

В.А. Кельцев, Л.И. Гребёнкина, Е.Д. Моисеева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения метотрексатом и тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом детей с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры ИПО педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 373-70-95, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 19.12.2014 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. **Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения метотрексатом и тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА. **Методы.** Использованы клинико-лабораторные, биохимические, иммунологические методы исследования крови в динамике заболевания на фоне проводимой терапии. **Результаты.** Тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. При лечении только метотрексатом эффективность проводимой терапии была значительно ниже и не всегда эффективной. **Заключение.** Тоцилизумаб — перспективный препарат для лечения детей, больных полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита, рефрактерной к стандартной иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, тоцилизумаб, метотрексат.

(Для цитирования: Кельцев В. А., Гребёнкина Л. И., Моисеева Е. Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения метотрексатом и тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом детей с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (2): 166–172. doi: 10.15690/pf.v12i2/1279)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, со сложным аутоагрес-

сивным патогенезом. ЮИА — одна из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей [1]. ЮИА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патоло-

V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina, E.D. Moiseeva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Efficiency and Safety of Treating Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis with Methotrexate and with Methotrexate Combined with Tocilizumab

Substantiation. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most frequent rheumatic disease in children and is characterized by primary damage of joints, and also the pathology of other bodies and fabrics with the formation of polyorgan insufficiency of various degree of expressiveness. **Research objective.** A comparative assessment of efficiency and safety of tocilizumab in combination with methotrexate in comparison with the therapeutic efficiency of only methotrexate in patients with polyarticular JIA. **Methods.** Clinical-laboratory, biochemical, immunological methods of blood tests were used against the carried-out therapy in dynamics of the disease. **Results.** Tocilizumab in combination with methotrexate has an expressed anti-inflammatory effect in children sick with polyarticular JIA. During treatment with only methotrexate the therapy efficiency was much lower and not always effective. **Conclusion.** Tocilizumab is a promising drug for treating juvenile arthritis, refractory to standard immunosuppressive therapy.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, tocilizumab, methotrexate.

(For citation: Keltsev V. A., Grebenkina L. I., Moiseeva E. D. Comparative evaluation of the Efficiency and Safety of Treating Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis with Methotrexate and with Methotrexate combined with Tocilizumab. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 166–172. doi: 10.15690/pf.v12i2/1279)

гией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности разной степени выраженности. Заболевание приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей [2, 3].

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии используют широкий спектр противоревматических препаратов. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни большинства больных ювенильным артритом [4], однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [5–8].

Учитывая участие цитокинов в патогенезе ЮИА, стало обоснованным использование блокаторов цитокинов в лечении данного заболевания. Антицитокиновая терапия обеспечивает вполне удовлетворительные результаты и способна существенно улучшить прогноз даже при тех тяжелых формах ЮИА, при которых общепринятые терапевтические стратегии лечения часто не дают положительного результата.

Особый интерес вызывает применение моноклональных антител, максимальная избирательность которых обеспечивает селективное действие на иммунную систему, позволяющее устранять необходимое звено в патогенетической цепи. Высокая специфичность антител исключает возможность их влияния на другие физиологические механизмы функционирования иммунной системы.

В педиатрической ревматологии, несмотря на ряд специфических проблем, включающих *off label*-статус ряда генно-инженерных биологических препаратов для детей, значение этих новых медикаментов возрастает. В первую очередь мы получили препараты, способные эффективно лечить системный и полиартикулярный варианты ЮИА тяжелого течения.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) произвели революцию в лечении ревматоидного артрита. В результате их применения статистически значимо улучшается функциональная активность больных и качество их жизни. Многими клиническими исследованиями подтверждено, что повышение качества жизни на фоне лечения биологическими агентами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности пациентов [7–9]. Применение ГИБП позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и подавлять развитие эрозивного процесса в суставах, улучшать функциональный статус и качество жизни пациента, увеличивать продолжительность жизни до популяционного уровня.

Интерлейкину (Interleukin, IL) 6 и его растворимому рецептору отводят важную роль в патогенезе ревматоидного артрита. В исследованиях повышение концентрации IL 6 коррелирует с активностью заболевания, тяжестью суставного повреждения, лихорадкой, задержкой роста и остеопорозом [9–16]. Это послужило основанием для разработки таргетной терапии, направленной на нейтрализацию данного цитокина. Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человече-

скому рецептору IL 6 из подкласса иммуноглобулинов G, он селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы IL 6 (pIL-6P и mL-6P) [16, 17].

Сравнительные исследования о влиянии традиционных базисных препаратов и тоцилизумаба на течение ювенильного идиопатического артрита немногочисленны [17–19].

Целью нашего исследования стало изучение эффективности и безопасности использования тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения: пациенты с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Для постановки и верификации диагноза использовались классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ассоциаций по ревматологии (International League of Associations for Rheumatology, ILAR; Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001).

Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением тоцилизумаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенографию грудной клетки. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начинали лечение тоцилизумабом. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

В контрольную группу включали здоровых детей данного региона проживания тех же возрастных групп, что и больные дети. Сывороточные уровни цитокинов в данной группе принимали за норму и сопоставляли с таковыми у пациентов из сравниваемых групп.

Критерии исключения

В исследование не включали пациентов, получавших глюкокортикоиды, детей с высоким сывороточным уровнем мочевины, креатинина, билирубина и повышенной активностью трансаминаз, а также при наличии клинически значимых очагов острой и хронической инфекции. При обнаружении инфекции предварительно проводили соответствующее антибактериальное лечение.

Исходы исследования и методы их регистрации

Основным результатом явилась сравнительная оценка результативности и безопасности тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом с терапевтической эффективностью только метотрексата у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

Оценка состояния клеточного иммунитета. Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам (CD). С помощью данного метода

можно осуществлять одномоментное определение двух и более поверхностных молекул на каждой из исследуемых клеток. Это позволяет получить информацию о субклассе лимфоцитов, стадии их дифференцировки и активации.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ($S 1,077 \text{ г/см}^3$) по стандартной методике (Фримель, 1987).

Для выделения фенотипа использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab-фрагменты антимышиных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр» (Россия).

Определены уровни Т хелперов/индукторов (CD4+), Т цитотоксических/супрессорных клеток (CD8+), натуральных киллеров (CD16+), зрелых В лимфоцитов (CD19+) и лимфоцитов, экспрессирующих специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+).

Учет результатов проводили с помощью люминесцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Состояние системы гуморального иммунитета

Для оценки функционального состояния системы гуморального иммунитета использовали количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (А, G, М) осуществлялось методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом тесте по Манчини (G. Mancini и соавт., 1965) в модификации Фехея (Fehey и соавт., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Цитокины (IL 1 β , IL 4, IL 6, IL 8, IL 10, TNF α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in vitro* диагностики (ТОО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в пг/мл.

Индивидуальная эффективность терапии у детей оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR_{pedi}): снижение (по оценке пациента и/или родителей) показателей состояния здоровья на 30, 50 и 70% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); изменения (по оценке врача) показателей активности болезни по ВАШ, индекса качества жизни по SNAQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и скорости оседания эритроцитов. Продолжительность сравнительного клинического испытания составляла 12 мес, так как большинство исследуемых препаратов начинают оказывать базисное действие в период от 6 нед до 6 мес; кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение 1 года.

Функциональная активность пациентов с ювенильным идиопатическим артритом оценивалась по функциональному классу в соответствии с критериями Штейнбрюккера.

Тоцилизумаб назначался с разрешения Этического комитета Самарского областного клинического кардио-

логического диспансера и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 6 лет.

Эффект терапии тоцилизумабом оценивался через 4, 8, 12, 24 и 48 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по ACR_{pedi} : как минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше представленных показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70% улучшение по указанным критериям. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70% улучшения, как хороший — при 50% улучшении, как удовлетворительный — при 30% улучшении. Критериями ремиссии служили отсутствие суставов с признаками активного воспаления; отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения скорости оседания эритроцитов и сывороточной концентрации С-реактивного белка; отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировали, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям; клиническую ремиссию — если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев.

Безопасность терапии тоцилизумабом оценивали путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля клинико-инструментальных, лабораторных показателей:

- прицельное клиническое обследование больных для выявления признаков побочного действия базисных препаратов;
- клинический анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинин, калий), клинический анализ мочи 1 раз в мес;
- офтальмологическое обследование 1 раз в 3 мес;
- рентгенография органов грудной клетки 1 раз в 6 мес. Отмена тоцилизумаба являлась критерием исключения из исследования.

Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден на заседании Локального этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера. Получено следующее заключение:

«Представленное клиническое исследование «Оценка эффективности и безопасности лечения детей, больных полиартикулярной формой идиопатического артрита, тоцилизумабом в сочетании с метотрексатом по сравнению с терапией метотрексатом» может быть проведено, так как не противоречит Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», Конституции РФ (12.12.1993), Стандарту отрасли ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29.12.1998, ст. 43 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан. Протокол № 14 от 14.05.2014».

Перед проведением исследования было получено информированное согласие со стороны родителей или законного представителя ребенка.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — по критерию Вилкоксона. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 65 пациентов с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Контрольную группу составили 30 здоровых детей данного региона проживания тех же возрастных групп, что и больные дети.

Группы больных, получавшие в качестве лечения только метотрексат либо комбинированные средства, по возрасту, полу, длительности заболевания были сопоставимы.

Демографическая характеристика детей, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медиана возраста — от 4 до 17 лет. Девочек было 50, мальчиков — 15.

В исследование был включен 41 пациент с полиартикулярным вариантом ЮИА (8 мальчиков, 33 девочки), получавший в качестве терапии метотрексат, и 24 больных полиартикулярным вариантом ЮИА (7 мальчиков, 17 девочек), получавших комбинированную терапию метотрексатом и ГИБП тоцилизумабом. До назначения тоцилизумаба больные лечились метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более без эффекта. Пациенты с базисной терапией глюкокортикоидами в исследования не включались. Тоцилизумаб назначался на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными минимум в течение 4 нед.

Тоцилизумаб назначали детям весом менее 30 кг в дозе 10 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед внутривенно. Пациентам весом более 30 кг тоцилизумаб назначался в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед внутривенно. Доза метотрексата оставалась стабильной по меньшей мере в течение 4 нед.

Основные результаты исследования

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что тоцилизумаб оказывал быстрое положительное влияние на активность суставного синдрома, самочувствие и активность болезни (оценка по ВАШ), а также функциональную способность (оценка по опроснику SNAQ). У всех больных ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдали уже после первой инфузии тоцилизумаба (табл. 2). В частности, число суставов с активным артритом сократилось на 36%, после

Таблица 1. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование ($n = 65$)

Показатель	Группа сравнения ($n = 41$) Метотрексат	Основная группа ($n = 24$) Метотрексат + тоцилизумаб
Возраст, годы	4–17	4–17
Мальчики/девочки	8/33	7/17
Длительность заболевания, годы	3,7 (3,7; 5,8)	4,4 (3,8; 5,9)

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания у больных ЮИА, находящихся на монотерапии метотрексатом и комбинированном лечении метотрексатом и тоцилизумабом

Показатель	Препараты	Наблюдение (нед)					
		До лечения	4-я	8-я	12-я	24-я	48-я
Число суставов с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 6)	2 (2; 5)	2 (2; 5)
	Метотрексат + тоцилизумаб	7 (6; 12)	2 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (6; 11)	5 (4; 11)	5 (4; 10)	5 (4; 9)	3 (3; 8)	3 (3; 8)
	Метотрексат + тоцилизумаб	8 (7; 14)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	63 (54; 79)*	59 (50; 75)*	58 (51; 71)*	56 (53; 68)*	55 (52; 67)*
	Метотрексат + тоцилизумаб	76 (64; 85)	38 (22; 68)**	21 (12; 49)**	11 (0; 29)**	0 (0; 11)**	0 (0; 11)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	62 (53; 68)	60 (58; 65)	59 (51; 61)*	55 (52; 59)*	52 (52; 59)*
	Метотрексат + тоцилизумаб	78 (60; 87)	32 (23; 54)*	10 (6; 22)**	11 (0; 21)**	0 (0; 0,9)**	0 (0; 4)**

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

третьей инфузии препарата активный суставной синдром сохранялся у 32% больных. Через 24 нед от начала лечения блокатором IL 6 суставов с активным артритом у детей с ЮИА не было.

До начала исследования функциональная недостаточность и число суставов с нарушением функции в сравниваемых группах пациентов не отличались. На фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом восстановление функции суставов у больных происходило значительно быстрее, чем у пациентов, лечившихся только метотрексатом (см. табл. 2). При этом число суставов с нарушением функции в группе детей, получавших тоцилизумаб, уменьшилось уже через 4 нед лечения и стало значимо меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$; см. табл. 2). Через 48 нед комбинированной терапии у пациентов группы не определялось ограничения движений в суставах; у 50% больных на монотерапии метотрексатом выявлялись ограничения движений.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику СНАQ). Так, при комбинированной терапии у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика значений оценки состояния здоровья, чем у пациентов, получавших метотрексат (см. табл. 2). После шестой инфузии тоцилизумаба (6 мес наблюдения) медиана индекса СНАQ у всех детей, лечившихся тоцилизумабом с метотрексатом, снизилась до 0, у пациентов группы сравнения — до 0,6 баллов ($p < 0,05$).

В течение всего периода наблюдения активность болезни у пациентов, получавших тоцилизумаб с мето-

трексатом, была достоверно ниже, а оценка самочувствия — выше, чем у больных, лечившихся метотрексатом. У пациентов на базисной терапии метотрексатом статистически значимой динамики показателей субъективной оценки самочувствия ребенком или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ не зарегистрировано.

Анализ иммунологических показателей у больных ЮИА до начала лечения показал увеличение числа Т лимфоцитов-хелперов CD4+, а также CD16+ и CD95+ клеток, концентрации IgG и IgM (табл. 3). Содержание IL 1 β , 4, 6, 8 и 10, TNF α также значительно превышали значения показателей у здоровых детей. Через 6 мес лечения метотрексатом иммунологические показатели, как клеточные, так и гуморальные, у больных были достоверно ниже, чем до начала лечения, но значительно выше, чем у здоровых детей. Через 1 год положительной динамики значений изученных иммунологических параметров не зафиксировано (см. табл. 3).

У больных, получавших комбинацию тоцилизумаба с метотрексатом, через 6 мес лечения нормализовалась сывороточная концентрация С-реактивного белка; уровни TNF α , IL 1 β , 4, 6, 8 и 10 через 6 и 12 мес терапии были почти в 2 раза ниже, чем у детей на монотерапии метотрексатом. Несмотря на положительную динамику, уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов, получавших комбинированную терапию, был выше значений аналогичного показателя у здоровых детей (см. табл. 3).

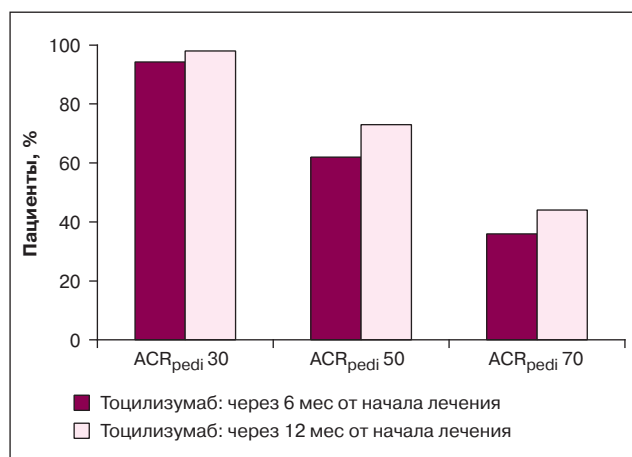
Оценка эффективности лечения метотрексатом в комбинации с тоцилизумабом по критериям ACR_{pedi} у детей с полиартикулярным ЮИА представлена на рис. 1. Через 6 мес лечения удовлетворительный, хороший и отличный

Таблица 3. Показатели иммунного и цитокинового статуса у детей и подростков, больных ЮИА, через 6 мес и 1 год от начала монотерапии метотрексатом и комбинированного лечения метотрексатом и тоцилизумабом

Показатели	Контрольная группа n = 30	До лечения n = 65	Лечение метотрексатом, n = 41		Лечение метотрексатом и тоцилизумабом, n = 24	
			Через 6 мес	Через 1 год	Через 6 мес	Через 1 год
Мальчики/девочки	9/21	15/50	8/33	8/33	9/15	9/15
CD4+%	35,1 \pm 1,1	49,4 \pm 1,2*	40,4 \pm 1,3**	39,6 \pm 1,2**	36,8 \pm 1,3***	35,9 \pm 1,6***
CD8+%	22,5 \pm 0,5	23,6 \pm 0,4	22,9 \pm 2,1	23,4 \pm 2,4	21,6 \pm 0,3	21,6 \pm 0,4
CD4+/CD8+	1,7 \pm 0,5	2,3 \pm 0,6	1,7 \pm 0,4	1,7 \pm 0,4	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6
CD16+%	14 \pm 0,2	14,6 \pm 1,1*	13,5 \pm 0,5	13,9 \pm 0,4	11,1 \pm 0,3***	10,6 \pm 0,4***
CD95+%	27,5 \pm 1,5	49,6 \pm 1,6*	37,6 \pm 1,5**	36,1 \pm 1,6**	30,4 \pm 1,8***	28,1 \pm 1,2***
IgG г/л	9,8 \pm 1,2	13,5 \pm 0,2*	12,5 \pm 0,8	12,4 \pm 0,9	10,1 \pm 1,0***	9,7 \pm 1,2**
IgM г/л	0,94 \pm 0,7	2,4 \pm 0,5*	1,8 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6	0,91 \pm 0,7***	0,91 \pm 0,5***
IL-1 β пг/мл	46,8 \pm 3,7	106,5 \pm 3,6*	85,5 \pm 2,3**	71,6 \pm 2,6**	52,4 \pm 2,0**	49,6 \pm 4,1***
IL 4 пг/мл	45,5 \pm 3,1	52,3 \pm 1,5*	47,8 \pm 1,8**	48,9 \pm 1,9**	44,2 \pm 1,3***	46,6 \pm 1,1***
IL 6 пг/мл	7,5 \pm 1,1	12,3 \pm 1,3*	11,6 \pm 1,2	11,3 \pm 1,3	8,2 \pm 1,1***	7,6 \pm 0,5***
ФНО- α пг/мл	43,2 \pm 1,1	99,6 \pm 2,8*	78,4 \pm 2,1**	73,1 \pm 2,6**	44,3 \pm 1,2***	43,9 \pm 1,4***
IL 8 пг/мл	19,8 \pm 1,2	42,1 \pm 2,8*	35,4 \pm 1,3**	27,6 \pm 1,4**	20,6 \pm 1,2***	19,6 \pm 1,4***
IL 10 пг/мл	9,8 \pm 1,2	26,6 \pm 2,8*	20,4 \pm 1,5**	16,6 \pm 1,6**	10,8 \pm 1,3***	9,7 \pm 1,1***

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** — $p < 0,05$ при монотерапии метотрексатом по сравнению с показателями до лечения; *** — $p < 0,05$ при комбинированном лечении метотрексатом и тоцилизумабом по сравнению с показателями больных на монотерапии метотрексатом.

Рис. 1. Эффективность тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом при лечении ювенильного идиопатического артрита



результат был зарегистрирован у 94, 62 и 36% больных, соответственно, через 1 год — у 100, 73 и 44%, соответственно. У пациентов, получавших метотрексат, уровень ответа по критериям ACR_{pedi} был значительно ниже: удовлетворительный, хороший и отличный эффект через 6 мес был достигнут у 72, 17 и 11% больных, через 1 год — у 58, 26 и 16%, соответственно (рис. 2).

Дополнительные результаты исследования

Все нежелательные реакции, обнаруженные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 4 (распределены по использованию базисных препаратов).

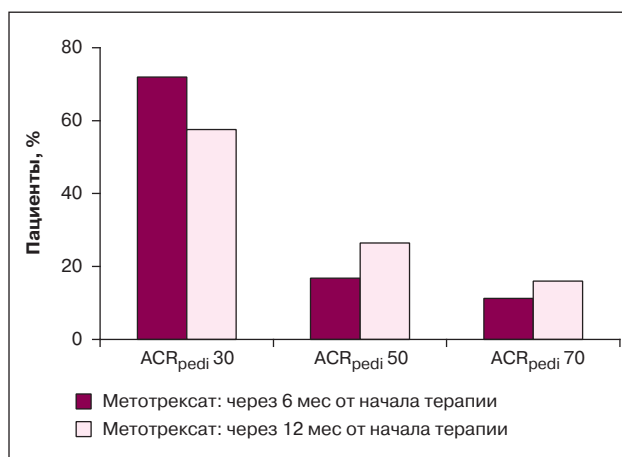
На основании полученных данных побочных явлений при лечении больных метотрексатом было больше (61 случай), чем при терапии тоцилизумабом с метотрексатом (5 случаев). Столь низкое количество нежелательных эффектов при комбинированной терапии ЮИА у больных, по-видимому, связано со снижением дозы метотрексата вплоть до его отмены на фоне лечения тоцилизумабом.

Таким образом, переносимость терапии тоцилизумабом в сочетании с метотрексатом в целом была удовлетворительной. Тяжелых и серьезных нежелательных эффектов не было. Повышение активности трансаминаз не сопровождалось клиническими проявлениями, не приводило к серьезным нарушениям функции печени и прекращалось в ходе продолжающегося совместного применения тоцилизумаба и гепатопротектора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. При лечении только метотрексатом эффективность проводимой терапии была значительно ниже и не всегда эффективной. У подавляющего большинства пациентов при лечении тоцилизумабом в сочетании с метотрексатом достоверное снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже после первой инфузии, тогда как у детей на монотерапии метотрексатом — только через 24 нед лечения.

Рис. 2. Эффективность метотрексата при лечении ювенильного идиопатического артрита у детей



Оценка эффективности лечения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показала более быстрый и выраженный терапевтический эффект при комбинированной терапии, чем в группе сравнения. Тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям ACR_{pedi}) у 44% больных в среднем через 1 год лечения, а терапия метотрексатом дала ремиссию через 12 мес от начала терапии лишь у 16% детей. Наряду с высокой терапевтической эффективностью тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом хорошо переносился больными. Тяжелых и серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Повышение активности трансаминаз (у 5) не сопровождалось клиническими симптомами, не приводило к серьезным нарушениям функции печени и прекращалось в ходе продолжающегося применения тоцилизумаба и гепатопротекторов после кратковременного уменьшения разовой дозы тоцилизумаба.

Таблица 4. Нежелательные реакции, выявленные в ходе лечения метотрексатом и тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом больных полиартикулярной формой ЮИА

Побочные эффекты	Метотрексат	Тоцилизумаб + метотрексат
	n = 41	n = 24
Гастралгии	11	-
Диспепсические расстройства	16	-
Эритематозные высыпания	3	-
Лейкопения, агранулоцитоз	2	-
Микрогематурия	1	-
Головная боль	3	-
Головокружения	4	-
Алопеция	6	-
Повышение активности трансаминаз	15	5
Всего	61	5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. При лечении только метотрексатом эффективность терапии была значительно ниже. У подавляющего большинства пациентов при лечении тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом достоверное снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через 4 нед, тогда как у детей, лечившихся метотрексатом, — только через 24 нед. Оценка эффективности лечения тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом по педиатрическим критериям Американской коллегии

ревматологов показала более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем при лечении только метотрексатом. Тоцилизумаб в сочетании с метотрексатом индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АСР_{pedi}) у 44% больных в среднем через 1 год лечения, а терапия метотрексатом — всего лишь у 16% детей. Наряду с высокой терапевтической эффективностью отмечена хорошая переносимость больными тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
2. 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.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 368 с.
4. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. Самара: ООО «ИПК «Содружество». 2005. 214 с.
5. Кельцев В.А. Клиническая артрология (руководство для врачей). Самара: ООО «ИПК «Содружество». 2010. 616 с.
6. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
7. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–78.
8. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity*. 2008; 41: 224–229.
9. Alekseeva E., Denisova R., Valieva S. Tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Russian experience. *Ann Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): 736.
10. Ломакина О.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с ранним дебютом системного ювенильного идиопатического артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (5): 100–103.
11. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T., Mori M., Nerome Y., Imanaka N. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Yokota S., Imagawa T., Mori M., Miyamae T., Aihara Y., Takei S., Iwata N., Umabayashi H., Murata T., Miyoshi M., Tomiita M., Nishimoto N., Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371: 998–1006.
15. 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.
16. De Benedetti R., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P. Wouters C Efficacy and safety of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial [OP0273]. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (Suppl. 3): 146.
17. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wrights., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C. Efficacy and Safety of Tocilizumab (TCZ) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): TENDER 52-Week Data [OP0006]. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (Suppl. 3): 67.
18. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2385–2395.
19. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 2-year data from tender, a phase 3 clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (Suppl. 3): 425.