

О.Л. Ломакина¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, А.Н. Фетисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Ломакина Ольга Леонидовна, аспирант ревматологического отделения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97, e-mail: lomakolga@mail.ru

Статья поступила: 11.11.2013 г., принята к печати: 14.01.2014 г.

В статье приведен случай успешного применения препарата моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 (тоцилизумаб) при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита. Лечение тоцилизумабом в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение физической активности ребенка, развитие ремиссии системного ювенильного идиопатического артрита, позволило избежать назначения глюкокортикоидов *per os*.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1): 93–96)

Системный артрит — вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), который протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [1]. Системный ЮИА может дебютировать в любом возрасте с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. У 50% больных сЮИА, несмотря на проводимую терапию нестероидными противовоспалительными средствами, глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации [1, 2]. Необходимо отметить, что глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациен-

тов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности к синдрому Кушинга, низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, катаракте и гормонозависимости [1–3]. В ряде случаев длительный активный воспалительный процесс — «цитокиновый шторм» у пациентов с сЮИА приводит к развитию жизнеугрожающего осложнения — синдрома активации макрофагов [4, 5].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного идиопатического артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Таким препаратом является тоцилизумаб — рекомбинантные гуманизированные монокло-

O.L. Lomakina¹, E.I. Alexeyeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, A.N. Fetisova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of successful use of a preparation of monoclonal antibodies to interleukin 6 receptors (tocilizumab) at a severe systemic juvenile idiopathic arthritis. Tocilizumab treatment promptly provided decrease of clinical and laboratory parameters of the disease activity, increase in the child's physical activity, systemic juvenile idiopathic arthritis remission development and allowed avoiding *per os* prescription of glucocorticoids.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab.

(Pediатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (1): 93–96)

Рис. 1. Функциональная способность коленных суставов до лечения (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

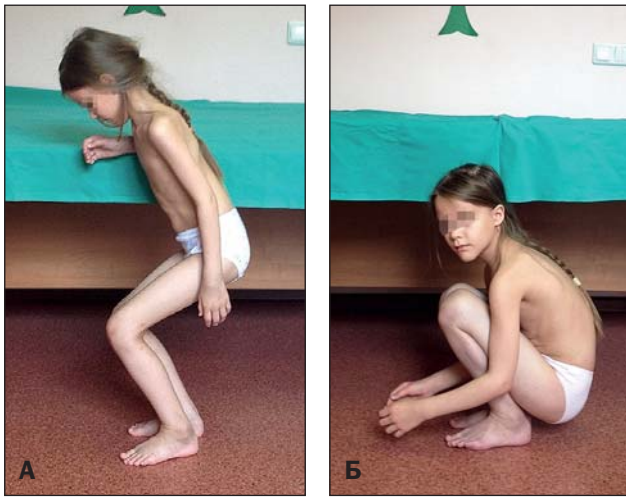


Рис. 2. Функциональная способность межфаланговых суставов кисти до лечения (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



нальные антитела к человеческому рецептору интерлейкина (*Interleukin*, IL) 6, цитокину, играющему ведущую роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни. Об этом свидетельствует представленное клиническое наблюдение.

Пациентка Карина Р., 9 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с сентября 2013 г. с возраста 9 лет с диагнозом «Юношеский артрит с системным началом». Девочка больна с возраста 7 лет, с мая 2012 г., когда появились фебрильная лихорадка, сыпь на теле и конечностях (пятнисто-папулезная, мигрирующая с угасанием в течение суток, шелушение кожи кистей рук), боль в ногах и плечах. Ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 55 мм/ч, лейкоцитоз (число лейкоцитов 14×10^9 /л); при иммуноферментном анализе обнаружены положительные антитела к лямблиям и иерсиниям. Выставлен диагноз: «Псевдотуберкулез, экзантемно-суставная форма, энтеробиоз, кишечный лямблиоз». Девочке проводили этиотропную терапию. На фоне лечения угасла пятнисто-папулезная сыпь, купировались лихорадка, боли в суставах. Осенью 2012 г. вновь появляются субфебрильная лихорадка, высыпания на коже. Сыпь мелкопапулезная и уртикарная, исчезающая во второй половине дня. При обследовании в кале дважды выявлены яйца гельминтов (аскариды). В связи с этим девочке был проведен курс этиотропной терапии, при повторном обследовании кала яйца глист не выявлены.

01.02.2013 г. впервые появились отек, гиперемия кожи, боль при пальпации и движении в области плюснефаланговых суставов II–IV пальцев левой стопы. Хирургом по месту жительства выставлен диагноз «Флегмона», назначено лечение антибактериальными и антигистаминными препаратами, местно — мазью Вишневского. Эффекта от проводимой терапии не было. В течение 4 мес ребенку неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии по поводу субфебрильной лихорадки. С 30.05.13 г. температура приобретает фебрильное значение, наблюдается в утренние часы. Девочка периодически жаловалась на боль в левом коленном суставе. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение стационара по месту жительства с диагнозом «Лихорадка неясного генеза». В стационаре пациентке приводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном в течение 7 дней, азитромицином — в течение 4 дней. На фоне лечения положительной динамики в состоянии ребенка не было, сохранялась фебрильная лихорадка. Появились жалобы на утреннюю скованность в суставах кистей, преимущественно в межфаланговых суставах V пальцев обеих рук. Нарастали патологические изменения и по данным лабораторных показателей. В клиническом анализе крови: анемия (гемоглобин 85 г/л), тромбоцитоз до 784×10^9 /л, лейкоцитоз до 16×10^9 /л, ускорение СОЭ до 67 мм/ч; при иммунологическом обследовании: повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 14 мг/л. Ребенку было проведено компьютерное исследование органов малого таза, грудной, брюшной полостей, коленных и тазобедренных суставов, биопсия костного мозга и лимфатического узла. По данным проведенных исследований выявлены: синовит левого коленного сустава, сакроилеит, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, первичный туберкулезный комплекс в фазе кальцинации. По результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз «Юношеский артрит с системным началом». Назначенная терапия нестероидными противовоспалительными средствами и противотуберкулезными препаратами оказалась неэффективной.

В связи с сохраняющейся активностью процесса в сентябре 2013 г. девочка впервые была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная припухлость коленных (рис. 1А), голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, мелких суставов кистей (рис. 2А) и стоп с сильной болью и ограничением движений. Длительность утренней скованности составляла 4 ч. Девочка практически не вставала из-за боли в суставах, не могла себя обслуживать. При физикальном обследовании обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При лабораторном обследовании: в клиническом анализе крови отмечались анемия, тромбоцитоз, значительное ускорение СОЭ; при иммунологическом обследовании: повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 10 раз (табл.). Учитывая клиническую картину болезни (длительную

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ЮИА на фоне терапии тоцилизумабом у больной Карины Р., 9 лет

Показатели	Длительность терапии тоцилизумабом			
	Фон	1 день	4 нед	20 нед
Температура тела (С)	39,0	36,7	36,6	36,7
Пятнисто-папулезная сыпь	да	да	нет	нет
СОЭ (мм/ч)	70	27	4	5
Гемоглобин (г/л)	85	120	127	123
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	3,71	4,4	5,04	5,34
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	713	714	224	300
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	11,46	10,91	6,52	7,3
СРБ (мг/л), норма до 5	177	5,26	< 1,0	< 1,0
IgG (г/л), норма (5,72–14,74)	31,73	-	15,11	13,3
Процент улучшения по критериям АКР _{педи}	-	-	90%	

лихорадку, сыпь, генерализованный суставной синдром, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию), высокие лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ), подтвержден диагноз системного ювенильного идиопатического артрита (согласно МКБ-10, M08.2 Юношеский артрит с системным началом).

Выбор препарата для лечения пациентки определялся ведущей ролью IL 6 в генезе внесуставных проявлений ювенильного артрита [6], синтезе гепатоцитами острофазовых белков воспаления (СРБ, амилоида А, гаптоглобина и фибриногена), развитии анемии вследствие секреции гепатоцитами гепсидина. Гепсидин уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [7–11]. В нормальных концентрациях IL 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [12]. В повышенных концентрациях IL 6, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом [13]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, фатального осложнения сЮИА.

Тоцилизумаб (Актэтра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) зарегистрирован в Российской Федерации, Европе, США и Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита [13, 14]. Основанием для регистрации препарата для лечения системного варианта ювенильного идиопатического артрита были положительные результаты ряда клинических исследований по оценке эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с этим вариантом болезни [15–21].

Результаты исследований тоцилизумаба продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с сЮИА, что позволило инициировать лечение тоцилизумабом нашей пациентке в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед.

Генерализованный суставной синдром у пациентки проявлялся выраженной припухлостью коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, мелких суставов кистей и стоп с сильной болью и ограничением движений. Длительность утренней скованности составляла 4 ч. В сочетании с терапией тоцилизумабом назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба и метотрексата показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка, девочка стала более активной; через 4 нед продолжительность утренней скованности сократилась и составляла 30–40 мин, уменьшилась интенсивность боли, вырос объем движений в коленных (рис. 1Б), лучезапястных, голеностопных, локтевых суставах, мелких суставах кистей (рис. 2Б), девочка начала себя обслуживать, снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 4 мес наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным: девочка не лихорадила, купировались сыпь, утренняя скованность; полностью восстановился объем движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, тазобедренных, локтевых суставах, мелких суставах кистей, в связи с чем зарегистрирована стадия неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне лечения тоцилизумабом не отмечено.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстропрогрессирующее течение системного варианта ювенильного идиопатического артрита, характеризующегося фебрильной лихорадкой, тяжелым суставным синдромом, выраженной функциональной недостаточностью.

Назначение гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие ремиссии сЮИА, позволило избежать назначения глюкокортикоидов *per os*.

Необходимо отметить отсутствие нежелательных явлений на введение тоцилизумаба.

Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба для лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2011. 794 p.
2. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (5): 14–25.
3. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
4. Kelly A., Ramanan A. V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 477–81.
5. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 95: 38–41.
6. Rothwell N. J., Busbridge N. J., Lefeuvre R. A., Hardwick A. J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991; 69: 1465–1469.
7. Castell J. V., Gomez-Lechon M. J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988; 232: 347–350.
8. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1271–1276.
9. Ikebuchi K., Wong G. G., Clark S. C., Ihle J. N., Hirai Y., Ogawa M. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84: 9035–9039.
10. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T., Maruyama Y., Friese P., Burstein S. A. Interleukin-6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. *Eur J Immunol*. 1990; 20: 1927–1931.
11. Tsigos C., Papanicolaou D. A., Defensor R., Mitsiadis C. S., Kyrou I., Chrousos G. P. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997; 66: 54–62.
12. Heliövaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L., Tuominen J. A., Ebeling P. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 729–736.
13. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR
14. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/english/index.html>
15. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (Suppl. II): 550.
16. 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.
17. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
18. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371: 998–1006.
19. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FR10462]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
20. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 719.
21. Баранов А. А., Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б., Слепцова Т. В., Митенко Е. В., Чистякова Е. Г., Фетисова А. Н. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 26–34.