

Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, А.О. Лисицин, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новые возможности в лечении тяжелого системного варианта ювенильного артрита

Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 25.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье представлен клинический случай (девочка в возрасте 9 лет) тяжелого течения системного варианта ювенильного артрита, резистентного к терапии глюкокортикоидами и классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента, полученного генно-инженерным путем, — тоцилизумаба: уже к 8 нед от начала терапии у пациентки купировались экссудативные изменения в суставах, утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Девочка стала более активной, улучшился эмоциональный фон. К 4 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка. Препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

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

У 10–20% детей ювенильный артрит протекает с широким спектром внесуставных проявлений, таких как фебрильная лихорадка, миоперикардит, пневмонит, полисерозит [1]. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно [1–3]. У 50% пациентов прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. В то же время длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости,

задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу [1–3].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Таким препаратом является тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6, о чем свидетельствует представленное клиническое наблюдение.

Больная П., возраст 9 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2009 г. Девочка родилась от четвертой

R.V. Denisova, Ye.I. Alekseyeva, A.O. Lisitsyn, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

New opportunities in treatment of severe systemic type of juvenile arthritis

The article presents a case report of a severe clinical course of systemic type of juvenile arthritis, resistant to treatment with corticosteroids and classic immunosuppressive agents in girl 9 years old. Biological agent — tocilizumab showed beneficial effect: exudative lesions of joints, morning joint stiffness stopped and the range of motions restored in almost all affected joints in 8 weeks of treatment. A girl became more active, her emotional state improved. Laboratory signs of disease's activity (ESR, concentration of C-reactive protein in plasma) were normalized in 4 weeks. The drug induced development of clinical and laboratory remission of a disease.

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

беременности, протекавшей физиологически (1 и 2-я беременность закончились самопроизвольными выкидышами, 3-я — родами здоровой девочки). Роды срочные, со стимуляцией. Масса при рождении составила 3200 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 6-месячного возраста, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До возраста 1,5 лет вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции (ОРИ) 2–3 раза в год, из детских инфекций перенесла краснуху. Наследственность отягощена по ревматическим заболеваниям: у отца — ревматоидный артрит.

Девочка заболела в июне 2003 г. (в возрасте 2 лет), когда после травмы у нее появилась припухлость правого коленного и левого лучезапястного суставов. Консультирована хирургом в Детской республиканской больнице по месту жительства, исключена острая хирургическая патология. Ребенку были назначены мази, содержащие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эффекта от лечения не отмечалось. Через несколько дней у пациентки начались подъемы температуры тела до 38°C в утренние часы, появилась припухлость обоих коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук.

В начале июля 2003 г. больная была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение в стационар по месту жительства. Состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до 38–39°C, экссудативные изменения в лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, выраженная болезненность и ограничение движения в них. Из-за боли при движении в суставах девочка не могла ходить. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $18 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 66 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — резко положительный С-реактивный белок — СРБ (++++). В ходе проведенного обследования у пациентки исключалось наличие инфекционного и онкогематологического процессов. Был установлен диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант». Девочке назначались НПВП, проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального. Отсутствие эффекта от терапии явилось основанием для назначения преднизолона для перорального приема в суточной дозе 20 мг (около 1,3 мг/кг массы тела). Также был назначен метотрексат в дозе 2,5 мг/нед ($7,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю). На фоне лечения прекратились подъемы температуры, купировалась припухлость пораженных суставов, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепен-

ного снижения дозы преднизолона для перорального приема.

Состояние девочки ухудшилось в ноябре 2003 г., когда после перенесенной ОРИ на фоне снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движений в них, отмечены подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $16 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 54 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+++). Ребенку проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции триамцинолона, доза метотрексата была повышена до $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю. На фоне лечения состояние пациентки несколько улучшилось: купировалась лихорадка, вырос объем движений в суставах, однако полностью купировать суставной синдром не удалось, сохранялись жалобы на утреннюю скованность длительностью до 60 мин.

Очередное обострение болезни развилось в январе 2004 г. Оно проявлялось фебрильной лихорадкой, экссудативными изменениями в суставах, высокими лабораторными показателями активности. Несмотря на внутривенные и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, сохранялась высокая активность заболевания.

Весной 2004 г. девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение одной из московских клиник. Состояние было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $14 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 24 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+). Ребенку была продолжена терапия метотрексатом в дозе $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю в сочетании с НПВП (нимесулид); были проведены внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. Пациентка была выписана из клиники с рекомендациями продолжать снижение дозы преднизолона.

В течение последующих 5 лет ребенок наблюдался у кардиоревматолога по месту жительства. Состояние девочки несколько улучшилось, реже отмечались обострения суставного синдрома, тем не менее внутрисуставные введения глюкокортикоидов проводились с частотой 1 раз в 2–3 месяца. В качестве базисной противоревматической терапии больная продолжала получать метотрексат в дозе $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в неделю. К ноябрю 2008 г. преднизолон для перорального приема был полностью отменен.

Ухудшение состояния развилось в июле 2009 г., когда после инсоляции девочка начала лихорадить с повышением температуры до фебрильных значений, увеличилось число суставов с активным артритом, суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлеклись шейный отдел позвоночника и тазобедренные суставы. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. Клинические проявления болезни сопровождались повышением лабораторных показателей активности: числа лейко-

цитов до $15 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — до 42 мм/ч; сывороточная концентрация СРБ (+++).

Ребенку были назначены НПВП (диклофенак), доза метотрексата была повышена до 20 мг/м² поверхности тела в неделю, проведены инъекции глюкокортикоида в коленные и голеностопные суставы. Несмотря на проводимую терапию, состояние девочки не улучшилось. Для определения тактики дальнейшего лечения на 7 год от начала болезни ребенок был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении состояние пациентки было расценено как тяжелое. У ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных значений. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; девочка неплотно собирала пальцы в кулак; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами, больная была плаксива и эмоционально подавлена. При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось повышение числа лейкоцитов до $13 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $654 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ — до 70 мм/час, в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 22,2 мг% (при

норме < 0,8 мг%) (см. табл.). По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлен окколосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Диагноз «юношеский артрит с системным началом» (согласно МКБ X — М 08.2) не вызывал сомнений.

Согласно разработанному в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН протоколу лечения больных с тяжелым системным вариантом ювенильного артрита, девочке была начата внутривенная терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю [4]. Было проведено 4 внутривенных введения метотрексата. На фоне лечения состояние больной не стабилизировалось: длительность утренней скованности увеличилась до 180 мин. Суставной синдром прогрессировал: наросли экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, (рис. 1–7 А). Наряду с этим появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. По данным контрольного клинического и иммунологического анализов крови, активность ревматоидного процесса не снижалась (см. табл.). Состояние больной также утяжелялось развившимся «синдромом отмены» через 1 мес после последнего внутрисуставного введения стероидов, который проявился фебрильной лихорадкой, увеличением интенсивности болевого синдрома. Несмотря на развитие синдрома отмены, глюкокортикоиды не вводились. Согласно протоколу лечения в случае недостаточной эффективности внутривенной терапии метотрексатом

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии тоцилизумабом у больной П.

Показатели	Сентябрь 2009 г.	Октябрь 2009 г.	Ноябрь 2009 г.	Март 2010 г.	Июнь 2010 г.
	до назначения терапии тоцилизумабом	через 4 нед	через 8 нед	через 6 мес	через 9 мес
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	31	10	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	31	10	0	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	90	20	0	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,5	1,5	0,2	0,2	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,8	4,77	4,42	4,52	4,66
Гемоглобин, г/л	88	110	122	124	128
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13	8,56	6,84	8,51	7,62
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	654	312	286	304	311
СОЭ, мм/ч	70	15	5	10	8
СРБ, мг/л (норма < 0,8 мг%)	22	3,2	отр	отр	отр

Примечание.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — опросник оценки здоровья детей.

в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в течение последовательных 4 недель, начиная с 5 недели проводится комбинированная терапия метотрексатом в той же дозе в сочетании с циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сут в течение последующих 4 недель. Однако в данном случае внутривенную пульс-терапию метотрексатом можно было признать полностью неэффективной. Признаки агрессивного течения заболевания (генерализованный суставной синдром, нарастающая высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой стандартной иммуносупрессивной терапии) явились основанием для отступления от Протокола и назначения пациентке терапии препаратом тоцилизумаб.

Выбор препарата определялся тем, что ИЛ 6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, который отвечает за развитие внесуставных проявлений ювенильного артрита, таких как лихорадка, тромбоцитоз [5, 6]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления: С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [7]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия, которая развивается за счет стимуляции ИЛ 6 секреции гепатоцитами гепсидина, который в свою очередь уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [8–11]. В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [11, 12]. В повышенных концентрациях ИЛ 6 наоборот блокирует выработку этих гормонов, что в свою очередь может быть причиной развития усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставания в росте у детей с ювенильным артритом [11, 12].

Таким образом, развитие системных проявлений ревматоидного артрита — усталости, депрессии, лихорадки, повышение концентрации белков острой фазы воспаления, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения системного ревматоидного артрита как амилоидоз, связываются с гиперпродукцией ИЛ 6 [13]. Учитывая важнейшую роль ИЛ 6 в развитии как суставных, так и внесуставных проявлений ювенильного артрита, девочке был назначен препарат, ингибирующий рецепторы ИЛ 6 и, следовательно, активность самого цитокина — тоцилизумаб.

Тоцилизумаб (Актебра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [14]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита [15], а в Японии — ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного артрита [16].

На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у детей с поли-

Рис. 1. Общий вид больной до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



Рис. 2. Припухлость коленных суставов до начала терапии (А) и купирование припухлости на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

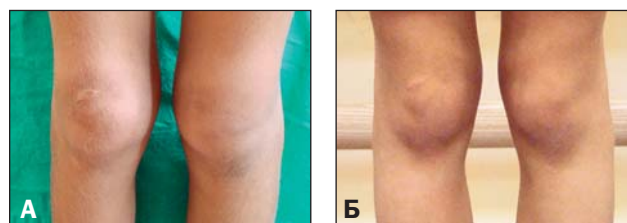


Рис. 3. Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



Рис. 4. Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

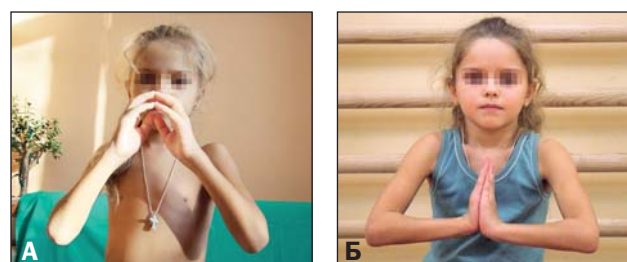


Рис. 5. Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

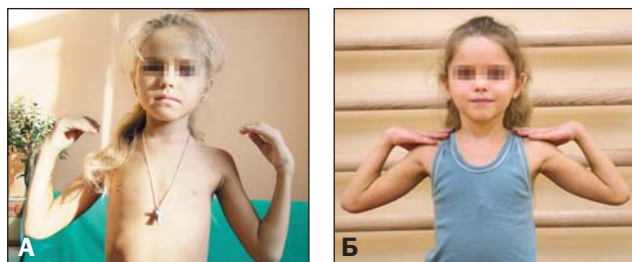


Рис. 6. Припухлость мелких суставов кистей до начала терапии (А) и купирование припухлости на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

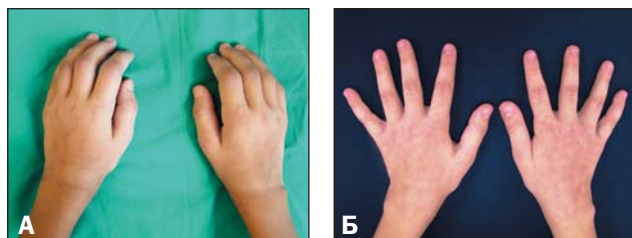
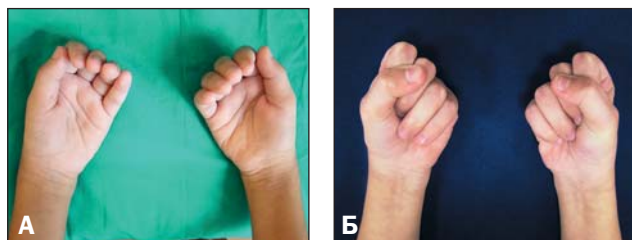


Рис. 7. Функциональная способность суставов кистей до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



артикулярным и системным вариантами ювенильного артрита [17–24]. Одним из них является рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (III фаза) [20]. В исследование были включены больные в возрасте от 2 до 19 лет. Исследование состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой и 48-недельной — открытой. Оно проходило в 8 медицинских центрах Японии. Пациенты, у которых было зарегистрировано 30%-е улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi) и больные, у которых сывороточная концентрация СРБ была < 5 мг/л через 6 недель открытой фазы исследования, были рандомизированы во вторую слепую фазу на 2 группы. Дети первой группы лечились тоцилизумабом, дети второй группы — плацебо. В третью открытую фазу были включены дети, закончившие первую и вторую фазы исследования. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед.

Эффективность оценивалась по педиатрическим критериям ACR Pedi, которые учитывают следующие показатели: оценку пациентом (родителем) общего состояния здоровья ребенка, оценку врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональную способность по опроснику CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Показатели ACR Pedi 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70%-м улучшением, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя [25]. Системные проявления болезни оценивались путем подсчета их общего числа. Число системных проявлений могло варьировать от 0 до 8. Они включали: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, спленомегалию, гепатомегалию и серозиты.

В конечном итоге, в исследование вошло 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее получали терапию глюкокортикоидами, большинство лечились иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов была средняя степень активности болезни: уровень СОЭ 44,5 (8–125) мм/ч, концентрации СРБ 43,5 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка отмечалась у 49 (88%) из 56 детей.

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе показал, что 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно. Через 2 нед у 48 (86%) больных сывороточная концентрация СРБ была < 5 мг/л. Однако через 6 нед терапии тоцилизумабом только у 44 (79%) пациентов определялось сочетание двух критериев: ACR Pedi 30 и снижение концентрации СРБ в сыворотке крови < 5 мг/л. В начальной открытой фазе число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления, уменьшилось с 49 (88%) до 33 (59%).

Двойную слепую фазу с улучшением по критерию ACR Pedi 30 и сывороточной концентрацией СРБ < 5 мг/л завершили 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, и только 4 (17%) из 23, получавших плацебо. Улучшение по критериям ACR Pedi 50 и 70 отмечалось у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей группы тоцилизумаба, соответственно, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей — в группе плацебо [20].

В завершающей открытой 48-недельной фазе участвовало 50 детей, 48 (96%) продолжали получать тоцилизумаб. Через 48 нед 30, 50 и 70%-е улучшение по критериям ACR Pedi было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно: СОЭ снизилась до 3 (0–12) мм/ч, т.е. на 93% (100–79), сывороточная концентрация СРБ — до 0,1 (0–2) мг/л, т.е. на 100% (100–95). Необходимо отметить, что концентрация гемоглобина повысилась со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, а число тромбоцитов снизилось с 418 (168–862) до 302 (131–556) $\times 10^9$ /л.

На протяжении исследования все пациенты лечились глюкокортикоидами в стабильной дозе. В дальнейшем

АКТИВНЫЙ ТЕМп жизни без РА



**Каждый второй пациент достигает ремиссии
к концу первого года лечения препаратом Актемра®**

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-Pl-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.**

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Рис. 8. На фоне лечения тоцилизумабом улучшился эмоциональный фон и качество жизни нашей пациентки



она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, не закончивших вторую и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба состояние улучшилось [20]. Анализ безопасности показал, что в третьей фазе исследования отмечалось 13 серьезных нежелательных реакций, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит — у 33 (59%) больных, инфекции верхних отделов респираторного тракта — у 19 (34%), гастроэнтерит — у 16 (29%) и бронхит — у 14 (25%) из 56 больных. Повышение концентрации аланинаминотрансферазы отмечалось у 16 (29%), аспартатаминотрансферазы — у 12 (21%), лактатдегидрогеназы — у 10 (18%) детей. Четверем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования. В следующей фазе оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения тоцилизумабом у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита [18]. В исследование было включено 56 детей из описанного выше исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита III фазы и 11 детей из исследования эффективности и безопасности препарата II фазы (29 мальчиков и 38 девочек). Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года), максимально — 324 нед

(6 лет); 53 из 67 пациентов (79%) продолжили лечение тоцилизумабом четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3-х лет случаев оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний и смертельных случаев не было. Улучшение по критериям ACR Pedi 30, 50, 70 и 90 было выявлено у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ($n = 58$), и у 96, 96, 88 и 73% больных через 168 нед ($n = 51$) лечения, соответственно. Важно отметить, что все больные, включенные в исследование, получали глюкокортикоиды. Дозу преднизолона удалось снизить на 50% через 168 нед терапии 77% больным.

Интересным представляется тот факт, что 8 детям тоцилизумаб был отменен в связи с развитием длительной ремиссии, однако у 6 из них отмечалось обострение болезни через 7–82 нед от последней инфузии тоцилизумаба, что послужило причиной возобновления терапии [18].

Учитывая все выше изложенное, пациентке П. был назначен тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед внутривенно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка, девочка стала более активной, через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность, к 8 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них (рис. 1–7 Б); через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). Лечение тоцилизумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние ребенка (рис. 8). Через 2 мес терапии у пациентки был зарегистрирован статус неактивной болезни [26], в связи с чем было принято решение об увеличении интервала между введениями препарата до 4 нед.

Девочке продолжают проводиться внутривенные инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в условиях ревматологического стационара в течение 9 мес. У ребенка полностью купировался болевой синдром и воспалительные изменения в суставах. В связи с этим полностью отменена терапия НПВП. Единственными нежелательными явлениями терапии являются случаи нейтропении средней степени (снижение числа нейтрофилов до $1,1–1,3 \times 10^9/\text{л}$), зарегистрированные трижды на следующий день после инфузии тоцилизумаба. Число нейтрофилов восстанавливалось после введения филграстима в дозе 5 мкг/кг массы тела. На фоне лечения тоцилизумабом у девочки развивалась ремиссия заболевания.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующееся лихорадкой, полиартикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, неэффективностью метотрексата, глюкокортикоидов для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения. Назначение гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 индуцировало снижение клинических и лабораторных

показателей активности болезни, развитие ремиссии болезни, обеспечило полное восстановление функции суставов, повышение качества жизни, а также позволило преодолеть гормонозависимость в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба для лечения системного варианта ювенильного артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. — Philadelphia: WB Saunders, 2005.
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. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. Баранова А. А. — М., 2007; 368.
4. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Апаева Д. В. и др. Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (1): 29–34.
5. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1995; 13: 2585–2593.
6. Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre 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 hypoferremia 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. et al. 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. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // Eur. J. Immunol. — 1990; 20: 1927–1931.
11. Tsigos C., Papankolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology. — 1997; 66: 54–62.
12. Heliovaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L. et al. 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. Cutolo M., Straub R. H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // Autoimmun. Rev. — 2008; 7: 223–228.
14. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008; 181: 151–160.
15. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf>
16. 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. URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp>
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 818–825.
22. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 118.
23. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRI0462] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
24. 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.
25. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum. — 1997; 40: 1202–1209.
26. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004; 31 (11): 2290–2294.