

Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения

Костик М.М., Исупова Е.А., Чикова И.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С.,
Калашникова О.В., Часнык В.Г.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита (сЮИА).

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование было включено 48 детей с активным течением сЮИА, которым терапия ТЦЗ была инициирована в связи с отсутствием эффекта от применения различных противоревматических препаратов. Изучались динамика основных показателей активности сЮИА, а также возможность достижения ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace 2004 г.

Результаты и обсуждение. Основные демографические параметры исследованной группы (Ме [25-й; 75-й перцентили]): возраст пациентов – 9,9 [5,0; 12,7] года, продолжительность терапии ТЦЗ – 27,0 [5,9; 89,7] мес. Ремиссия была достигнута у 40 (83,3%) пациентов, медиана достижения ремиссии составила 138,5 [56,0; 255,0] дня. Пациенты, достигшие ремиссии, имели более легкое течение сЮИА: реже отмечались гепатоспленомегалия, поражения легких и сердца, синдром макрофагальной активации. Также они имели исходно более высокий уровень гемоглобина и более низкие значения СОЭ, уровни лейкоцитов, гранулоцитов, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина. Основными предикторами достижения ремиссии, оцененными при помощи анализа чувствительности и специфичности, а также регрессионных моделей Cox, были уровень СРБ $\leq 82,0$ мг/л [отношение шансов (ОШ) – 7,9; относительный риск (ОР) – 1,17], СОЭ ≤ 32 мм/ч (ОШ – 17,0; ОР – 0,85), уровни ферритина ≤ 273 нг/мл (ОШ – 56,5; ОР – 2,6), гемоглобина > 113 г/л (ОШ – 17,0; ОР – 1,33), ЛДГ ≤ 676 Ед/л (ОШ – 113,6; ОР – 3,2), тромбоцитов $> 335 \cdot 10^9$ /л (ОШ – 5,0; ОР – 2,5), снижение уровня лейкоцитов через 2 нед после первой инфузии более чем на 11% (ОШ – 13,0; ОР – 6,0) и гранулоцитов – более чем на 12% (ОШ – 14,0; ОР – 4,7).

Выводы. Дети с менее тяжелыми вариантами течения сЮИА быстрее достигали ремиссии во время терапии ТЦЗ. Мужской пол, высокая воспалительная активность, предшествующая глюкокортикоидная терапия, длительные сроки достижения ремиссии, а также отклонения в режиме дозирования ТЦЗ были основными факторами обострения сЮИА.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит; интерлейкин 6; тоцилизумаб; ремиссия.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Костик ММ, Исупова ЕА, Чикова ИА и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения. Современная ревматология. 2017;11(4):30–39.

Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up

Kostik M.M., Isupova E.A., Chikova I.A., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100

Objective: to study the efficiency and safety of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

Patients and methods. The retrospective study included 48 children with active sJIA in whom TCZ therapy was initiated because of the inefficiency of using different anti-rheumatic drugs. The investigators studied the time course of changes in the main indicators of sJOA activity, as well as the possibility of achieving remission in accordance with the Wallace criteria (2004).

Results and discussion. The main demographic characteristics of the study group (median [25th and 75th percentiles]) included the age of the patients (9.9 [5.0; 12.7] years) and the duration of TCZ therapy (27.0 [5.9; 89.7] months). 40 (83.3%) patients achieved remission; the median of its achievement was 138.5 [56.0; 255.0] days. The patients who had achieved remission had milder sJOA: hepatosplenomegaly, pul-

monary and cardiac involvements, and macrophage activation syndrome were less frequently observed. At baseline, they also had higher hemoglobin values and a lower erythrocyte sedimentation rate, and decreased levels of leukocytes, granulocytes, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) and ferritin. The main predictors for achieving remission, which were estimated using the analysis of sensitivity and specificity, as well as Cox regression models, were CRP ≤ 82.0 mg/l (OR – 7.9; HR – 1.17); ESR ≤ 32 mm/h (OR – 17.0; HR – 0.85), ferritin ≤ 273 ng/ml (OR – 56.5; HR – 2.6), hemoglobin >113 g/l (OR – 17.0; HR – 1.33), LDH ≤ 676 U/l (OR – 113.6; HR – 3.2), platelets $>335 \cdot 10^9/l$ (OR – 5.0; HR – 2.5), and a decline in white blood cells two weeks after the first infusion by more than 11% (OR – 13.0; HR – 6.0) and in granulocytes by more than 12% (OR – 14.0; HR – 4.7).

Conclusion. Children with a less severe course of sJIA more promptly reached remission during TCZ therapy. Male gender, high inflammatory activity, previous glucocorticoid therapy, long time to achieve remission, and TCZ dosing regimen deviations were the main factors for an exacerbation of sJIA.

Male sex, signs of the high disease activity, preceding CS treatment, long time to achievement of inactive disease and treatment protocol deviations increased risk of sJIA flare.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis; interleukin-6; tocilizumab; remission.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):30–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-30-39>

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) является одной из самых тяжелых форм ювенильного артрита, которая часто требует назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по причине резистентности к терапии глюкокортикоидами (ГК) и другими противоревматическими препаратами, а также в случаях развития нежелательных явлений, обусловленных терапией ГК [1]. В основе патогенеза сЮИА лежит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ6 [2, 3]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 2013 г. блокада цитокинов рассматривается в качестве первой или второй линии терапии в зависимости от особенностей течения заболевания [4].

В настоящее время в мире существуют две основные стратегии в лечении сЮИА – блокада ИЛ1 и ИЛ6 [5–7]. Несмотря на одинаковый профиль эффективности и безопасности, в последних рекомендациях ACR блокатор ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ) в большинстве случаев признан препаратом второй линии терапии после блокатора ИЛ1 анакинры. В целом ряде стран блокаторы ИЛ1 по-прежнему являются малодоступными либо вообще недоступны, и именно в таких условиях блокатор ИЛ6 является основным биологическим препаратом для лечения сЮИА. При сравнении уровней доказательности эффективности анакинры и ТЦЗ следует отметить, что эффективность анакинры была показана в небольших исследованиях, соответствующих уровню доказательности «В» в соответствии с Оксфордской шкалой [4], тогда как эффективность ТЦЗ, моноклональных антител к рецептору ИЛ6 была наглядно продемонстрирована в контролируемых многоцентровых исследованиях, соответствующих уровню доказательности «А». Тем не менее экспертами ACR ТЦЗ рекомендован в качестве второй линии биологической терапии при неэффективности анакинры. Вопрос о том, какой препарат выбрать в качестве первой линии терапии у больных сЮИА – анакинру или ТЦЗ, – остается открытым и требует дальнейшего изучения [4]. В России основным ГИБП, используемым для лечения сЮИА, является ТЦЗ, в отношении которого в ряде центров накоплен уже более чем 5-летний опыт применения [8–10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности терапии ТЦЗ у больных сЮИА.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 48 пациентов с активным сЮИА, устойчивым к терапии ГК, метотрексатом (МТ), циклоспорином А (ЦсА) и их комбинациями. ТЦЗ назначался детям внутривенно, каждые 2 нед, в дозе 12 мг/кг, если масса тела была <30 кг, и 8 мг/кг, если масса тела была ≥ 30 кг. Оценивали динамику таких клинических симптомов и лабораторных показателей, как наличие и частота лихорадки, гепатоспленомегалии, серозитов, экзантемы, лимфаденопатии, синдрома активации макрофагов (САМ), а также числа активных суставов, уровней гемоглобина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), числа лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. Использовали диагностические критерии САМ, разработанные группой профессора A. Ravelli [11] и нашей исследовательской группой [12]. Определяли уровень гранулоцитов в течение 1-й и 2-й недель после первого введения ТЦЗ. Эффективность ТЦЗ оценивали по изменению наиболее значимых симптомов, уменьшению объема сопутствующей противоревматической терапии, времени и возможности наступления ремиссии в соответствии с критериями C. Wallace и соавт. 2004 г. [13]. Олигоартикулярный вариант течения сЮИА устанавливался при наличии <5 активных суставов, а полиартикулярный – при наличии ≥ 5 активных суставов до начала терапии ТЦЗ.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики (определяли медиану и интерквартильный размах), критерий χ^2 , точный критерий Фишера; для сравнения двух групп применяли тест Манна–Уитни. Также осуществляли анализ специфичности и чувствительности, ROC-анализ (определение отрезных значений, чувствительности, специфичности и AUC – area under the curve – площади под кривой).

Описательные статистические данные были представлены медианой и интерквартильными диапазонами [25-й; 75-й перцентили] для количественных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Мы использовали критерий Манна–Уитни (U-test) для сравнения количественных переменных в двух группах и критерий χ^2 для сравне-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ния качественных данных или точный критерий Фишера в случае, если ожидаемая частота была <5 . Способность каждого параметра дискриминировать каждую из групп устанавливали при помощи анализа специфичности и чувствительности, ROC-анализа (определение отрезных значений при помощи AUC-теста с 95% доверительным интервалом – ДИ), использовали расчет отношения шансов (ОШ) для определения диагностической ценности каждого признака. Для лабораторных показателей мы использовали AUC–ROC-анализ с 95% ДИ. Анализ выживаемости с достижением статуса «неактивное заболевание» и обострений как интересующего события проводился при помощи метода Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью log-rank теста. Факторы, связанные со временем достижения ремиссии и обострений, были оценены при помощи регрессионных моделей Сох. Для анализа данных были использованы пакеты статистических программ Statistica (версия 10.0, StatSoft Corporation, США), Biostat, MedCalc. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты. Демографические характеристики представлены в табл. 1. Следует отметить, что некоторые параметры активности сЮИА изменились под влиянием заболевания, предшествующей и сопутствующей терапии по сравнению со значениями в дебюте заболевания.

В процессе лечения ТЦЗ у 40 из 48 (83,3%) пациентов была достигнута ремиссия, что послужило поводом для отмены сопутствующей терапии ГК, МТ и ЦсА; 25%, 50% и 75% кумулятивная способность достижения ремиссии составила 63, 143 и 289 дней соответственно (рис. 1). ГК обычно отменяли полностью в течение 3–4 мес от момента начала терапии ТЦЗ, у 25% больных терапия системными ГК продолжалась ≥ 522 дней (рис. 2). Для достижения ремиссии требовалось в среднем 4 мес. Обострения были зафиксированы у 31,8% и определялись на основании более чем 30% ухудшения согласно педиатрическим критериям АСР. Кумулятивная способность (25, 50 и 75%) сохранять ремиссию составила 1152, 880 и 655 дней соответственно. Ремиссия сохранялась у 92; 68; 28; 12 и 6% пациентов,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=48$)

Показатель	Значение
Женский пол, n (%)	28 (58,3)
Продолжительность сЮИА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,9; 7,8]
Возраст начала терапии ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [5,5; 12,7]
Длительность терапии ТЦЗ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,8 [5,9; 89,7]
Симптомы сЮИА до начала терапии ТЦЗ, n (%):	
лихорадка	36 (75,0)
сыпь	32/47 (68,1)
гепатомегалия	25 (52,1)
лимфаденопатия	18 (37,5)
спленомегалия	12 (25,0)
поражение сердца	6 (12,5)
интерстициальное поражение легких	10 (20,8)
дисфункция ЦНС	6 (12,5)
коагулопатия с гемorragиями	6 (12,5)
Число системных проявлений, n (%):	
0	6 (12,5)
1	6 (12,5)
2	11 (22,9)
≥ 3	25 (52,1)
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	111,5 [102,5; 121,5]
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [8,5; 17,0]
Гранулоциты, в 1 мкл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7807 [5107,5; 13 465,0]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [10,8; 102,4]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [21,0; 52,0]
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	359,0 [305,5; 457,5]
Ферритин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	147,0 [84,0; 841,0]
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	488,0 [426,5; 714,0]
Рост <10-го перцентиля, n (%)	13/39 (33,3)
Масса тела >90-го перцентиля, n (%)	10/40 (25,0)
Число активных суставов до начала терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 21,0]
В том числе, n (%):	
нет активных суставов	5 (10,4)
олигоартрит	18 (37,5)
полиартрит	25 (52,1)
Терапия до инициации ТЦЗ, n (%):	
ГК	38 (79,2)
МТ	40 (83,3)
ЦсА	18 (37,5)
САМ до начала терапии ТЦЗ, n (%)	14 (29,2)
Результаты	
Отмена ГК*, n (%)	25/48 (65,8)
Отмена ГК*, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	101,0 [63,0; 419,0]
Отмена МТ*, n (%)	12/40 (30,0)
Отмена МТ*, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [4,0; 26,0]

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Показатель	Значение
Отмена ЦсА*, n (%)	8/18 (44,4)
Отмена ЦсА*, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,0 [30,0; 90,0]
Продолжительность терапии ТЦЗ, дни: Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	806,0 [467,0; 1095,0] 0-1988
Достигнута ремиссия, n (%)	40/48 (83,3)
Время достижения ремиссии, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	138,5 [56,0; 255,0]
Отмена ТЦЗ, n (%): всего из-за ремиссии из-за нежелательных явлений (САМ, ИР)	15/47 (31,9) 8/15 (53,3) 7/15 (46,7)
САМ, n (%)/*100 пациенто-лет: пациенты случаи	4/48 (8,3)/3,9 5/48 (10,4)/4,8
Тяжелые ИР, n (%)/*100 пациенто-лет	4/48 (8,3)/3,9
Продолжительность ремиссии после отмены ТЦЗ, дни (n=7): Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	639,0 [354,0; 930,0] 182,0-1111,0
Летальный исход, n (%)	2/48 (4,2)
Обострения сЮИА, n (%)	14/44 (31,8)
Время до первого обострения сЮИА, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	288,0 [169,0; 533,0]

Примечание. ИР – инфузионные реакции; * – по причине ремиссии сЮИА.

исходно достигших ремиссии и получавших терапию ТЦЗ в течение 1 года, 2, 3, 4 и 5 лет соответственно (рис. 3). Во время терапии ТЦЗ лечение было прекращено у 8 (16,7%) пациентов из-за наступления ремиссии и еще у 7 пациентов

ремиссии. У пациентов, достигших фазы ремиссии, гораздо реже отмечались проявления САМ, вовлечение внутренних органов (например, спленомегалия, поражение сердца, легких, ЦНС). Гораздо реже перед началом терапии ТЦЗ им требовалось назначение ГК и ЦсА. Лабораторно отмечался более высокий уровень гемоглобина, более низкое содержание лейкоцитов и гранулоцитов, С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, ЛДГ и ферритина (табл. 2).

Основные предикторы достижения ремиссии были оценены с помощью ROC-анализа для определения отрезных значений, а затем путем подсчета ОШ и применения регрессионных моделей Cox (табл. 3). Также во время исследования было обращено внимание на факт различного ответа лейкоцитов и гранулоцитов на терапию ТЦЗ у больных, достигших ремиссии. Пациенты, у которых отмечалось более выраженное снижение уровней гранулоцитов и лейкоцитов после первой инфузии ТЦЗ, гораздо чаще достигали ремиссии (рис. 4). За время исследования у 31,8% больных отмечался хотя бы один эпизод обострения сЮИА. Необходимо отметить, что эти обострения протекали гораздо

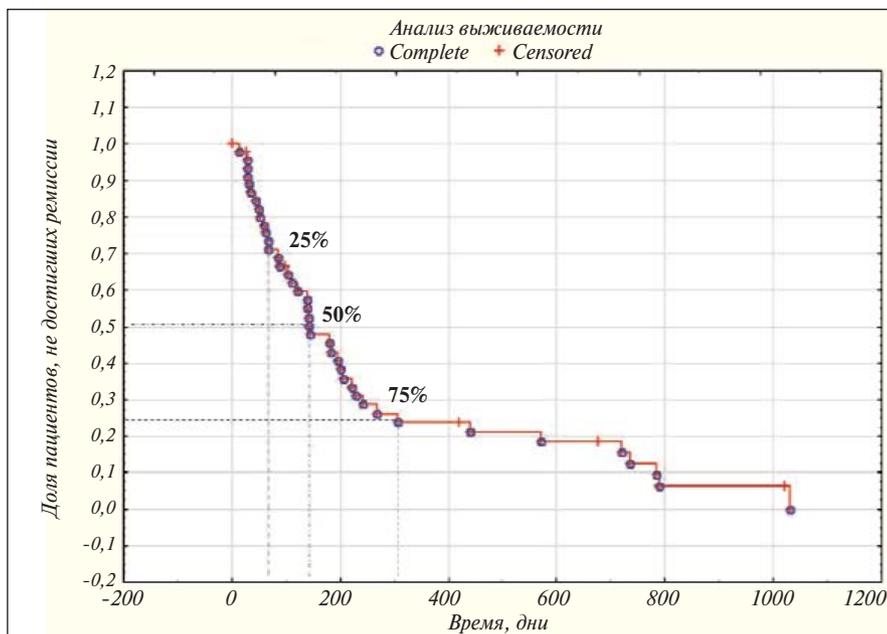


Рис. 1. Длительность терапии ТЦЗ (анализ методом Каплана–Мейера).
Здесь и далее: complete – полные наблюдения, censored – неполные (цензурированные) наблюдения

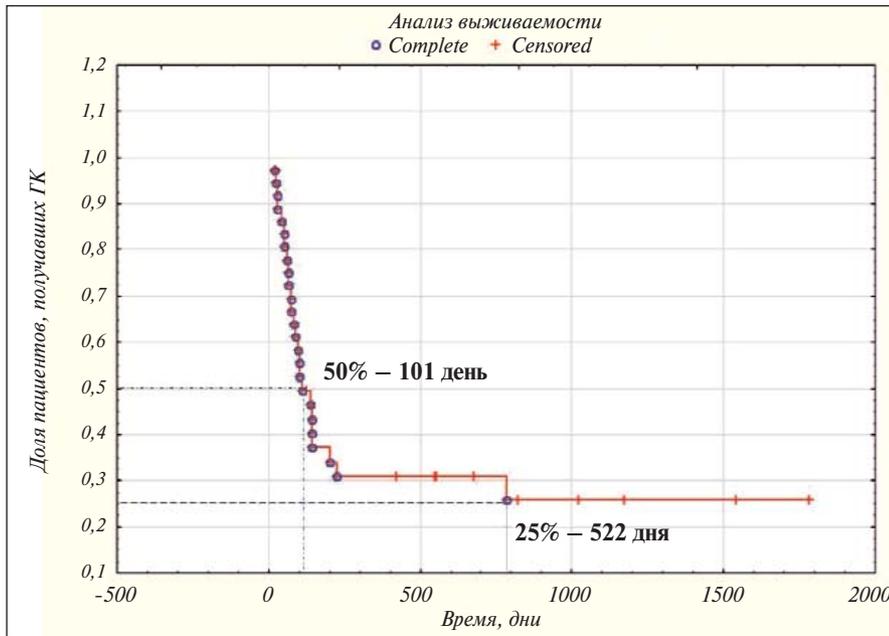


Рис. 2. Динамика отмены системных ГК (анализ методом Каплана–Мейера)

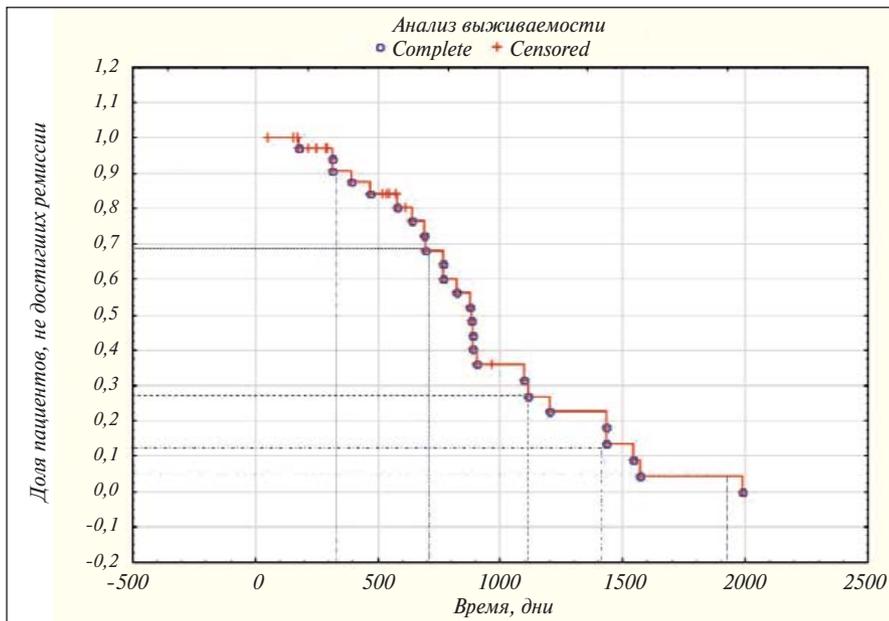


Рис. 3. Длительность сохранения ремиссии (анализ методом Каплана–Мейера)

легче, чем до начала терапии ТЦЗ. Так, во время обострений у пациентов отмечалось меньшее число активных суставов, более низкие показатели СОЭ, СРБ и ферритина, чем до начала терапии ТЦЗ (данные не представлены). Для определения предикторов обострения мы сравнивали статус перед первым введением ТЦЗ у пациентов, у которых развилось и не развилось обострение сЮИА. Обострения чаще фиксировались у мужчин с исходно более низким уровнем общего белка и меньшей степенью снижения уровня лейкоцитов и гранулоцитов после первого введения ТЦЗ (табл. 4).

Основные предикторы обострений представлены в табл. 5. Необходимо особо отметить, что такие факторы, как отмена ГК, МТ и ЦсА, так же как предшествующий началу

терапии ТЦЗ САМ, достоверно не влияли на развитие обострений сЮИА. Основными факторами риска развития обострений были высокая активность заболевания и отклонения от протокола введения ТЦЗ.

Обсуждение. Системная форма ЮИА ввиду своей тяжести является заболеванием, которое требует незамедлительного и полного контроля. В наиболее крупном постмаркетинговом исследовании, включающем сведения о 417 пациентах, показано, что блокада ИЛ6 ТЦЗ является надежным и безопасным способом достижения ремиссии у детей с сЮИА [14]. Данные постмаркетинговых исследований, как правило, отличаются от результатов рандомизированных контролируемых исследований характеристикой пациентов (доза ГК, комбинации противоревматических препаратов, различия в течении и исходах сЮИА, частота и выраженность нежелательных явлений) [15]. При сравнении с крупнейшими постмаркетинговыми исследованиями по применению ТЦЗ при сЮИА следует отметить, что наши пациенты имели более высокую активность сЮИА: гораздо чаще у них выявлялись лихорадка (75,0 против 35,7%), лимфаденопатия (68,1 против 28,5%), гепатомегалия (52,1 против 7,9%), спленомегалия (25,0 против 6,5%), вовлечение в патологический процесс сердца и легких, проявления САМ. Также имелись различия в оценке числа системных проявлений: «0» – 12,5 против 61,2%, «1» – 12,5 против 8,4%, «2» – 22,9 против 12,7%, «≥3» – 52,1 против 17,5% [14]. Таким образом, пациенты из постмаркетинговых исследований имели меньшее число системных проявлений по сравнению с нашими пациентами [5, 16]. Несмотря на большое число системных проявлений, наши пациенты смогли не только достигнуть полной ремиссии, но и полностью отменить терапию ТЦЗ (часть пациентов).

У больных с меньшим числом системных проявлений ремиссия была достигнута в более короткие сроки. Также пациенты, быстрее достигшие статуса «неактивное заболевание», имели более низкие показатели лейкоцитов и гранулоцитов после первого введения ТЦЗ. Поскольку нейтрофилия с точки зрения патофизиологии является ИЛ6-зависимым состоянием у больных сЮИА, степень снижения лейкоцитов и нейтрофилов после инфузии ТЦЗ может рассматриваться у них в качестве маркера биологической восприимчивости к блокаторам ИЛ6 [17]. Доля пациентов, достигших состояния ремиссии, в нашем исследовании была выше, чем в предыдущих работах, и составила 83,3% в течение 138,5 [56;0; 255;0] дня.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

У 16,7% пациентов терапию ТЦЗ удалось прекратить по причине достижения длительной стойкой ремиссии. Еще у 14,6% больных терапия ТЦЗ была прекращена из-за возникновения нежелательных явлений (тяжелые ИР), новых случаев САМ (n=1; 0,97 на 100 пациенто-лет), 1 летальный исход из-за тяжелого САМ, осложненного системной микотической инфекцией, который имел место еще до начала терапии ТЦЗ. Частота ИР составила 4/48 (8,3%, или 3,9 на 100 пациенто-лет), в том числе 3 пациента имели тяжелый сЮИА, осложненный САМ. Все ИР развились между 2-м и 4-м введениями ТЦЗ, что соответствует данным профессора S. Yokota и соавт. [14], и послужили причиной для прекращения терапии ТЦЗ. В предыдущих исследованиях была описана связь между появлением ИР и наличием антител к ТЦЗ [16, 18]. Частота ИР различается по данным разных авторов. Так, например, при полиартикулярной форме ЮИА частота ИР колебалась от нуля [19] до 0,5% [20], при сЮИА она была выше и колебалась от 0,9% [16] до 1,9% (11,3 на 100 пациенто-лет) [14] и 3,5% [5]. В нашем исследовании частота ИР была выше, возможно, из-за высокого процента пациентов с САМ, которые обычно исключаются из рандомизированных исследований, но показатель ИР был ниже (3,9 на 100 пациенто-лет) по сравнению с предыдущими данными. Остается не ясным, почему у «системных» пациентов уровень антител к ТЦЗ был выше, несмотря на аутовоспалительный генез сЮИА, а у пациентов с полиартикулярной формой, в генезе которой преобладают аутоиммунные механизмы, уровень антител к ТЦЗ и частота ИР были ниже.

За время исследования только у 5 пациентов были зафиксированы случаи САМ (10,4%, или 4,8 на 100 пациенто-лет), у 4 из них ранее развивался САМ до начала терапии ТЦЗ. В течение всего периода наблюдения мы выявили только один новый случай САМ (2,1%, или 0,97 на 100 пациенто-лет) у 2-летней девочки, через 1 год после начала терапии ТЦЗ, что значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях [14]. Частота САМ у больных сЮИА, которые не получали ГИБП, по данным предыдущих исследований, составляет 6,8–13,0%, тогда как у детей, получавших ТЦЗ, –

Таблица 2. Сравнение исходных показателей у пациентов с сЮИА до первого введения ТЦЗ в зависимости от достижения ремиссии

Показатели	Неактивное заболевание (n=40)	Активное заболевание (n=8)	p
Женский пол, n (%)	23/40 (57,5)	5/8 (62,5)	1,0*
Возраст дебюта сЮИА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,45 [3,1; 7,1]	8,0 [1,3; 12,2]	0,35
Возраст на момент первого введения ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [5,5; 11,8]	10,6 [5,4; 13,6]	0,74
Время до первой инфузии ТЦЗ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,0 [9,2; 94,2]	15,0 [1,0; 31,5]	0,1
Симптомы сЮИА, n (%):			
лихорадка	29/40 (72,5)	7/8 (87,5)	0,66*
сыпь	25/39 (64,1)	7/8 (87,5)	0,41*
гепатомегалия	18/40 (45,0)	7/8 (87,5)	0,05*
лимфаденопатия	13/40 (32,5)	5/8 (62,5)	0,13*
спленомегалия	7/40 (17,5)	5/8 (62,5)	0,017*
поражение легких	2/40 (5,0)	4/8 (50,0)	0,005*
поражение сердца	6/40 (15,0)	4/8 (50,0)	0,047*
поражение ЦНС	1/40 (2,5)	5/8 (62,5)	0,0002*
коагулопатия с гемorragиями	1/40 (2,5)	5/8 (62,5)	0,0002*
Рост <10-го перцентилия, n (%)	8/35 (22,9)	2/5 (40,0)	0,58*
Масса тела >90-го перцентилия, n (%)	12/34 (35,3)	1/5 (20,0)	0,65*
Число активных суставов до терапии ТЦЗ:			
всего, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 22,0]	4,5 [2,0; 11,0]	0,57*
нет активных суставов, n (%)	5/39 (12,8)	0/8 (0,0)	0,69*
олигоартрит, n (%)	19/40 (47,5)	4/8 (50,0)	1,0*
полиартрит, n (%)	21/40 (52,5)	4/8 (50,0)	
Лечение до терапии ТЦЗ, n (%):			
ГК	30/40 (75,0)	8/8 (100,0)	0,18*
МТ	34/40 (85,0)	6/8 (75,0)	0,6*
ЦсА	12/39 (30,8)	6/8 (75,0)	0,04*
САМ до терапии ТЦЗ, n (%)	9/40 (22,5)	5/8 (62,5)	0,037*
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	114 [106; 126]	100 [89; 111]	0,019
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,4 [7,9; 15,4]	18,2 [11,1; 21,3]	0,048
Гранулоциты, клеток в 1 мкл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7587 [4887; 11 912]	13 465 [9380; 17 723]	0,015
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,7 [8,5; 89,1]	102,3 [51,4; 152,0]	0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34 [13,5; 50,0]	47,5 [43,5; 62,0]	0,034
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	363 [331; 457,5]	312,5 [175; 426,5]	0,12
Ферритин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	137,0 [55,0; 224,0]	2949,0 [841,0; 6150,0]	0,0007
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	464,0 [423,0; 571,0]	821,0 [743,0; 1550,0]	0,0003

Примечание. * – точный критерий Фишера.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Основные предикторы достижения ремиссии у пациентов с сЮИА

Клинические проявления	ОШ (95% ДИ)	p	ОР	P
СРБ $\leq 82,0$ мг/л**	7,9 (1,4–45,3)	0,016*	1,17	0,66
СОЭ ≤ 32 мм/л**	17,0 (0,9–314,3)	0,014*	0,85	0,62
Ферритин ≤ 273 нг/мл**	56,5 (2,8–1124,9)	0,0001*	2,6	0,02
Гемоглобин > 113 г/л**	17,0 (0,9–314,3)	0,014*	1,33	0,38
ЛДГ ≤ 676 Ед/л**	113,6 (5,3–2451,8)	0,000014*	3,18	0,029
Тромбоциты $> 335 \cdot 10^9$ /л**	5,0 (0,9–28,9)	0,11*	2,54	0,007
Возраст на момент первого введения ТЦЗ ≤ 11 лет**	2,6 (0,6–12,4)	0,24*	1,44	0,3
Снижение уровня лейкоцитов через 2 нед после первого введения ТЦЗ $> 11\%$ **	13,0 (1,4–124,3)	0,03*	6,03	0,019
Снижение содержания гранулоцитов через 2 нед после первого введения ТЦЗ $> 12\%$ **	14,0 (1,1–185,5)	0,05*	4,7	0,13
САМ до начала терапии ТЦЗ	0,17 (0,04–0,87)	0,037*	0,7	0,34

Примечание. ОР – относительный риск; * – точный критерий Фишера; ** – AUC.

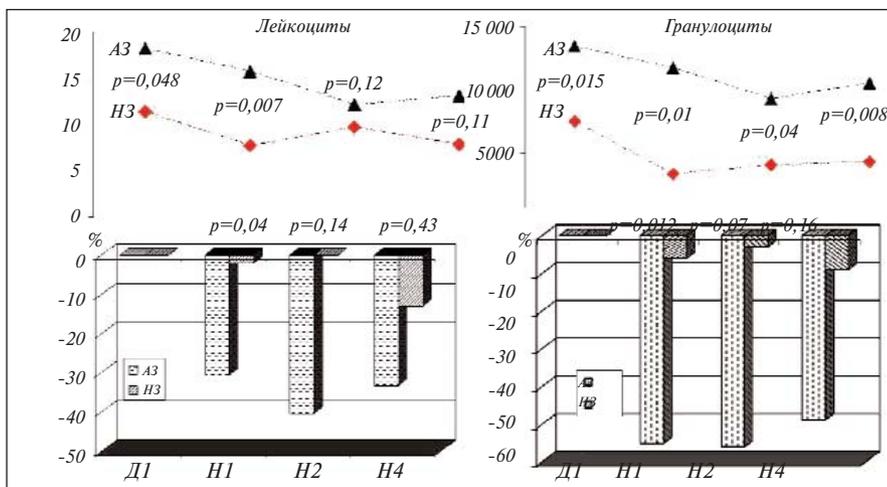


Рис. 4. Изменение уровней лейкоцитов и гранулоцитов у пациентов, достигших ремиссии сЮИА. АЗ – активное заболевание, НЗ – неактивное заболевание. Д1 день 1, Н1, Н2, Н4 – недели 1, 2, 4 соответственно

около 3,0–4,4% [18, 21, 22]. Частота новых случаев САМ на фоне терапии блокаторами ИЛ1 зависит от вида препарата и колеблется от 2,3%, или 2,8 на 100 пациенто-лет, у пациентов, получавших канакинумаб, до 7,7 на 100 пациенто-лет у получавших плацебо и 20,0% у получавших анакинру [23, 24]. Сведения о новых случаях САМ на фоне терапии ТЦЗ ограничиваются несколькими сообщениями, в которых этот показатель колеблется от 1,24 до 6,4 на 100 пациенто-лет [14, 25]. По-видимому, терапия блокаторами ИЛ6 обеспечивает наибольшую защиту от новых случаев САМ по сравнению с небиологическими противоревматическими препаратами. Однако следует помнить о факте модификации симптомов САМ на фоне терапии ГИБП. Сегодня

известно, что ТЦЗ в большей степени, чем другие ГИБП, видоизменяет картину САМ, и это существенно затрудняет его диагностику [26]. Именно этот факт может лежать в основе разброса данных о частоте САМ на фоне терапии ТЦЗ.

Обострения фиксировались у 31,8% наблюдаемых нами пациентов. Наибольший риск развития обострений отмечался у пациентов с исходно высокой активностью сЮИА, а также при отклонении от стандартного протокола введения препарата (обычно пропуск инфузий). Интересно, что отмена ГК, МТ и Цса, а также наличие САМ в анамнезе не повышали риск развития обострений.

К сожалению, международными рекомендациями и протоколами место ТЦЗ в терапии сЮИА до сих пор четко не определено. В рекомендациях ACR 2013 г. ТЦЗ позиционируется как препарат второй линии терапии, но на сегодняшний день нет сравнительных исследований и анализа преимуществ блокаторов ИЛ1 и ИЛ6. Также нет четких представлений о том, в каких случаях при сЮИА требуется применение ТЦЗ: только у тех пациентов, кто не отвечает на стандартное лечение МТ и ГК, или лучше использовать ТЦЗ в качестве первой линии терапии вместо ГК в комбинации с небиологическими базисными противовоспалительными препаратами или даже без них. Наше исследование показывает, что пациенты с более низкой активностью заболевания лучше и быстрее отвечают на терапию ТЦЗ. Следовательно, мы можем использовать ТЦЗ как у тяжелых пациентов, так и при более мягком течении сЮИА, где он показывает наиболее хорошие результаты и пациенты имеют шансы обойтись в последующем без противоревматической терапии, особенно в случаях так называемого

«моноциклического» течения сЮИА, которое встречается у 30–40% пациентов. Следует отметить, что предшествующая терапия ГК увеличивает риск развития обострений, но прекращение приема МТ, Цса и ГК не повышает риск развития обострений, что позволяет думать о возможности применения ТЦЗ как препарата первой линии, подобно применению анакинры в рекомендациях ACR 2013 г. В нашем исследовании не было продемонстрировано связи рисков обострения с наличием или отсутствием сопутствующей небиологической противоревматической терапии, что отчасти согласуется с данными предшествующих исследований, убедительно не доказавших выраженной эффективности терапии МТ у пациентов с сЮИА [27]. Этот факт может быть

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Различия исходных параметров между группами пациентов, у которых развилось и не развилось обострение сЮИА на фоне терапии ТЦЗ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Обострение было (n=14)	Обострения не было (n=30)	P
Женский пол, n (%)	5/14 (35,7)	18/26 (69,2)	0,04
Общий белок, г/л	67,9 [66,9; 68,2]	72,5 [68,0; 78,0]	0,016
Лейкоциты через 1 нед после первого введения ТЦЗ · 10 ⁹ /л	10,9 [9,1; 16,1]	5,5 [4,1; 7,7]	0,001
Гранулоциты через 1 нед после первого введения ТЦЗ, клеток в 1 мкл	7486,5 [5208,5; 9059,0]	2160,0 [1665,0; 3773,0]	0,0015
Снижение содержания гранулоцитов через 1 нед после первого введения ТЦЗ, %	28,4 [1,2; 51,0]	60,4 [37,6; 79,9]	0,017

Примечание. Учитывалось наступление первого обострения после начала терапии ТЦЗ.

объяснен особенностями патогенеза сЮИА, который является аутовоспалительным заболеванием, а не аутоиммунным. Известно, что МТ демонстрирует более убедительную эффективность при тех формах артрита, а также системных заболеваниях соединительной ткани, где имеют место аутоиммунные нарушения [28].

Наше исследование имеет существенные ограничения в связи с ретроспективным характером, отсутствием группы контроля, необходимостью проведения непрямого сравнительного анализа с другими видами ГИБП, исполь-

зуемых для лечения сЮИА. Несомненным плюсом нашего исследования является то, что оно содержит данные о пациентах из реальной клинической практики, в отличие от «рафинированных» рандомизированных клинических испытаний, жестко ограниченных рамками протокола с не менее жесткими критериями включения, не всегда позволяющими экстраполировать такие данные в реальную клиническую практику.

Выводы. Таким образом, факторами, повышающими риск обострений сЮИА, были: мужской пол, признаки

Таблица 5. Основные предикторы развития обострений сЮИА на фоне терапии ТЦЗ (регрессионные модели Cox)

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p	ОР	P
Мужской пол	4,1 (1,0–16,0)	0,04	3,16	0,02**
Стаж болезни сЮИА ≥5 лет	3,6 (0,9–14,2)	0,06	2,72	0,06
Предшествующее назначение ГК	2,7 (0,5–14,8)	0,45*	2,32	0,2**
Лихорадка до начала терапии ТЦЗ	3,2 (0,6–17,4)	0,27*	2,9	0,17
Отсутствие эффекта после 10-й инфузии ТЦЗ (138 дней)*	3,4 (0,8–13,8)	0,08	2,6	0,02**
ЛДГ >340 Ед/л*	9,4 (0,5–188,2)	0,05	118,8	0,01
Тромбоциты >339 · 10 ⁹ /л*	2,7 (0,6–12,0)	0,19	2,16	0,19
Лейкоциты >11,5 · 10 ⁹ /л*	4,7 (1,1–19,4)	0,026	3,7	0,01
Гранулоциты >5530 клеток в 1 мкл*	5,1 (1,0–27,7)	0,04	3,7	0,04
СРБ >19,2 мг/л*	2,9 (0,7–11,1)	0,12	2,1	0,08
Снижение уровня лейкоцитов через 1 нед от начала терапии ТЦЗ ≤20,0%*	7,5 (1,4–40,2)	0,014	3,09	0,05
Снижение уровня гранулоцитов через 1 нед от начала терапии ТЦЗ ≤55,0%*	10,8 (1,8–65,6)	0,005	6,6	0,01
Отклонение от протокола введений ТЦЗ	2,9 (0,1–65,6)	0,54*	29,4	0,52
Продолжение приема МТ	0,5 (0,1–2,8)	0,65*	0,52	0,32
Отмена ГК	1,0 (0,1–7,1)	1,0*	1,06	0,91
Отмена МТ	1,3 (0,3–5,9)	1,0*	1,29	0,67
Отмена ЦсА	0,6 (0,1–6,8)	1,0*	0,73	0,74
САМ до начала терапии ТЦЗ	0,9 (0,2–4,4)	1,0*	0,79	0,72

Примечание. Учитывалось наступление первого эпизода обострения после начала терапии ТЦЗ. * – точный критерий Фишера; * – AUC; ** – log-rank тест.

исходно высокой активности заболевания, предшествующее лечение ГК, длительные сроки достижения ремиссии и отклонения от протокола терапии ТЦЗ. Степень снижения уровней лейкоцитов и нейтрофилов может рассцениваться как маркер биологической восприимчивости к ТЦЗ, возможности достижения ремиссии или развития обострения. Необходимо определить место ТЦЗ в стан-

дарте лечения сЮИА и, возможно, использовать его раньше, чем предлагается международными рекомендациями. Требуются дальнейшие контролируемые исследования для определения сравнительной эффективности двух основных стратегий лечения сЮИА (анти-ИЛ1 и анти-ИЛ6) для выработки более эффективной и безопасной стратегии терапии сЮИА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:56-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86. doi: 10.1084/jem.20050473.
- De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994;93:2114-9. doi: 10.1172/JCI117206.
- 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 Rheum.* 2013;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoA1205099.
- Калед МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the treatment of children with systemic options for juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long-term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2015;14(2):236-45 (In Russ.)].
- Калед МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204-13 [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):204-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-204-213.
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):26-34 [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of TOCILIZUMAB in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12 months of follow-up. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2013;12(2):26-34 (In Russ.)].
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):417-22. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol.* 2004;31:2290-4.
- Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-207818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818. [Epub ahead of print].
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» *Lancet.* 2005;365:82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385-95. doi: 10.1056/NEJMoA1112802.
- Костик ММ, Дубко МФ, Снегирева ЛС и др. Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(5):18-23 [Kostik MM, Dubko MF, Snegireva LS, et al. Comparative characteristics of different regimens of therapy with tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2013;12(5):18-23 (In Russ.)].
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41:759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690.
- Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:109-15. doi: 10.3109/s10165-011-0481-0.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
- Moradinejad MH, Ziaee V. The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. *Minerva Pediatr.* 2011;63:459-66.
- Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheum.* 2014;66(11):3160-9. doi: 10.1002/art.38802.

23. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):218-28. doi: 10.1002/art.39407.
24. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-55. doi: 10.1002/art.30128.
25. De Benedetti F, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [abstract]. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12 Suppl 1:P55. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P55.
26. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May 12. doi: 10.1002/acr.23277. [Epub ahead of print].
27. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
28. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9. doi: 10.1056/NEJM199204163261602.

Поступила 10.09.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.