

Е.Ю. Афонина, Е.С. Жолобова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Опыт использования препарата тоцилизумаб у мальчика с системной формой ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, ул. Большая Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-40-38

Статья поступила: 14.06.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

В статье приведен случай сложной диагностики системной формы ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита (ЮИА), дебютировавшего лихорадкой неясного генеза. Продемонстрирована эффективность ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба при лечении системного ЮИА, резистентного к терапии глюкокортикостероидами, метатрексатом.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, системная форма ЮИА, биологическая терапия, ингибитор IL 6, тоцилизумаб, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 82–84)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет. Наиболее тяжело протекает системный вариант ЮИА (сЮИА), для которого характерны такие внесуставные проявления, как лихорадка, сыпь, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гепатоспленомегалия, полисерозит. Стойкий суставной синдром при этом варианте ЮИА может появиться значительно позже, чем внесуставные проявления, что значительно затрудняет диагностику заболевания. В этом случае диагноз сЮИА требует исключения целого ряда патологических состояний, протекающих с высокой лихорадкой. Следует дифференцировать системный ЮИА от сепсиса, онкогематологических заболеваний, системных поражений соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника, аутовоспалительных синдромов [1–3].

Терапия сЮИА до эры генно-инженерных биологических препаратов представляла трудную задачу, что было обусловлено необходимостью системного применения глюкокортикоидов в сочетании с базисными противоревматическими препаратами. Стойкого эффекта удавалось достичь только у ограниченного числа больных. У большинства пациентов снижение дозы глюкокортикоидов приводило к обострению болезни; длительный прием становился причиной развития таких осложнений, как синдром Иценко–Кушинга, отставание в росте, язвенная болезнь желудка, артериальная гипертензия, остеопороз и другие [4].

Для лечения системного ЮИА в настоящее время используются ингибиторы провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 1 и 6. Известно, что такие внесуставные проявления сЮИА, как лихорадка,

E.Y. Afonina, E.S. Zholobova

First Sechenov Moscow State Medical University

Experience of Using Drug Tocilizumab in a Boy with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of complicated diagnostics of systemic juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis (JIA) starting with a fever of unclear genesis. Efficacy of interleukin 6 inhibitor tocilizumab for treating the systemic JIA resistant to glucocorticosteroid and methotrexate therapy is shown.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, systemic JIA, biological therapy, IL 6 inhibitor, tocilizumab, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 82–84)

ка, сыпь, лимфаденопатия, похудание и другие, связывают именно с повышением синтеза и активностью IL 1 и 6. Тоцилизумаб — первое рекомбинантное гуманизированное антитело к человеческому рецептору IL 6 из подкласса иммуноглобулинов (Ig) G1. Препарат селективно связывает как растворимые, так и мембранные рецепторы IL 6, уровень экспрессии которых коррелирует с общей клинической активностью при сЮИА. Эффективность тоцилизумаба (как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом) доказана в контролируемых исследованиях, проведенных у детей с системным ЮИА [5–14].

Приводим клинический пример, иллюстрирующий трудности диагностики системного ЮИА и эффективность терапии тоцилизумабом.

В детское ревматологическое отделение университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова поступил ребенок Артем П. в возрасте 5 лет с жалобами на лихорадку до 38°C и боли в правом тазобедренном суставе.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от 4-й беременности (от 1-й — сын, 16 лет, здоров; 2–3-я — медицинские аборт), протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания на ранних сроках. Роды в срок, вторые, без особенностей. Вес ребенка при рождении составил 3150 г, длина — 51 см. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: ребенок наблюдался с подозрением на муковисцидоз в связи с изменениями в анализах кала в роддоме; ежемесячно острые респираторные инфекции. На втором году жизни — обструктивный бронхит. С возраста 3 лет наблюдается по поводу атопической бронхиальной астмы, получает глюкокортикоиды в ингаляциях. Последний приступ бронхиальной астмы был зарегистрирован в мае 2013 г. Детскими инфекциями не болел. Аллергоанамнез: поллиноз. Мальчик привит по индивидуальному графику. Реакция Манту: 2008 г. — папула 10 мм; 2009, 2011 гг. — папула 9 мм, 2013 г. — гиперемия 12 мм. Наследственный анамнез: ревматоидный артрит у бабушки и тети со стороны отца.

Мальчик болен с начала декабря 2012 г. В дебюте отмечались субфебрильная лихорадка, слабость. В течение недели лихорадка приняла гектический характер, на ее высоте появились мигрирующая пятнистая сыпь, боли в суставах ног. Ребенок отказывался ходить. Мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении отмечались лихорадка до 40°C, пятнистая сыпь на коже, артралгии, выраженная регионарная лимфаденопатия, ригидность мышц шеи, что было расценено как менингеальный симптом. Возможно, причиной этого были боли в шейном отделе позвоночника. Ребенок был переведен в инфекционное отделение для исключения менингита. При микробиологическом исследовании ликвора роста микрофлоры не выявлено: глюкоза 3,52 ммоль/л, белок 0,52 г/л, цитоз 25 в мкл, что соответствовало нормальным значениям. Менингит был исключен. Мальчику проводилась антибактериальная терапия цефазолином, цефтриаксоном и лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. Эффекта от терапии не получено. Консультирован кардиологом, заподозрен дебют систем-

ного ЮИА. Мальчик был переведен в кардиологическое отделение. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет фебрильной лихорадки. Вес составил 16,4 кг, рост — 105 см. На высоте лихорадки отмечались линейные высыпания на внутренней поверхности предплечий; была выражена регионарная лимфаденопатия. Движения во всех группах суставов были безболезненными, в полном объеме. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалась умеренная тахикардия (частота сердечных сокращений 90–120 ударов в мин), приглушенность сердечных тонов, дыхательная аритмия, единичные экстрасистолы, систолический шум в 5-й точке.

В клиническом анализе крови: умеренная гипохромная анемия (гемоглобин 110 г/л, число эритроцитов $3,9 \times 10^6/\text{мм}^3$); лейкоцитоз до $35,9 \times 10^3/\text{мм}^3$; сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 12%, сегментоядерные 72%); тромбоцитоз до $635 \times 10^3/\text{мм}^3$; увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 55 мм/ч. В сыворотке крови: гипоальбуминемия (содержание альбуминов 39%), повышение сывороточного уровня альфа-1-кислого гликопротеина до 3,99 г/л (норма до 1,2 г/л). При исследовании системы гемостаза выявлено повышение сывороточного уровня фибриногена до 9,79 г/л (норма до 4 г/л), антитромбина III до 152% (норма до 120%), плазминогена до 160% (норма до 120%), D-димеров до 577 мкг/л (норма до 240 мкг/л). Другие показатели соответствовали нормальным значениям.

Ребенку были исключены гемобластозы по данным морфологического и гистологического исследования биоптата костного мозга.

По результатам микробиологического исследования и иммуноферментного анализа также были исключены вирусные инфекции, в том числе герпетическая, Эпштейна–Барр, цитомегаловирусная, энтеровирусная, микоплазменная, хламидийная, токсоплазменная, инфекции кишечной группы.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия.

Таким образом, на основании клинической симптоматики (лихорадка, высыпания на коже, лимфаденопатия, артралгии, умеренная гепатоспленомегалия) и лабораторных данных (гипохромная анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ) ребенку был установлен диагноз сЮИА. Пациенту назначены Диклофенак натрия в дозе 37,5 мг/сут, преднизолон по 1 мг/кг в сут (15 мг/сут) перорально, метотрексат внутримышечно в дозе 10 мг/нед, также проводились пульс-терапия метилпреднизолоном, инфузии нормального человеческого иммуноглобулина, содержащего IgG и IgM, в дозе 3 мл/кг (150 мл), антибактериальная терапия. На фоне лечения отмечено улучшение состояния, однако сохранялись непостоянная субфебрильная лихорадка (до 37,7°C), артралгии в плечевых и локтевых суставах.

В университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И. М. Сеченова ребенок наблюдается с марта 2013 г. Пациент поступил в удовлетворительном состоянии. Вес 19,9 кг, рост 115 см. Температура тела 36,7°C. При физикальном обследовании отмеча-

лись умеренно выраженный медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, лимфаденопатия, ограничение разведения в тазобедренных суставах, больше справа. В клиническом анализе крови: умеренная гипохромная анемия (гемоглобин 115 г/л), лейкоцитоз до $24 \times 10^3/\text{мм}^3$, повышение СОЭ до 36 мм/ч. Остальные показатели периферической крови были в пределах нормы. При иммунологическом обследовании было выявлено повышение сывороточного уровня С-реактивного белка до 4,55 мг/дл (норма до 0,8 мг/дл).

По данным магнитно-резонансной томографии тазобедренных суставов выявлено небольшое количество жидкости в полости суставов, что отражало наличие артрита в фазе умеренной активности.

Патологии со стороны органа зрения не выявлено. Диагностирована тубинфицированность.

Ребенку снижена суточная доза преднизолона на 1,25 мг. На этой дозе развилось обострение заболевания, которое проявлялось лихорадкой до $38,5^\circ\text{C}$, пятнисто-папулезными линейными высыпаниями в аксиллярных областях, на внутренней поверхности бедер. Впервые у пациента развился отчетливый суставной синдром в виде активного артрита правого коленного, голеностопных суставов с нарушением функции; появились боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, плечевых суставах. С целью купирования обострения проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по схемам № 1 (250 мг), № 2 (125 мг). Учитывая высокую активность заболевания, неэффективность прово-

димой терапии, с 08.04.2013 начато лечение тоцилизумабом (Актема, Chugai Pharma Manufacturing Co., Япония) в дозе 12 мг/кг массы тела/введение (200 мг на введение). Доза преднизолона к этому времени составила 13,75 мг/сут, доза метотрексата была повышена до 15 мг/нед.

На фоне проводимой терапии внесуставные проявления купировались: лихорадка, сыпь и суставной синдром — через 4 нед лечения (после 3-й инфузии препарата), также нормализовалось число лейкоцитов в периферической крови, показатель СОЭ — 7 мм/ч.

Мальчику проводились внутривенные инфузии тоцилизумаба с кратностью 1 раз в 2 нед. Нежелательных эффектов на введения не отмечено. На фоне терапии ребенок прибавил в весе и вырос на 3 см за 6 мес: вес 20,3 кг, рост 107 см. Значительно уменьшились проявления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга.

В настоящее время у ребенка сохраняется минимальное ограничение отведения в правом тазобедренном суставе. Лабораторные показатели активности болезни находятся в пределах нормы, сохраняется гипохромная анемия (гемоглобин 106 г/л, цветовой показатель 0,69).

К октябрю 2013 г. суточная доза преднизолона снижена до 2,5 мг/сут. Ребенок продолжает получать метотрексат внутримышечно в дозе 15 мг/нед.

Представленный случай демонстрирует тяжелое течение сЮИА, торпидного к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, и высокую эффективность ингибитора IL6 тоцилизумаба при этом варианте болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 360 с.
2. Жолобова Е.С., Шабазян И.Е., Улыбина О.В. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство по детской ревматологии. Под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. С. 162–245.
3. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 2011 American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Research*. April 2011; 63 (4): 465–482.
4. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
5. 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.
6. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E. Safety and efficacy of tocilizumab treatment in children with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011; 9 (Suppl. 1): 202.
7. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367 (25): 2385–2395.
8. 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.
9. Russo R., Katsicas M. Tocilizumab in jia patients who have inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011; 9 (Suppl. 1): 186.
10. Sawhney S., Aggarwal M. Tocilizumab for the treatment of systemic onset JIA: a single centre experience from India. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012; 10 (Suppl. 1): 49.
11. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (4): 482–492.
12. Yokota S. 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.
13. 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.
14. Yokota S., Tanaka T., Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4 (6): 387–397.