

А.А. Баранов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.Н. Фетисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 10.04.2013 г., принята к печати: 25.04.2013 г.

Цель исследования: провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с тяжелым рефрактерным системным ювенильным идиопатическим артритом. **Участники и методы исследования:** результаты лечения оценивали у 75 пациентов (35 девочек и 40 мальчиков) в возрасте 8,8 (6; 12) лет с тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии, со средней длительностью болезни до назначения тоцилизумаба 3,2 (1,9; 5,2) года. Диагноз устанавливали на основании критериев ILAR. Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Эффективность проводимой терапии оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. **Результаты:** через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 64%, а через 12 мес — у 73% пациентов. Нежелательные явления выражались в виде инфекций легкой и средней степени тяжести, а также изменений со стороны лабораторных показателей: лейко- и нейтропенией, повышением активности аминотрансфераз. **Выводы:** тоцилизумаб высокоэффективен у больных самым тяжелым системным вариантом ювенильного артрита, рефрактерным к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, а также к комбинированной иммуносупрессивной, анти-ФНО и анти-В-клеточной терапии.

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

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 26–34)

A.A. Baranov^{1, 2}, E.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, T.V. Sleptsova¹, E.V. Mitenko¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.N. Fetisova¹

¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Children with Severe Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: 12-month Follow-up

Aim: to carry out a retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in children with severe resistant forms of systemic juvenile idiopathic arthritis. **Patients and methods:** 75 patients (35 girls and 40 boys) aged 8.8 (6; 12) years old with severe systemic juvenile idiopathic arthritis resistant to routine immunosuppressive therapy were included to the study. The mean duration of the disease before tocilizumab administration was 3.2 (1.9; 5.2) years. The diagnosis was made based on the ILAR criteria. All patients were performed standard clinical and laboratory examination. The efficacy of treatment was assessed according to the pediatric criteria for improvement of the American College of Rheumatology. The frequency of achievement of non-active stage and medicinal remission of the disease were considered to be the target characteristics of the treatment efficacy. **Results:** in 6 months of treatment non-active stage of the disease was recorded in 64% of patients, in 12 months — in 73% of patients. Undesirable effects were represented by mild and moderate infections as well as changes in certain laboratory indexes: leucopenia, granulocytopenia, increased transaminase activity. **Conclusions:** tocilizumab is a highly effective drug in treatment of patients with the most severe systemic form of juvenile arthritis resistant to steroids, methotrexate, cyclosporine, as well as combined immunosuppressive therapy and anti-TNF and anti-B cell therapy.

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

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 26–34)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) характеризуется хроническим течением артрита, персистированием системных проявлений (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозиты) и существенным повышением лабораторных маркеров воспаления (число лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, С-реактивный белок, ферритин) [1]. сЮИА это наиболее тяжелый вариант заболевания: у половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит (с/без системных проявлений), прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается тяжелая функциональная недостаточность, неуклонно нарастает степень инвалидизации [2, 3].

Лечение сЮИА — сложная проблема детской ревматологии, что связано с невысокой эффективностью метотрексата [4] при этом варианте заболевания, а также с развитием тяжелых нежелательных явлений глюкокортикоидной терапии.

Многие клинические и лабораторные проявления болезни при сЮИА обусловлены высоким содержанием интерлейкина (ИЛ) 6 в сыворотке крови и синовиальной жидкости [5–11]. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений, как лихорадка и тромбоцитоз. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина. ИЛ 6 индуцирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза и анемии. В повышенных концентрациях ИЛ 6 блокирует выработку адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к усталости, сонливости, депрессии, когнитивным расстройствам и отставанию в росте у детей с сЮИА. С активностью данного цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания. Ингибиторы фактора некроза

опухоли (ФНО) α , как правило, неэффективны при сЮИА [12, 13]. Ингибция ИЛ 6 при этом варианте болезни более перспективна.

Тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6, блокирующее как растворимый, так и мембранный рецептор. Основанием для регистрации препарата для лечения системного варианта ЮИА были положительные результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с сЮИА [14–24].

Цель исследования: провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с тяжелым рефрактерным сЮИА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Ретроспективную оценку эффективности препарата проводили у пациентов с сЮИА, лечившихся тоцилизумабом с июня 2009 по январь 2013 г. До регистрации (ноябрь 2012 г.) препарата в Российской Федерации по показанию сЮИА применение тоцилизумаба было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

Результаты лечения анализировали у 75 пациентов (35 девочек и 40 мальчиков) в возрасте 8,8 (6; 12) лет (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения тоцилизумаба составляла 3,2 (1,9; 5,2) года. Диагноз системного варианта ЮИА устанавливали на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1].

Методы исследования

Всем больным, получавшим тоцилизумаб, проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, активности печеночных трансаминаз

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель	Значение, Ме (25; 75), n = 75
Девочки/мальчики	35/40
Возраст, годы	8,8 (6; 12)
Длительность болезни, годы	3,2 (1,9; 5,2)
Число суставов с активным артритом	8 (4; 17)
Число суставов с нарушением функции	9 (3; 17)
Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ	1,25 (0,75; 2,0)
Число системных проявлений на одного больного	3,2 (2,5; 4)
СОЭ, мм/ч	52 (22; 62)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	650 (495; 800)
Гемоглобин, г/л	89 (80; 98)
СРБ, мг/л	78 (40; 98)

Примечание. Ме — медиана; CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (от 0 до 3 баллов); СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществляли 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления, температуры тела, оценку наличия сыпи производили ежедневно.

Число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, число системных проявлений заболевания, сывороточную концентрацию С-реактивного белка определяли 1 раз в месяц.

Эффективность проводимой терапии оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи} 30, 50, 70, 90%) через 1, 3, 6, 9 и 12 мес терапии. Критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) и длительности утренней скованности менее 15 мин. Ремиссию регистрировали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

На момент начала терапии у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер, и наблюдалась выраженная функциональная недостаточность, о чем свидетельствует высокий индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ (см. табл. 1).

У всех пациентов имелись внесуставные проявления болезни: фебрильная лихорадка — у 90% ($n = 68$), кардит — у 2% ($n = 2$), лимфаденопатия — у 86% ($n = 65$), пятнисто-папулезные высыпания — у 40% ($n = 30$), гепато- и/или спленомегалия — у 75% ($n = 56$) больных. Число системных проявлений на одного больного составило 3,2 (2,5; 4) (см. табл. 1). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 90% ($n = 67$) больных наблюдали гипохромную анемию, у 85% ($n = 63$) детей — тромбоцитоз. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 5, а сывороточной концентрации С-реактивного белка — в 15 раз (см. табл. 1).

Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с сЮИА был зарегистрирован активный суставной синдром, тяжелые системные проявления, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая инвалидизация.

Предшествующая терапия

До начала лечения тоцилизумабом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 57% ($n = 44$) больных был назначен преднизолон для перорального приема в дозе 9,5 (6,5; 12) мг/сут. Всем детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение; 33% ($n = 25$) получали ингибиторы ФНО α ; 29% ($n = 22$) — ритуксимаб. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (табл. 2).

Фоновая терапия

Инфузии тоцилизумаба выполняли на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика предшествующей терапии у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Препарат	Доза, Ме (25; 75)	Число детей, n
Метотрексат, мг/м ² в неделю	19 (15; 24)	25
Метотрексат, мг/м ² в неделю + Циклоспорин, мг/кг в сутки	17 (15; 23) 4 (4; 4)	47
Метотрексат, мг/м ² в неделю + Микофенолата мофетил, мг/сут	12 1000	1
Метотрексат, мг/м ² в неделю + Лефлуномид	15 20	2
Преднизолон, мг/сут	9,5 (6,5; 12)	44
НПВС	–	75
Ритуксимаб	–	22
Инфликсимаб	–	17
Адалимумаб	–	6
Этанерцепт	–	2
Число ГИБП:		
3 препарата	–	5
2 препарата	–	10
1 препарат	–	14

Примечание. Ме — медиана; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Препарат	Доза, Ме (25; 75)	Число детей, n
Метотрексат, мг/м ² в неделю	19 (15; 24)	17
Преднизолон, мг/сут + Метотрексат, мг/м ² в неделю	8,7 (6,3; 12) 4 (4; 4)	11
Метотрексат, мг/м ² в неделю + Циклоспорин, мг/кг/сут	17 (15; 23) 4 (4; 4)	14
Преднизолон, мг/сут + Метотрексат, мг/м ² в неделю + Циклоспорин, мг/кг в сутки	9,5 (6,5; 12) 17 (15; 23) 4 (4; 4)	33
НПВС	–	75

Таблица 4. Причины и сроки отмены тоцилизумаба

Причины отмены	Срок отмены, мес	Число детей, n
Недостаточная эффективность	3–6	3
Обострение болезни	4–12	7
Анафилактическая реакция	1	1
Ремиссия болезни	11	1
Болезнь Крона	6	1
Отказ родителей	1	1

Схема введения тоцилизумаба

Тоцилизумаб вводили внутривенно в дозе 12 мг/кг на инфузию детям с массой тела менее 30 кг, 8 мг/кг — детям с массой тела 30 кг и более. Все пациенты в течение 1–2 мес получали препарат 1 раз в 2 нед, затем в связи с отсутствием обострения системных признаков болезни интервал увеличивали до 4 нед между введениями; 4 пациентам из-за рецидивирования внесуставных проявлений болезни была возобновлена схема лечения 1 раз в 2 нед. Инфузии осуществлялись в течение 1 ч со скоростью 10 мл/ч в течение первых 15 мин, далее скорость увеличивали до 130 мл/ч.

Эффективность лечения анализировали через 1 мес — у 73, через 3 мес — у 72, через 6 мес — у 67, через 9 мес — у 64, через 12 мес — у 61 пациента. Остальным больным тоцилизумаб был отменен на разных сроках лечения по различным причинам (табл. 4).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов выполняли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75-й перцентили). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

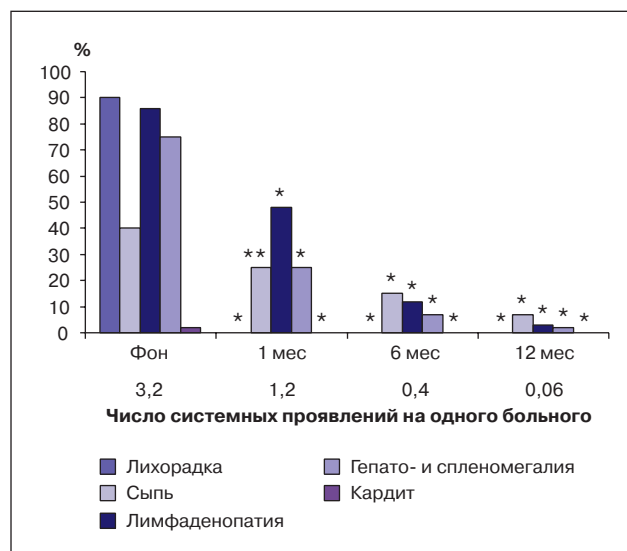
Лечение тоцилизумабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику системных проявлений, клинических и лабораторных показателей активности заболевания.

Уже после первой инфузии препарата подъемы температуры прекратились у 100% больных (рис. 1).

Через 4 нед статистически значимо уменьшилось число системных проявлений ЮИА (см. рис. 1). У всех больных удалось купировать такое опасное для жизни экстраартикулярное проявление, как кардит. Значительно уменьшилась частота высыпаний на коже: у 40% ($n = 37$) и 25% ($n = 18$) детей до и через 4 нед, соответственно. Размеры печени и селезенки нормализовались у 38 из 56 (67%) пациентов.

Через 1 год лимфаденопатия сохранялась у 3 из 61 (4%), высыпания — у 4 из 61 (7%), гепато/спленомега-

Рис. 1. Динамика системных проявлений у больных с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом ($n = 75$)



Примечание. Здесь и на рис. 2–4: * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$.

Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

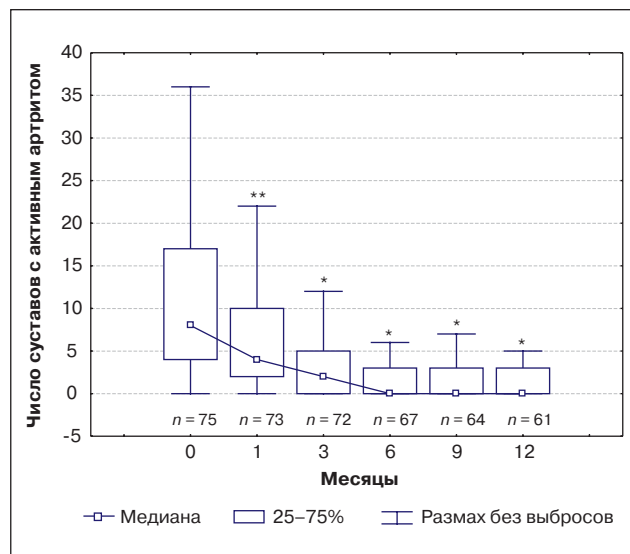


Рис. 3. Динамика числа суставов с нарушением функций у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

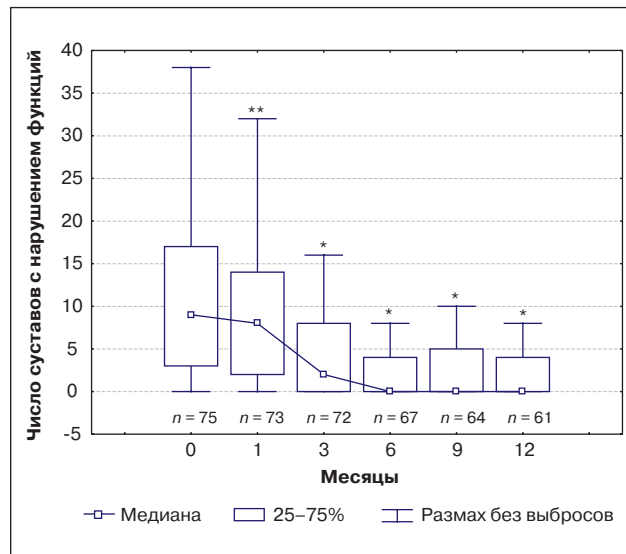
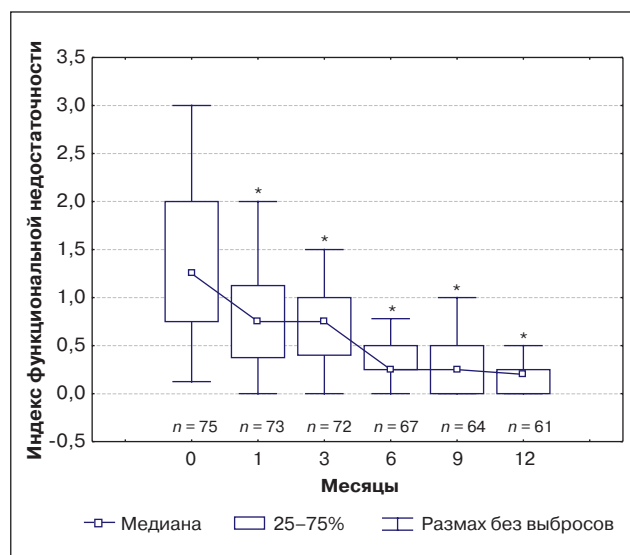


Рис. 4. Динамика индекса функциональной недостаточности у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



лия — у 1 из 61 (2%) пациента. К 12-му мес наблюдения число системных проявлений на одного больного составило 0,06 (см. рис. 1).

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал, что к 4-й нед лечения статистически значительно уменьшилось число суставов с активным артритом: 8 (4; 17) и 4 (2; 10) до и через 4 нед лечения, соответственно ($p < 0,01$). К 12-му мес этот показатель был равен 0 (0; 3) ($p < 0,001$) (рис. 2). Такая же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых также статистически значительно сократилось через 4 нед: с 9 (3; 17) до 7 (2; 14) ($p < 0,01$; рис. 3). К 12-му мес наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 9 раз ($p < 0,001$).

Наряду с уменьшением числа суставов с активным артритом, а также суставов с ограничением функции

у больных, включенных в исследование, значительно улучшилась функциональная способность пораженных суставов (рис. 4). Уже через 4 нед от начала лечения тоцилизумабом индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно уменьшился и составил 1,25 (0,75; 2,0) и 0,75 (0,4; 1,2) до и через 4 нед лечения, соответственно ($p < 0,001$). К 12-му мес наблюдения значение индекса функциональной недостаточности было равно 0,25 (0; 0,5) ($p < 0,001$), что свидетельствовало об отсутствии функциональных нарушений у большинства пациентов.

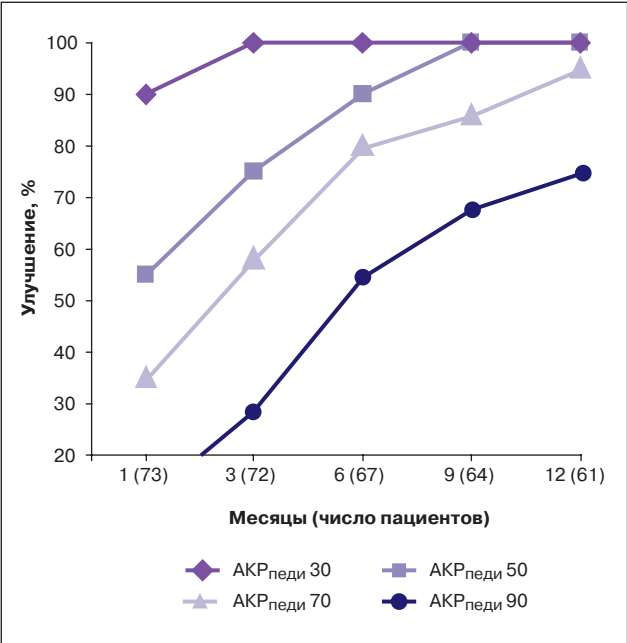
Терапия тоцилизумабом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. Через 12 мес наблюдения статистически значимо повысилась концентрация гемоглобина: с 89 (80; 98) до 125 (120; 130) г/л ($p < 0,001$). Снизилось число тромбоцитов с 650 (495; 800) до 300 (250; 320) $\times 10^9$ /л ($p < 0,001$), показатель СОЭ — с 52 (22; 62) до 2 (2; 10) мм/ч ($p < 0,001$), сывороточная концентрация С-реактивного белка — с 78 (40; 98) до 0 (0; 1,25) мг/л ($p < 0,001$). У 85% больных перечисленные показатели нормализовались к 3-му мес терапии.

Оценка эффективности терапии тоцилизумабом по критериям АКР_{педи} 30/50/70 через 4 нед лечения показала, что улучшение было достигнуто у 90, 55 и 35% пациентов, соответственно. Через 6 мес у всех детей, продолживших терапию, сохранялось улучшение по критерию АКР₃₀, а у 80% был зарегистрирован показатель АКР₇₀. После 12 мес наблюдения у 100 и 95% пациентов зафиксировано 50 и 70% улучшение, соответственно (рис. 5).

В целом анализ эффективности тоцилизумаба показал, что через 6 мес терапии статус неактивной болезни был зарегистрирован у 43 из 67 (64%), через 12 мес — у 44 из 61 (73%); ремиссия болезни через 12 мес — у 43 из 61 (72%) пациента.

Необходимо отметить, что доза оральных глюкокортикоидов была снижена у всех детей ($n = 44$): 0,5 (0,4; 0,7) и 0,1 (0,04; 0,2) мг/кг до и через 1 год лечения, соответственно ($p < 0,001$).

Рис. 5. Эффективность терапии тоцилизумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов у больных с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита



Примечание. АКРпеди — педиатрические критерии улучшения Американской коллегии ревматологов.

Оценку безопасности лечения осуществляли по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и данных электрокардиографии.

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

Установлено, что лечение тоцилизумабом переносилось хорошо, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими лечение. Инфузионные реакции (т.е. реакции, возникавшие во время введения препарата и в течение 24 ч после введения) зарегистрированы у 1 пациента после первой инфузии препарата, что стало основанием для его отмены.

Нежелательные явления можно разделить на 2 группы: инфекционные и нарушения со стороны лабораторных показателей (табл. 5).

Большинство инфекционных нежелательных явлений были легкими по степени тяжести и проявлялись в виде гастроэнтерита, назофарингита и инфекций верхних дыхательных путей.

Другие инфекционные нежелательные явления включали целлюлит, обострение герпетической инфекции и острую очаговую пневмонию (см. табл. 5). К серьезным нежелательным эффектам относились целлюлит и острая очаговая пневмония. Этим детям также проводили сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела. По поводу целлюлита и пневмонии была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без развития осложнений. Необходимо отметить, что у двух пациентов пневмония протекала без повышения концентрации С-реактивного белка и числа лейкоцитов крови.

Обострение герпетической инфекции расценивали как несерьезное нежелательное явление.

Из нежелательных явлений со стороны лабораторных показателей чаще всего наблюдали нейтропению — у 30 (40%) пациентов, которая развивалась в первые дни после введения тоцилизумаба. У 17 (23%) больных абсолютное число нейтрофилов снизилось и составило менее 1000 в 1 мкл, у 3 (4%) — 500 в 1 мкл.

При обнаружении нейтропении осуществляли ежедневный контроль числа нейтрофилов, которое восстанавливалось в течение 1 нед после инфузии. При снижении числа нейтрофилов менее 1,0×10⁹/л пациентам вводили колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5 мкг/кг массы тела с положительным эффектом.

Все случаи нейтропении связывали с инфузией тоцилизумаба. Ни один из них не сопровождался инфекционным осложнением и не стал причиной прекращения лечения.

Развитие тромбоцитопении зафиксировано у двух пациентов. У одного ребенка после 11 мес терапии через 2 нед после очередного введения препарата число тромбоцитов снизилось до 156×10⁹/л. Сопутствующая терапия включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат, НПВС. Тромбоцитопения была расценена как несерьезное нежелательное явление и с низкой вероятностью была связана с лечением тоцилизумабом. Число

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов, лечившихся тоцилизумабом

Нежелательные явления	Число пациентов, n (%)
Нарушения со стороны лабораторных показателей: • Нейтропения • Тромбоцитопения • Повышение активности щелочной фосфатазы • Повышение активности аминотрансфераз	30 (40) 2 (2) 1 (1) 15 (20)
Инфекционные болезни: • Гастроэнтерит • Назофарингит • Инфекции верхних дыхательных путей • Целлюлит • Обострение герпетической инфекции • Острая очаговая пневмония • Число инфекционных нежелательных явлений на пациенто-год	11 (14) 72 (96) 56 (74) 3 (4) 6 (8) 3 (4) 2,2
Синдром активации макрофагов	1 (1)

тромбоцитов нормализовалось через 1 нед, снижение дозы препарата или перерыв в лечении не проводили. У другого пациента число тромбоцитов снизилось до $140 \times 10^9/\text{л}$ после 6 мес терапии, через 1 нед после очередной инфузии тоцилизумаба. Сопутствующая терапия включала метотрексат. Тромбоцитопения также была расценена как несерьезное нежелательное явление. Число тромбоцитов нормализовалось через 1 нед, снижение дозы препарата или перерыв в лечении не проводили.

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба. Этот показатель нормализовался через 8 дней без изменения режима лечения. Сопутствующая терапия у этого больного включала метотрексат и метилпреднизолон. Нежелательное явление расценено как несерьезное, связь с приемом тоцилизумаба — как маловероятная.

У одного пациента имел место синдром активации макрофагов через 2 мес от начала терапии тоцилизумабом. Сопутствующая терапия больного включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат. Состояние удалось купировать после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Высокой концентрации С-реактивного белка и ферритина зарегистрировано не было.

У 15 пациентов установлено повышение активности аминотрансфераз более трех норм. Все пациенты также лечились метотрексатом. В течение 2 нед лабораторные показатели нормализовались, что не потребовало снижения дозы или отмены тоцилизумаба.

В ходе наблюдения клинически значимых изменений жизненно важных функций (диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений), а также параметров электрокардиограммы отмечено не было.

Из 75 пациентов тоцилизумаб был отменен 14 (10,5%) (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Персистирование внесуставных проявлений сЮИА — сложная терапевтическая задача. Иммунодепрессанты и ингибиторы ФНО α малоэффективны [4, 12, 13]. Длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений, а снижение дозы преднизолона — к очередному обострению болезни. Достаточное число доказательств в пользу ведущей роли ИЛ 6 в патогенезе сЮИА позволили разработать и создать лекарство — тоцилизумаб — для лечения этого варианта ЮИА [5–11]. Результаты двух международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали высокую эффективность препарата для лечения как артрита, так и системных проявлений болезни, а также хороший профиль безопасности препарата [16, 19].

В настоящее исследование были включены все пациенты с сЮИА, которые получали тоцилизумаб в НЦЗД РАМН, и длительность наблюдения за которыми составила 12 мес. Большинство пациентов страдали поздним артритом с длительностью болезни более 2 лет и ранее получали различные комбинации иммунодепрессантов, в т.ч. и биологические препараты. Таким образом, дети с моно- или полициклическим течением заболевания, у которых была высока вероятность развития быстрой

или спонтанной ремиссии, не были включены в данное исследование; участие в нем приняли пациенты с тяжелым, длительно персистирующим сЮИА, рефрактерным к иммунодепрессантам, ингибиторам ФНО α и ритуксимабу, с наличием системных проявлений и большим числом активных суставов.

По дизайну исследование было ретроспективным, наблюдательным, без группы контроля. Данные пациентов, которым препарат был отменен по каким-либо причинам, исключали из анализа, что, возможно, обуславливает более высокие показатели эффективности по сравнению с рандомизированными исследованиями.

В нашем исследовании была показана высокая эффективность тоцилизумаба по критериям АКР_{педи}. Спустя 1 год терапии статус неактивной болезни был зарегистрирован у 44 (73%) пациентов, продолживших лечение, в то время как в исследовании TENDER во время открытой фазы он отмечен только у 30% пациентов, что, возможно, связано с выбором дизайна исследования, а также большей степенью тяжести заболевания (медиана числа суставов с активным артритом — 21) [19].

Эффективность терапии также подтверждается тем, что удалось значительно снизить дозу оральных глюкокортикоидов; опасаясь рецидива заболевания, преднизолон не отменяли полностью, а длительно снижали, максимально — до 0,625 мг/сут.

Большинство инфекционных нежелательных явлений расценено как легкой степени тяжести. Зарегистрировано 3 случая целлюлита, что было описано в исследованиях по применению тоцилизумаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [25]. У многих детей во время течения инфекционных нежелательных явлений не отмечалось повышения температуры тела, а повышение концентрации С-реактивного белка было незначительным или отсутствовало, что было обусловлено ингибацией ИЛ 6 и подавлением воспалительного ответа. Ни одному пациенту препарат не был отменен из-за развития инфекционных нежелательных явлений. Всего зарегистрировано 2,2 случая инфекционных нежелательных явлений на пациенто-год в сравнении с 3,0 в исследовании TENDER [19].

Повышение активности аминотрансфераз имело место в течение первых 6 мес терапии, что может быть связано с уникальным патофизиологическим процессом у пациентов с сЮИА, сопутствующей терапией метотрексатом или биологическим действием ИЛ 6 на печень [20].

У пациентов были зарегистрированы случаи нейтропении, которые разрешились восстановлением числа клеток у части пациентов самостоятельно, у некоторых — после инъекций филграстима; ассоциаций с инфекционными заболеваниями выявлено не было.

Синдром активации макрофагов — одно из наиболее грозных и жизнеугрожающих осложнений сЮИА. Его причинами могут быть прогрессирующее течение заболевания, длительная персистирующая активность болезни, лекарственные препараты и инфекционные агенты [26]. Таким образом, синдром может развиваться и на фоне лечения тоцилизумабом. По результатам исследования TENDER, было зарегистрировано 3 случая синдрома активации макрофагов, обусловленных в одном случае вирусом герпеса человека 6-го типа, в двух других — отменой и недостаточной дозой препарата [19]. В нашем исследовании

довании не было обнаружено триггерных инфекционных агентов, а также отсутствовал перерыв в терапии до возникновения синдрома активации макрофагов. Важно отметить, что не было зарегистрировано высоких титров С-реактивного белка и ферритина при наличии других симптомов данного синдрома.

Таким образом, профиль безопасности тоцилизумаба в нашем исследовании в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с сЮИА по данным рандомизированных исследований, и является ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. Нежелательные явления выражались инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей. Летальных исходов на фоне лечения тоцилизумабом не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 491–496.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369: 767–778.
- Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1849–1857.
- De Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin-6 mediated disease? *J. Rheumatol.* 1998; 25: 203–207.
- De Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G.R., Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1158–1163.
- De Benedetti F., Pignatti P., Gerloni V. et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1403–1409.
- De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A. et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I: a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 643–650.
- De Benedetti F., Rucci N., Del Fattore A. et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3551–3563.
- Cazzola M., Ponchio L., De Benedetti F. et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood.* 1996; 87: 4824–4830.
- Schoels M.M., van der Heijde D., Breedveld F.C. et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (4): 583–589.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 519–525.
- Prince F.H., Twilt M., ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 635–641.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты годового ретроспективного наблюдательного исследования показали, что тоцилизумаб высокоэффективен у больных самым тяжелым системным вариантом ЮИА, рефрактерным к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, а также к комбинированной иммуносупрессивной, анти-ФНО и анти-В-клеточной терапии. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений и обеспечил нормализацию лабораторных показателей активности болезни у 73% больных без назначения и повышения дозы преднизолона *per os*, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A., Vernon E., Isaacs J.D., van Vollenhoven R.F. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (5): 141.
- Davi S., Lattanzi B., Rosina S. et al. Sensitivity and specificity of current diagnostic guidelines in children with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9 (Suppl. 1): 101.