако следует отметить нечеткое соблюдение интервала между инфузиями по месту жительства и недостаточную дозу препарата (400 мг с интервалом, превышающим 4 нед, при массе тела 60 кг). У трех пациентов терапия была прекращена через 12 мес (один – инфузионная реакция, двое – организационные причины). 6 из 11 пациентов, прекративших терапию ТЦЗ, в дальнейшем получали другие ГИБП.

Обсуждение

В ноябре 2014 г. исполнилось 5 лет с того момента, когда ТЦЗ впервые был назначен при сЮА в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Если у первых пациентов мы ориентировались на информацию, почерпнутую из литературных источников и ограниченного использования ТЦЗ у взрослых с РА, то теперь мы можем подвести итоги его применения в реальной педиатрической практике, основываясь на собственном опыте.

ТЦЗ назначался наиболее тяжелым пациентам с сЮА, у которых предшествующая «стандартная» противоревматическая терапия не давала желаемого эффекта. Три четверти из них получали ГК, и у них отмечались осложнения стероидной терапии, более трети имели опыт применения других ГИБП, которые отменялись из-за недостаточной эффективности или НР.

Эффект от применения ТЦЗ развивался быстро, температура в 98% случаев нормализовалась уже после первой инфузии, в течение 1-го месяца терапии полностью купи-

рован полисерозит, отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома и лабораторных показателей со стойкой нормализацией уровня СРБ и СОЭ к исходу 3-го месяца у 75% пациентов. Положительный результат применения ТЦЗ, полученный в нашем исследовании, подтверждает данные литературы о ведущей роли ИЛ6 в патогенезе сЮА в течение значительного периода болезни [15].

Анализ доступной в настоящее время литературы показал, что наши данные по эффективности терапии согласуются с сообщениями других авторов. Наиболее значительный материал по эффективности и безопасности ТЦЗ при сЮА был получен в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TENDER [12, 13]. В нашей группе дети оказались сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания с больными, которые наблюдались в этой работе (средний возраст 8,8 и 9,0 года, средняя продолжительность сЮА 4,8 и 5,0 года соответственно). Однако следует отметить, что в исследовании TENDER фебрильная лихорадка отмечалась реже, чем у наших больных (в 58 и 73,5% случаев), а сыпь – в 36 и 49% соответственно. Кроме того, в отличие от настоящего исследования, в TENDER не включались пациенты с инфузионными реакциями в анамнезе и тяжелой сопутствующей патологией, тогда как в нашей группе были зафиксированы сепсис в анамнезе, бронхиальная астма и мочекаменная болезнь с острой почечной недостаточностью в анамнезе, у одного пациента на момент начала терапии подтвержден амилоидоз с нефротическим синдромом в анамнезе, двое перенесли САМ. Тем не менее к концу 3-го месяца терапии 86,1% наших пациентов достигли 30% улучшения по критериям ACRpedi, что сопоставимо с результатами исследования TENDER (85%). К концу 1-го года 30% улучшение отмечалось соответственно в 97,3 и 88% случаев. В то же время 70% и 90% ответ по ACRpedi в нашей группе наблюдался несколько реже (69 и 41%), чем в TENDER (80 и 59%). Вероятно, данное различие можно объяснить стабильностью интервалов между инфузиями в этом исследовании, тогда как часть наших пациентов (15 человек) получали ТЦЗ с увеличенным интервалом по организационным причинам; кроме того, число пациентов с системными проявлениями на момент начала терапии в нашей группе было больше. Тем не менее к концу 1-го года терапии динамика суставного синдрома была сопоставима. В нашей группе признаки активного артрита отсутствовали у 46,2%, в TENDER – у 48% больных. К концу 2-го года 90% улучшения по ACRpedi и неактивной стадии болезни достигли 50 и 33,3% наших пациентов (в TENDER – 46 и 33% соответственно). По данным исследования TENDER, эффективность ТЦЗ не зависела от предшествующего использования ГИБП, что подтверждают и наши результаты. Частота обострений также оказалась сопоставимой (0,4 и 0,49 на 100 пациенто-лет соответственно).

В Российской Федерации крупное исследование эффективности и безопасности терапии ТЦЗ при сЮА выполнено в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Е.И. Алексеевой и соавт. [16, 17], которые наблюдали 75 пациентов с сЮА. Их средний возраст (9 лет) сопоставим с нашим исследованием, тогда как медиана возраста дебюта составила 6 лет (3,4 года в нашем исследовании), средняя длительность болезни – 3,0 и 4,8 года

соответственно. На момент начала терапии, по данным Е.И. Алексеевой и соавт., лихорадку имели 91% пациентов, сыпь – 40%, кардит – 3%, в нашей группе лихорадка присутствовала у 73,5%, сыпь – у 49%, 8,2% имели перикардит, 4,0% – миокардит, 6,0% – плеврит, 2,0% – альвеолит. При этом средние показатели системного счета были сопоставимы (2,96 и 3,0 соответственно). Пациенты также различались по суставному статусу: медиана ЧАС 8,0 [4,0; 17,0] по сравнению с 12,0 [5,0; 25,0] в нашем исследовании, ЧСОФ – 9,0 [3,0; 17,0] и 12,0 [4,0; 30,0] соответственно. Активный артрит имели 56 из 75 (75%) пациентов НЦЗД и 98% наших больных. В исследовании Е.И. Алексеевой и соавт. преобладали дети с I и II классами функциональной недостаточности (38,7 и 50,7%), в нашем исследовании больше представлены II и III классы (61,2 и 34,7%). К 3-му месяцу терапии 30% улучшение по ACRpedi в нашей группе отмечалось в 86,0%, в НЦЗД – в 100% случаев. К концу 1-го года частота 30% улучшения составляла 97 и 100%, 50% улучшения – 92 и 98%, 70% улучшения – 69 и 95%, 90% улучшения – 41 и 75% соответственно. Наблюдавшиеся различия могут быть обусловлены большей активностью артрита, нестабильностью интервала между инфузиями ТЦЗ и, соответственно, реактивацией заболевания у ряда наших больных, а также более медленным ответом на терапию у пациентов, исходно имевших полисерозит и большее ЧАС. Следует отметить, что сопоставление результатов терапии у наших пациентов и больных НЦЗД позволяет говорить о возможной зависимости эффекта лечения от длительности болезни, возраста дебюта и степени активности артрита, и хотя статистический анализ наших данных не подтверждает это предположение, отсутствие достоверных различий может объясняться значительной неоднородностью популяции пациентов с сЮА в целом.

Согласно данным литературы, терапия ТЦЗ хорошо переносилась, зарегистрированные НР в основном были легкой и средней степени тяжести. В исследовании TENDER их частота составила 8,0 на 100 пациенто-лет, наиболее распространенными НР были инфекции (чаще верхних дыхательных путей, суммарно 3,0 на 100 пациенто-лет), головная боль и диарея. Следует отметить, что, поскольку ТЦЗ блокирует синтез СРБ, последний не может быть использован в качестве маркера инфекции (или активности заболевания). В начале исследования были зарегистрированы инфузионные реакции у 16% пациентов, получавших ТЦЗ. Всего зарегистрировано 0,25 СНР на 100 пациенто-лет. Наблюдались три эпизода САМ, однако только один из них, вероятно, связан с препаратом. Среди других НР, зафиксированных в исследовании TENDER, следует отметить нейтропению III степени у 17, IV степени (агранулоцитоз) – у 2 пациентов, ни один случай нейтропении не был ассоциирован с присоединением инфекции. У 21 пациента наблюдалось повышение уровней трансаминаз более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. О случаях туберкулеза не сообщалось.

В исследовании, выполненном Е.И. Алексеевой и соавт., число инфекционных и неинфекционных НР составило 2,4 и 5,0 на 100 пациенто-лет соответственно, СНР – 0,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции наблюдались у двоих больных (0,1 на 100 пациенто-лет) и послужили основанием для отмены терапии. Нейтро-

пения отмечалась у 40% пациентов, у 10% из них она соответствовала IV степени. Всем больным с нейтропенией III–IV степени вводился колониестимулирующий фактор.

В нашем исследовании частота НР оказалась меньше и составила 2,55 на 100 пациенто-лет, зарегистрировано значительно меньше инфекций – 0,84 на 100 пациенто-лет. Частота СНР составила 0,17 на 100 пациенто-лет, инфузионных реакций – 0,06 на 100 пациенто-лет. Как и в предыдущих исследованиях, развитие большинства инфекций протекало со скудной клинической симптоматикой и без повышения острофазовых показателей. Нейтропения наблюдалась у 44,9% пациентов, снижения числа нейтрофилов ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ не отмечалось. За исключением двух случаев нейтропения разрешалась самостоятельно и не ассоциировалась с развитием инфекционных осложнений. В связи с этим нужно отметить, что последние исследования также подтверждают: нейтропения у больных сЮА, получающих ТЦЗ, не ассоциируется с повышением риска инфекций [18].

Согласно данным исследования TENDER, рентгенологические изменения с течением времени возникали у многих пациентов, однако значительного прогрессирования таких нарушений в течение 2 лет лечения ТЦЗ не отмечалось [19]. В исследовании С. Аоки и соавт. [20] при хорошей клинической динамике суставного статуса отмечено рентгенологическое прогрессирование по кистям и крупным суставам при средней продолжительности терапии ТЦЗ 4,5 года, что соответствует нашим данным о нарастании ЧСОФ на 2–4-м году терапии, которое ассоциировалось с рентгенологически подтвержденным прогрессированием деструкции лучезапястных и тазобедренных суставов. Все эти пациенты имели поражение лучезапястных и тазобедренных суставов на момент начала терапии. Следует отметить, что аналогичная картина наблюдалась при исследовании рекомбинантного гормона роста (рГР) у детей с ЮИА, что позволяет предположить сходный механизм воздействия на костную систему рГР и блокады ИЛ6 [21].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о возможности взаимосвязи между терапией ТЦЗ (как и другими ГИБП) и САМ. С одной стороны, при назначении ТЦЗ описаны случаи развития САМ, что служит фактором, ограничивающим применение этого препарата у данной категории пациентов [22]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития САМ при использовании ГИБП, в частности

ТЦЗ [23]. Отдельные публикации свидетельствуют об эффективном применении ТЦЗ при САМ [24]. В нашем исследовании двое пациентов начали терапию ТЦЗ с хорошей переносимостью и эффективностью после положительной динамики симптомов САМ на фоне введения ГК и внутривенного иммуноглобулина. В то же время 4 пациента перенесли САМ на различных сроках терапии ТЦЗ. Во всех случаях достоверная связь с инфузией препарата маловероятна, все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные литературы о том, что применение ТЦЗ не повышает риск развития САМ, но и не предотвращает его возникновение [15, 23].

Применение ТЦЗ при сЮА подтвердило его стероидосберегающий эффект, позволив существенно снизить дозу ГК у всех пациентов как по данным литературы [12, 13, 16, 17], так и в нашем исследовании. Однако следует отметить, что, по нашим наблюдениям, 26% обострений было связано с необоснованными попытками отмены ГК и метотрексата, и это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к коррекции сопутствующей терапии.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало высокую эффективность терапии сЮА ТЦЗ, приемлемый профиль безопасности при условии тщательного мониторинга состояния пациентов и взвешенного подхода к коррекции сопутствующей терапии. При наличии таких неблагоприятных факторов, как возраст дебюта заболевания до 3 лет, быстрое формирование полиартрита, особенно с начальными признаками поражения тазобедренных и лучезапястных суставов, формирование синовиальных кист, полисерозит, вопрос о подключении ТЦЗ должен решаться в более ранние сроки. Назначение ТЦЗ требует безотлагательного обеспечения преемственности терапии с четким соблюдением сроков, доз и правил проведения инфузий, а также регулярного обследования больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. P. 218–322.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей редакцией А.А. Баранова. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. *Juvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms. Guidelines for doctors, teachers, researchers]. Baranov AA, editor. Moscow: VEDI; 2007. 368 p.]
- Sawhney S, Woo P, Murrey KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421–6. doi: 10.1136/adc.85.5.421
- De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1158–63. doi: 10.1002/art.1780340912
- Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996;87(11):4824–30.
- De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998;25(2):203–7.
- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not

- by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:1731–40. doi: 10.1016/j.intimp.2005.05.010
8. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:231–8. doi: 10.1385/CRIAI:28:3:231
 9. 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;371:998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
 10. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 Suppl 3:715.
 11. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. 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:R1281–8. doi: 10.1186/ar1826
 12. De Benedetti F, Brunner H, Allen R, 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:S1029–30.
 13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385–95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
 14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, 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 Feb;31(2):390–2.
 15. 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 Feb 1;2:1. eCollection 2012. doi: 10.1007/s13554-012-0001-6
 16. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):26–34. [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12 months follow-up. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2013;12(2):26–34. (In Russ.)].
 17. Alexeeva EI, Baranov AA, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology Volume.* 2013(2013), Article ID 548312, 8 p. doi: 10.1155/2013/548312
 18. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S23–4. doi: 10.1002/art.38430
 19. Malattia C, Ruperto N, Palmisani E, et al. Assessment of radiographic progression in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab: 2-year results from the TENDER Trial. *Arthritis Rheum.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S96–7. doi: 10.1002/art.38482
 20. Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1171–7. doi: 10.3899/jrheum.130924
 21. Шаповаленко АН, Никишина ИП, Шарова АА. Проблема нарушения роста у больных ювенильными артритами. *Научно-практическая ревматология.* 2007;(5):74–82. [Shapovalenko AN, Nikishina IP, Sharova AA. The problem of dysplasia in patients with juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;(5):74–82. (In Russ.)].
 22. 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 Rheumatol Online J.* 2012 Aug 29;10(1):30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
 23. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S83–4. doi: 10.1002/art.38472
 24. Митенко ЕВ, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Слепцова ТВ. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология.* 2013;(4):154–8. [Mitenko EV, Alekseeva EI, Denisova RV, Sleptsova TV. Clinical case of the use of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013;(4):154–8. (In Russ.)].