

© Каледа М.И., Никишина И.П., 2015

М.И. Каледа, И.П. Никишина

## ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, РФ

*Kaleda M.I., Nikishina I.P.*

## TREATMENT OF SYSTEMIC VERSION OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH THE USE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS IN CLINICAL PRACTICE

Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia

В статье обобщен опыт применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при системном варианте ювенильного идиопатического артрита по данным детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проведена оценка эффективности и безопасности ГИБП у 68 больных (108 назначений ГИБП) в клинической практике.

**Ключевые слова:** системный вариант ювенильного идиопатического артрита, генно-инженерные биологические препараты.

The article summarizes the experience of application of genetically engineered biological agents (GEBA) in systemic version of juvenile idiopathic arthritis according to the Children's Department of Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova data. Assessed the efficacy and safety of GEBA in 68 patients (108 appointments of GEBA) in clinical practice.

**Key words:** systemic version of juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological agents.

Системный вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) – одно из наиболее сложных для диагностики и лечения соматических заболеваний детского возраста, характеризующееся высоким риском (до 25–50%) ранней инвалидизации вследствие деструктивного поражения суставов [1, 2]. Дети, заболевшие сЮИА в дошкольном возрасте, имеют значительную задержку физического, а впоследствии и полового развития [1–3]. Рефрактерность сЮИА, требующая длительных и частых госпитализаций, приводит к социальной и психологической дезадаптации пациентов, негативным образом

отражается на трудовой занятости и социально-психологическом статусе ухаживающих лиц [1, 4]. Заболевание характеризуется самым высоким среди ювенильных артритов риском развития жизнеугрожающих состояний, включая синдром активации макрофагов (САМ) [5], поражение легких в виде легочной гипертензии, интерстициального поражения и альвеолярного протеиноза [6]. При поражении сердца в рамках перикардита и миокардита высока вероятность тампонады сердца и развития некурабельных аритмий [7], а экссудативный плеврит может привести к развитию гидроторакса.

### Контактная информация:

**Каледа Мария Игоревна** – врач-ревматолог детского ревматологического отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Адрес: Россия, 115522 г. Москва, Каширское ш., 34 А  
Тел.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Статья поступила 11.02.15, принята к печати 16.02.15.

### Contact information:

**Kaleda Maria Igorevna** – Practitioner Rheumatologist of the Children's Rheumatology Department of Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova  
Address: Russia 115522 Moscow, Kashirskoye shosse, 34 A  
Tel.: (499) 614-44-64, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru  
Received on Feb. 11, 2015; submitted for publication on Feb. 16, 2015

Формально являясь составной частью всех ювенильных артритов, сЮИА имеет принципиальные отличия в особенностях ответа на «традиционную» противоревматическую терапию, что проявляется в низкой эффективности нестероидных (НПВП) и базисных (БПВП) противовоспалительных препаратов [1, 2]. Применение глюкокортикоидов (ГК) имеет временный, дозозависимый эффект, сопровождается развитием экзогенного гиперкортицизма, часто соперничающего по своим осложнениям с тяжестью течения основного заболевания [1, 2].

Реальная возможность повышения эффективности терапии у больных сЮИА появилась в течение последних 10–15 лет, т.е. с момента начала применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [8]. К настоящему времени Американской коллегией ревматологов (ACR) разработаны схемы назначения ГИБП при сЮИА [10], однако они не вполне приемлемы для российской клинической практики. В рекомендациях ACR для пациентов с неактивными системными проявлениями и доминированием артрита предусмотрен альтернативный выбор ГИБП, включающий все (более 5) доступные к применению в настоящее время препараты, при этом нет конкретных рекомендаций по предпочтительному выбору.

Целью настоящего исследования явилось обобщение многолетнего опыта применения различных ГИБП для лечения сЮИА в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы исследования

В исследование включены все пациенты с сЮИА, находившиеся в период с 2002 по 2014 гг. на лечении в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которым назначались ГИБП в связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии. У всех пациентов диагноз сЮИА был верифицирован в строгом соответствии с критериями ILAR. Всего в анализ включены 68 пациентов, 108 назначений ГИБП. Структурную характеристику различных ГИБП в хронологическом аспекте отражает рис. 1. Клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1.

Все пациенты имели в дебюте системные проявления заболевания, средний системный счет составлял 4,1. На момент начала ГИБП системные проявления заболевания отмечены у 72,1% больных. Средний системный счет при назначении ГИБП был неравнозначным и составлял 0,9; 0,6; 3,4; 3,2; 3,0 для ингибиторов ФНО $\alpha$ , абатацепта, ритуксимаба, канакинумаба, тоцилизумаба соответственно.

Интервал от манифестации системных проявлений заболевания до появления артрита составил в среднем 2,4 мес, у 51,5% артрит развился в дебюте. Перед началом применения ГИБП 67 пациентов имели активный артрит (17 – олигоартрит, 50 – полиартрит).

Среди пациентов не было тех, кто имел низкую активность заболевания. Рентгенологическая стадия соответствовала I или II у 67,2%, преобладал 2-й функциональный класс.

Таблица 1

### Демографическая и клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Всего пациентов		Абс. количество	%
Пол	Мужской	25	35,9
	Женский	43	64,1
Возраст дебюта, годы	До 3	34	48,4
	От 3 до 6	21	32,8
	Старше 6	13	18,8
Возраст на момент начала ГИБП*, годы	До 3	5	7,8
	От 3 до 6	15	20,3
	Старше 6	48	71,9
Длительность заболевания*, годы	До 3	30	43,8
	Более 3	38	56,2
Активность заболевания*	I степени	–	–
	II степени	31	46,9
	III степени	37	53,1
Рентгенологическая стадия*	I степени	17	23,4
	II степени	29	43,8
	III степени	20	29,7
	IV степени	2	3,1
Функциональный класс*	1	3	3,1
	2	47	73,4
	3	18	23,4
	4	–	–
Сопутствующая терапия*	НПВП	66	96,9
	ГК	52	76,6
	БПВП	67	98,4

\*Данные представлены на момент начала терапии ГИБП 1-й линии.

Таблица 2

Результаты исследования

ГИБП	n	Нет эффекта/ обострение	Положи- тельный эффект	Средние сроки достижения ответа, мес	Частота НР на 100 пациенто- лет	Продол- жают терапию
Инфликсимаб	18	6	12	1,5 мес	1,1	3
Этанерцепт	13	2		0,5 мес	0,79	3
Адалимумаб	10	4		1 мес	0,54	1
Абатацепт	7	0	7	3 мес	0,85	0
Ритуксимаб	5	1	4	3 мес	2,5	1
Канакинумаб	6	0	6	1 мес	1,2	1
Тоцилизумаб	49	0	49	1 мес	2,55	38

Таблица 3

Причины отмены терапии ГИБП при сЮИА

Препарат (количество назначений)	Первичная неэффективность	Вторичная неэффективность	Серьезные НР	Отсутствие лекарственного обеспечения
Инфликсимаб (18)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)
Этанерцепт (13)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)
Адалимумаб (10)	4 (40%)	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)
Абатацепт (7)	–	6 (85,7%)	–	1 (14,3%)
Ритуксимаб (5)	–	1 (20%)	2 (40%)	–
Канакинумаб (6)	–	3 (50%)	1 (20%)	1 (20%)
Тоцилизумаб (49)	–	–	6 (12,2%)	5 (10,2%)

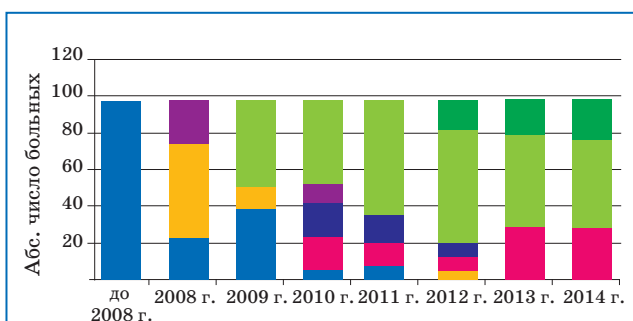


Рис. 1. Изменение спектра назначаемых ГИБП при сЮИА по данным детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой.  
 ■ – канакинумаб, ■ – тоцилизумаб, ■ – ритуксимаб,  
 ■ – абатацепт, ■ – этанерцепт, ■ – адалимумаб, ■ – инфликсимаб.

Часть пациентов с сЮИА имели тяжелую сопутствующую патологию (бронхиальная астма, почечнокаменная болезнь с острой почечной недостаточностью в анамнезе, состояние после радикальной коррекции сложного врожденного порока сердца, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта), САМ в анамнезе, вторичный амилоидоз.

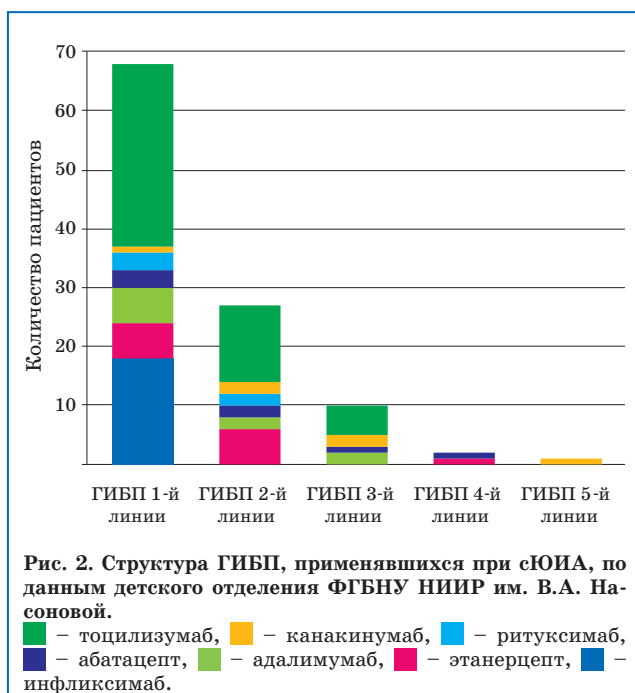
Все пациенты до применения ГИБП получали терапию, включающую НПВП (97%), ГК (76,6%) и БПВП (98,4%). 40,6% имели опыт повторных внутрисуставных инъекций ГК в наиболее активные суставы, 87,5% получили хотя бы по одному курсу пульс-терапии ГК в дозах 15–25 мг/кг на инфузию. 67 из 68 пациентов на всем протяжении заболевания получали базисную терапию различными препаратами (от 1 до 5, в среднем 2,3), в т.ч. метотрексат (66), циклоспорин (39), лефлуномид (10), циклофос-

фан (6), сульфасалазин (7), Д-пенициламин (1), мофетила микофенолат (2), азатиоприн (1), аминохинолиновые препараты (5).

Среди наблюдаемых пациентов 41 получил только по одному ГИБП, 17 пациентов – два ГИБП, 8 – три ГИБП, один – четыре ГИБП и одна пациентка имела опыт применения пяти ГИБП последовательно (инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб, абатацепт, канакинумаб) (рис. 2). Причиной замены одного ГИБП на другой были первичная/вторичная неэффективность терапии или серьезные неблагоприятные реакции (НР).

Результаты

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокую эффективность применения ГИБП для достижения контроля над активностью сЮИА у подавляющего большинства больных (табл. 2). Из 68 пациентов 46 продолжают терапию: 38 – тоцилизумаб (82,6%), по 3 – инфликсимаб и этанерцепт (по 6,5%), по одному – адалимумаб и канакинумаб (по 2,2%). 20 пациентов имеют статус неактивной болезни (12 – тоцилизумаб, 2 – инфликсимаб, 3 – этанерцепт, по одному – адалимумаб и канакинумаб). Причиной отмены терапии стали серьезные НР, неэффективность терапии, организационные причины (табл. 3). У пациентов на фоне применения тоцилизумаба и канакинумаба отсутствовали случаи первичной неэффективности, при применении ингибиторов ФНОα первичная неэффективность составила 26,8%. Устойчивой ремиссии при длительном использовании ФНО-ингибиторов удалось добиться только у 17% наших пациентов (16,7/23/10% для инфлик-



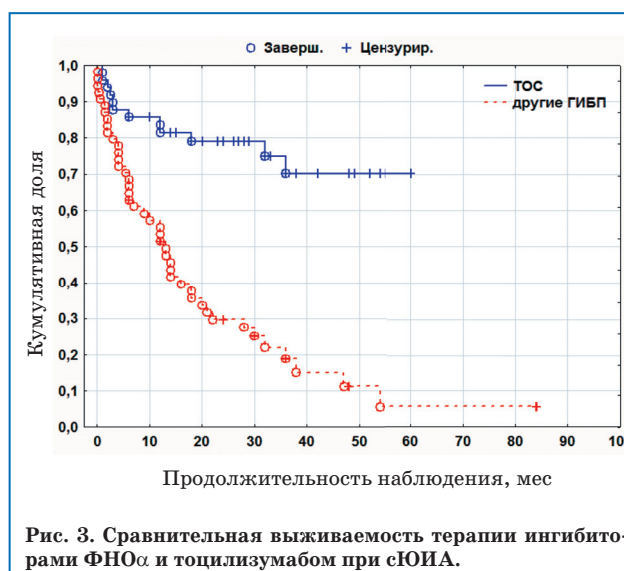
симаба/этанерцепта/адалимумаба соответственно), у 22% – отмечены обострения системных проявлений. Общее количество отмен по причине первичной либо вторичной неэффективности составило 61%. Частота НР составила 2,55 на 100 пациенто-лет при применении тоцилизумаба, 1,1/0,79/0,54 при использовании инфликсимаба/этанерцепта/адалимумаба соответственно. Большинство НР было легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР были инфекции. Среди серьезных НР зарегистрированы: САМ (тоцилизумаб – 6 пациентов, связь с применяемым препаратом не доказана, канакинумаб – один пациент после увеличения интервала между инъекциями более 6 недель), инфузионные реакции (6 – тоцилизумаб, 3 – инфликсимаб), тяжелые инфекции – сепсис (2 – ритуксимаб), ветряная оспа (один – инфликсимаб, 2 – тоцилизумаб, один – абатацепт), туберкулез (один – этанерцепт, один – инфликсимаб), остеомиелит (один – тоцилизумаб). Кумулятивная 50%-выживаемость терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  и абатацептом составила 12,8 мес, тогда как кумулятивная выживаемость терапии тоцилизумабом через 36 мес продолжала оставаться на уровне 70% (рис. 3). Среди факторов, влияющих на частоту обострений на фоне ГИБП, можно назвать нарушение сроков проведения терапии (40,4% обострений на фоне тоцилизумаба, 16,7% – на фоне инфликсимаба, 7,7% – на фоне этанерцепта, 30% – на фоне канакинумаба), инфекции, отмену базисной терапии (10,2% – на фоне тоцилизумаба, 11,1% – на фоне инфликсимаба), отмену ГК (18,4% обострений на фоне терапии тоцилизумабом). По результатам рентгенографии ни один из ГИБП не остановил прогрессирование деструкции в тазобедренных и лучезапястных суставах.

## Обсуждение

сЮИА является очень редкой патологией, не случайно заболевание включено в список орфанных. Нашим пациентам диагноз был верифицирован в строгом соответствии с критериями ILAR, что позволило сформировать патогенетически особую группу больных. Исследование основано на обобщении опыта реальной клинической практики и не является сравнительным исследованием эффективности различных ГИБП. Неравномерные по количеству назначений ГИБП группы служат дополнительным подтверждением сложившихся предпочтений конкретного препарата для лечения сЮИА.

Первыми ГИБП, вошедшими в ревматологическую практику, стали ингибиторы ФНО $\alpha$ , которые назначались торпидным к «стандартной» терапии пациентам, среди которых значительную долю составили пациенты с сЮИА. Первоначально положительный эффект от применения ГИБП при сЮИА впоследствии нередко приводил к разочаровывающим результатам из-за развития вторичной неэффективности и обострения системных проявлений. Согласно публикации R. Russo и M. Katsicas [11] только 24% больных сЮИА достигли ремиссии на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  и лишь у 13% она носила устойчивый характер. В исследовании P. Tynjala и соавт. 46 и 76% пациентов с сЮИА прекратили терапию ингибиторами ФНО $\alpha$  через 24 и 48 мес от начала лечения в основном по причине вторичной неэффективности [12]. По данным D. Lovell и соавт., только 26,3% пациентов с сЮИА демонстрируют ответ при долгосрочном использовании этанерцепта [13]. В нашем исследовании общее количество отмен ФНО-ингибиторов по причине первичной либо вторичной неэффективности составило 61%, устойчивой ремиссии удалось добиться только у 17% наших пациентов.

Препараты этой группы назначались пациентам, которые либо не имели системных проявлений на момент инициации ГИБП (51,2% паци-



ентов суммарно по всем ингибиторам ФНО $\alpha$ ), либо системные проявления носили ограниченный характер. Важным с практической точки зрения является то, что пациенты, имевшие сыпь и лихорадку на момент начала терапии ФНО-ингибиторами, либо были «неотвечиками» на терапию, либо в короткие сроки развивали вторичную неэффективность. Интересным наблюдением стали развитие полисерозита впервые за весь период заболевания (на 74-м месяце болезни), рецидив фебрильной лихорадки и сыпи у пациента после 11 инфузий инфликсимаба при отсутствии системных проявлений сЮИА на момент начала терапии ГИБП.

Важным аспектом для решения вопроса о применении препарата в клинической практике наряду с эффективностью является его безопасность. Среди пациентов, получавших инфликсимаб, 22,2% развили инфузионные реакции на различных сроках терапии, что согласуется с данными исследования Е.И. Алексеевой и соавт. [14], согласно которым у 25% пациентов с сЮИА терапия инфликсимабом была отменена после инфузионной реакции. Среди пациентов, получавших этанерцепт и адалимумаб, НР непосредственно на введение препарата не отмечено. Наиболее частыми НР были инфекции с частотой 0,67/0,72/0,54 на 100 пациенто-лет при использовании инфликсимаба/этанерцепта/адалимумаба соответственно.

Наш опыт в сочетании с анализом данных литературы свидетельствует, что применение препаратов группы ФНО-ингибиторов может быть допустимой опцией для пациентов с сЮА в основном в качестве 2-й линии ГИБП при условии стойкого отсутствия системных проявлений заболевания в течение длительного времени.

Среди ГИБП с отличным от ФНО-ингибции механизмом действия определенные надежды связывались с применением блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепта. В рекомендациях АСР абатацепт рассматривается как равнозначная альтернатива ингибиторам ФНО $\alpha$  при сЮИА с неактивными системными проявлениями и доминированием артрита. Этот вывод базировался в первую очередь на результатах рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором применение абатацепта позволило добиться улучшения у 65% пациентов, не имевших на момент начала терапии и за предыдущие 6 мес системных проявлений, из которых только 25% достигли статуса ремиссии [15, 16]. Все пациенты с сЮИА, получавшие в нашем исследовании абатацепт, имели высокоактивный полиартрит с большой давностью заболевания без активных системных проявлений сЮИА. Использование абатацепта позволило добиться умеренной положительной динамики через 3 мес от момента инициации терапии с последующим формированием вторичной неэффективности. НР по данным РКИ зарегистрированы у 64% пациентов (в нашем исследовании – у 57,1%). Таким образом, назначение

абатацепта, на наш взгляд, может быть правомерным для пациентов с сЮА без системных проявлений в качестве препарата 3-й линии.

Большой опыт применения химерных моноклональных антител к CD20 (ритуксимаба) при лечении сЮИА принадлежит детскому отделению НЦЗД [17]. Наш небольшой опыт применения ритуксимаба, по-видимому, обусловлен тем, что первые назначения сопровождались развитием серьезных НР, в т.ч. сепсисом, что лимитировало последующее назначение с учетом статуса «of label».

Из препаратов группы ингибиторов ИЛ1 $\beta$  в настоящее время только канакинумаб одобрен для лечения сЮИА (2013 г.) и зарегистрирован по данному показанию на основании успешных результатов двух клинических испытаний III фазы, проведенных среди пациентов с сЮИА в возрасте 2–19 лет [18]. Среди наших больных терапия канакинумабом была инициирована у 6, преимущественно при большой давности заболевания полиартритом 3–4 стадии (у 4 из 6 пациентов) и предшествующим опытом применения ГИБП у 5 из 6. Закономерно, что в когорте наших пациентов канакинумаб с учетом его исключительно высокой стоимости и хронологии появления на фармацевтическом рынке РФ назначался крайне редко. У всех пациентов системные проявления купировались после 1 мес терапии, однако канакинумаб не оказал существенного влияния на проявления полиартрита у 3 пациентов с продвинутыми рентгенологическими изменениями. Кроме того, при нарушении сроков введения препарата у 3 пациентов развилась вторичная неэффективность терапии, у одного из них удлинение интервала между введениями препарата более 6 недель спровоцировало САМ, принявший затяжное течение и закончившийся летальным исходом. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные [19] также свидетельствуют о низкой эффективности терапии ингибиторами ИЛ1 на стадии сформировавшегося стойкого полиартрита. Таким образом, применение канакинумаба может быть допустимой опцией на ранних этапах развития сЮИА, что соответствует рекомендациям Североамериканского ревматологического альянса CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) для впервые выявленного сЮИА [20]. По данным зарубежных исследований, высокая и устойчивая эффективность ассоциируется с меньшей длительностью заболевания, меньшей выраженностью артрита и более низкими значениями суррогатных лабораторных показателей активности, таких как СОЭ и СРБ [19].

Поистине революционное значение для терапии сЮИА имеет появление гуманизированных антител к ИЛ6 – тоцилизумаба, что продемонстрировали РКИ этого препарата, ставшие доказательной базой для его регистрации при сЮИА [21–23], и подтвердили результаты нашей практической работы.



## Возвращая ДЕТСТВО

### Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита<sup>1,2</sup>

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения<sup>3</sup>
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии<sup>4</sup>

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standart-ot-28-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standart-ot-29-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex* 1 типа и *Herpes zoster*, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипопигментоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

2014-0803\_02.2014

 **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](http://www.roche.ru)



Сравнительная характеристика исследований тоцилизумаба при сЮИА

Показатели	TENDER	НЦЗД	ФГБНУ НИИР
Возраст, годы	9,0	8,8	8,8
Продолжительность заболевания, годы	5,2	3,2	4,8
Лихорадка, %	58	91	73,5
Сыпь, %	36	40	49
Артрит, %	92	75	98
30% -улучшение по ACRpedi через 3 мес, %	85	100	86,1
30/90% -улучшение по ACRpedi через 12 мес, %	88/59	100/75	97,3/41
Число НР на 100 пациенто-лет	8,0	5,0	2,55

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой тоцилизумаб при сЮИА применяется с 2009 г., препарат назначался пациентам с неэффективностью предшествующей «стандартной» противоревматической терапии, более трети имели опыт применения других ГИБП как с развитием первичной/вторичной неэффективности, так и инфузионными реакциями в анамнезе.

Как показали результаты, тоцилизумаб продемонстрировал быстрое развитие положительного эффекта у всех пациентов, лихорадка купирована у 98% пациентов уже после 1-й инфузии, в течение первого месяца терапии полностью купированы полисерозиты, отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома и лабораторных показателей со стойкой нормализацией уровня СРБ и СОЭ к исходу 3-го месяца терапии у 75% пациентов.

Полученные нами результаты по эффективности терапии согласуются с данными международного РКИ TENDER [23] и проспективного исследования, выполненного под руководством проф. Е.И. Алексеевой [24] (табл. 4). Основываясь на сопоставлении результатов эффективности терапии в различных исследованиях, можно сделать вывод о влиянии на терапевтический ответ длительности болезни, возраста дебюта и активности суставного синдрома, хотя согласно нашим результатам не получено статистически значимых отличий в эффективности терапии в зависимости от этих факторов, что может быть обусловлено как небольшой выборкой пациентов, так и значительной неоднородностью популяции с сЮА в целом.

Кроме того, исследование TENDER не включало пациентов с инфузионными реакциями, опытом более одного ГИБП в анамнезе и тяжелой сопутствующей патологией, в отличие от нашего исследования, включавшего пациентов с предшествующим опытом двух ГИБП, инфузионными реакциями и сепсисом в анамнезе, САМ, тяжелой сопутствующей патологией. Существенное влияние, на наш взгляд, на уровень эффективности терапии оказало несоблюдение рекомендованного интервала между инфузиями у 15 наших пациентов (30,6%) в течение первого года терапии.

Терапия тоцилизумабом хорошо переносилась как по имеющимся литературным данным, так и по результатам нашего исследования, зарегистрированные НР в основном были легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей, нейтропении. Следует отметить, что, так как тоцилизумаб блокирует синтез СРБ как показателя острой фазы воспаления, то мониторинг СРБ как маркера для инфекции (или активности заболевания) не показал своей диагностической значимости. Нейтропении, по нашим данным, не были ассоциированы с инфекциями, что подтверждают и последние исследования [25]. В приведенных выше исследованиях о случаях туберкулеза не сообщалось. В нашем исследовании зарегистрирован один случай первичного туберкулезного комплекса, выявленный на 4-м месяце терапии тоцилизумабом, однако ранее пациент получал инфликсимаб и, вероятнее всего, активация туберкулезной инфекции произошла в тот период.

Отдельного обсуждения требует вопрос взаимосвязи между сЮИА и САМ. На сегодняшний день отсутствует однозначная точка зрения на взаимосвязь между терапией ГИБП и САМ. С одной стороны, описаны случаи развития САМ на фоне применения ГИБП, что служит фактором, ограничивающим применение этих препаратов у данной категории пациентов [26, 27]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития САМ при использовании ГИБП [28]. Имеются отдельные публикации по эффективному применению тоцилизумаба при САМ [29]. В нашем исследовании двое пациентов начали терапию тоцилизумабом после положительной динамики симптомов САМ на фоне терапии ГК и внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) с хорошей эффективностью и переносимостью, в то же время 4 пациента перенесли САМ на различных сроках терапии тоцилизумабом, достоверная связь с инфузией тоцилизумаба маловероятна. Все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные литературы о том, что применение тоцилизумаба не повышает риски развития САМ, в то же время не обеспечивая полную защиту [28].

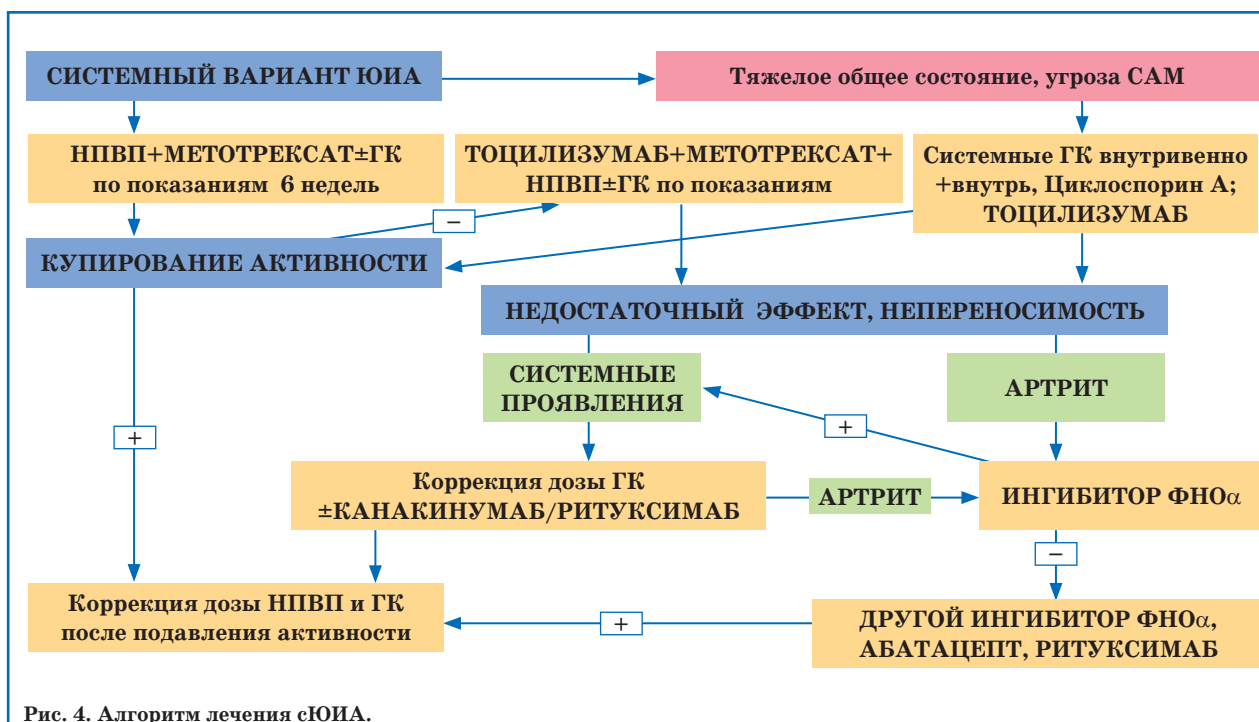


Рис. 4. Алгоритм лечения сЮИА.

Важным, на наш взгляд, аспектом лечения пациентов с сЮИА является применение ГИБП в сочетании с БПВП, в подавляющем большинстве случаев с метотрексатом. Следует отметить, что по литературным данным существуют диаметрально противоположные мнения на необходимость базисной терапии в сочетании с ГИБП. Ряд авторов считает такую комбинацию более эффективной [30–32], тогда как другие исследователи считают, что метотрексат не оказывает влияния на эффективность терапии [21]. По нашим наблюдениям, ряд обострений сЮИА у пациентов при длительной терапии ГИБП был обусловлен именно отменой метотрексата (у 10,2% пациентов, получавших тоцилизумаб, и 11,1% пациентов, получавших инфликсимаб). При этом, безусловно, следует учитывать, что практически все наши пациенты имели активные артриты на момент начала терапии. Еще одним важным аспектом, активно обсуждаемым педиатрами-ревматологами, является целесообразность применения ГК в современных условиях с учетом появления препаратов патогенетической «таргетной» терапии. Анализ структуры препаратов, применяемых при сЮИА, согласно данным регистра SARRA [32], позволяет сделать вывод об устойчивом сохранении роли ГК в терапии. Подавляющее большинство наших пациентов изначально имели опыт ГК-терапии, на фоне применения ГИБП у всех удалось снизить дозу пероральных стероидов с отменой ГК у 20% больных.

В нашем исследовании 28 пациентов получили последовательно более одного ГИБП, причиной переключения стали неэффективность предшествующей терапии в большинстве случаев, либо НР на введение предшествующего препарата (инфузионные реакции при применении инфликсимаба и тоцилизумаба, сепсис при применении ритуксимаба). Следует отметить, что во

всех случаях последующий ГИБП хорошо переносился пациентами, вне зависимости от интервала между прекращением одного препарата и назначением другого (от 2 нед до 23 мес, медиана 8,6 мес). Проведенный анализ эффективности тоцилизумаба продемонстрировал отсутствие статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) при назначении препарата пациентам, имевшим предшествующий опыт применения ГИБП, и ГИБП-наивным пациентам. Наши результаты согласуются с литературными данными о хорошей эффективности и переносимости ГИБП 2/3-й линии [33–35].

При назначении терапии больным сЮИА практический врач-ревматолог стоит перед необходимостью выбора из 6 альтернативных схем, рекомендованных международными экспертными сообществами [9, 36]. Наш опыт анализа данных литературы и собственных наблюдений долгосрочного применения ГИБП при сЮИА позволяет на сегодняшний день представить тактику ведения больных в виде единой схемы последовательных действий (рис. 4).

### Заключение

Предпочтительной альтернативой в ряду ГИБП при сЮИА является тоцилизумаб, который обладает оптимальной эффективностью как в отношении системных, так и суставных проявлений заболевания, и должен применяться на ранних сроках терапии. Применение ингибиторов ФНО $\alpha$  обладает ограниченной эффективностью у больных сЮИА и при долгосрочном применении часто ассоциируется с развитием вторичной неэффективности и обострением системных проявлений заболевания. Назначение ГИБП при сЮИА показано в сочетании с «традиционной» противоревматической терапией, включающей НПВП, БПВП и опциональное назначение ГК.



## Литература

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. А.А. Баранов, ред. М.: ВЕДИ, 2007: 368 с.
2. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In Textbook of Pediatric Rheumatology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2011: 211–235.
3. Салугина С.О. Эволюция системного ювенильного артрита при длительном наблюдении Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (6): 88–93.
4. Малиевский ВА. Социальные и экономические последствия ювенильных артритов. Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 96а–96.
5. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. 2007; 34 (5): 1133–1138.
6. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary Hypertension and Other Potentially Fatal Pulmonary Complications in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care & Research. 2013; 65 (5): 745–752. DOI: 10.1002/acr.21889
7. Pessoa AP, Goldenberg J, Ferraz MB, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. International Journal of Cardiology. 1992; 34 (1): 57–62. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5273\(92\)90082-E](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5273(92)90082-E)
8. Михельс Х., Никушина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011; 49 (1): 78–93.
9. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013; 65: 1551–1563. DOI: 10.1002/acr.22087.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004; 31 (2): 390–392.
11. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. Rheumatol. 2009; 36 (5): 1078–1082.
12. Tynjala P, Vahasalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of antitumor necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68 (4): 552–557. DOI: 10.1136/ard.2007.087130.
13. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (5): 1496–1504. DOI: 10.1002/art.23427.
14. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7 (2): 42–54.
15. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008; 372 (9636): 383–391. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14.
16. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62 (6): 1792–1802. DOI: 10.1002/art.27431.
17. Alekseeva E, Valieva S, Denisova R, et al. Efficacy and safety of rituximab for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71 (Suppl. 3): 428.
18. Brunner N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 2396–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1205099.
19. Brunner H, Ruperto N, Konea-Paut I, et al. An Exploratory Analysis of Predictors of Response from 12-Weeks of Canakinumab Therapy in Patients with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 2014; 66 (11) (Suppl.): 930–413.
20. Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, et al. and members of the Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Specific Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Adding Canakinumab to the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care & Research. 2014, Apr. DOI 10.1002/acr.22343.
21. Yokota S, Imagawa T, Mori M, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
22. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res. Ther. 2005; 7: R1281–1288. DOI: 10.1186/ar1826.
23. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. The New England Journal of Medicine. 2012; 367: 2385–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802.
24. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, et al. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Followed for 12 Months. ISRN Immunology. Vol. 2013 (2013), Article ID 548312, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/548312>
25. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia With Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Increased Infection Risk in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2014; 66: S23–S24. DOI: 10.1002/art.38422
26. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature. Pediatr. Rheumatol. Online J. 2005; 3 (2): 79–85.
27. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2003; 30 (2): 401–403.
28. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. Arthritis Rheumatol. 2014; 66 (Suppl. 11): S83–84. doi: 10.1002/art.38472.
29. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013; 4: 154–158.
30. 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 (4): 519–525. doi: 10.1136/ard.2007.087593. Epub 2008 Apr 15.
31. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 2008; 359 (8): 810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
32. Beukelman T, Ringold S, Kimura Y, et al. for the CARRA Registry Investigators. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: A cross-sectional analysis of the CARRA Registry. The Journal of Rheumatology. 2012 Aug. 1. doi: 10.3899/jrheum.120110.
33. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переклечения. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 33–51.
34. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. Ann. Rheum. Dis. 2013; 72 (5): 721–727. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201060. Epub 2012 Jun 23.
35. Russo R, Katsicas M. Tocilizumab in JIA patients who have inadequate response to anti-tumour necrosis factor