



Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

А.В. Аксёнов¹, Е.А. Ивановская²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: демонстрация клинического случая успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

Основные положения. Одним из клинических вариантов ЮИА является системный артрит (ЮИА с системным началом). На сегодняшний день в арсенале лекарственных средств, используемых в лечении ЮИА с системным началом, имеется препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6. В статье представлен клинический случай успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ЮИА при неэффективности лечения глюкокортикостероидами и метотрексатом.

Заключение. ЮИА с системным началом является наиболее тяжелым клиническим вариантом ЮИА. Препарат тоцилизумаб позволяет достигнуть неактивной фазы заболевания при неэффективности стандартной терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом.

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

Вклад авторов: Аксёнов А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение в печать; Ивановская Е.А. — наблюдение, сбор материала и проведение лечебных мероприятий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 70–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72



Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A.V. Aksenov¹, E.A. Ivanovskaya²

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² Children's City Clinical Hospital No.8; 2 Druzhby Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454047

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate a case of successful use of tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Key Points. A clinical variant of JIA is systemic arthritis (systemic JIA). Currently, management of systemic JIA includes tocilizumab, a recombinant humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. The article describes a case of successful use of tocilizumab in a child with systemic JIA after inefficient therapy with glucocorticosteroids and methotrexate.

Conclusion. Systemic JIA is the severest clinical JIA variant. Tocilizumab allows achieving the quiescent disease stage where the standard therapy with glucocorticosteroids and methotrexate is ineffective.

Keywords: system arthritis, juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, children.

Contributions: Aksenov, A.V. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Ivanovskaya, E.A. — patient management in Rheumatology Unit.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(3): 70–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит с неустановленной причиной длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Данное заболева-

ние относится к наиболее частым и самым инвалидирующим ревматическим болезням детского возраста [1].

Одним из клинических вариантов ЮИА является системный артрит (ЮИА с системным началом) — артрит, сопровождающийся или с предшествующей документированной

Аксёнов Александр Владимирович (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru
Ивановская Елена Алексеевна — заведующая ревматологическим отделением МАУЗ «ДГКБ № 8». 454047, Россия, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2. E-mail: Ivanovskaya.Elena@yandex.ru

лихорадкой в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из нижеперечисленных признаков:

- 1) перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь;
- 2) серозит;
- 3) генерализованная лимфаденопатия;
- 4) гепатомегалия и/или спленомегалия.

В литературе имеются сведения о том, что системный артрит в настоящее время следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как аутоиммунное заболевание, поскольку ведущую роль в генезе этой разновидности ЮИА играет врожденный иммунитет, а не приобретенный. Как известно, в развитии ЮИА принимают участие различные провоспалительные цитокины, основным из которых при системном варианте является ИЛ-6, обуславливающий развитие таких внесуставных проявлений данного заболевания, как лихорадка, анемия, тромбоцитоз, синтез острофазовых белков в большом количестве, в частности СРБ [2].

На сегодняшний день в арсенале лекарственных средств, используемых в лечении ЮИА с системным началом, имеется препарат тоцилизумаб, который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. В многочисленных исследованиях применения данного препарата показаны его высокая эффективность и хорошая переносимость [3–9].

ЮИА занимает ведущее место в структуре заболеваемости в ревматологическом отделении МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» города Челябинска. Доля больных с системным вариантом — 10–15% от общего числа пациентов с ЮИА. В 2020 г. в отделении проходили обследование и лечение 12 больных ЮИА с системным началом.

В течение последних нескольких лет в ревматологическом отделении МАУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» города Челябинска есть возможность самостоятельно назначать тоцилизумаб пациентам с верифицированным диагнозом ювенильного артрита с системным началом, добиваясь тем самым невероятных успехов в достижении неактивной фазы данного тяжелого заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами наблюдалась больная *Александра*, 3 года. *Анамнез заболевания.* Дебют заболевания 27.09.2019 г. с появления кашля, насморка, повышения температуры тела до 38,8°C. Амбулаторно получала ингаляции с будесонидом, амброксом. В динамике кашель стал продуктивным, сохранялась лихорадка до 38–39°C. С 04.10.2019 г. девочка стала получать амоксициллин в суточной дозе 0,75 г. На фоне антибиотикотерапии катаральные проявления уменьшились, но сохранялась лихорадка до 39°C. Для исключения пневмонии 08.10.2019 г. проведена рентгенография органов грудной клетки, на которой отмечалось лишь усиление легочного рисунка. Поскольку эффект от лечения на амбулаторном этапе отсутствовал, девочка была направлена в стационар. При поступлении в педиатрическое отделение: анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 95 г/л), лейкоцитоз до $14,8 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 20 мм/ч, повышение уровня СРБ до 33,7 мг/л (норма — 3–10 мг/л). Во время пребывания в педиатрическом отделении ребенок получил следующее лечение: азитромицин, цефтриаксон, симптоматическую терапию, — без ожидаемого эффекта.

С 14.10.2019 г. присоединились жидкий стул и рвота. С целью дезинтоксикации и регидратации проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. Состояние

девочки оставалось тяжелым с выраженными симптомами интоксикации, ответа на антибиотикотерапию не было.

Ребенок 25.10.2019 г. осмотрен ревматологом: отмечены полиартрит (поражение коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых суставов, шейного отдела позвоночника, суставов кистей), появление пятнисто-папулезной сыпи на высоте лихорадки, преимущественно в области суставов, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. С учетом наличия симптомокомплекса, характерного для ювенильного полиартрита с системным началом, девочка была переведена в ревматологическое отделение.

Анамнез жизни. Девочка от третьей беременности, протекавшей на фоне нефропатии, гестационного СД, 2-х срочных родов; масса тела при рождении — 4170 г, рост — 55 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Переведена на 2-й этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. Наследственность по ревматологическим заболеваниям и псориазу не отягощена.

Объективный статус при поступлении в ревматологическое отделение. Самочувствие нарушено: вялая, на фоне температуры адинамичная, вне температуры находится в постели, чаще лежит. Аппетит умеренно снижен. Пьет хорошо. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожа бледная с сероватым колоритом, чистая. Телосложение правильное, удовлетворительного питания, тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы множественные, безболезненные, до 0,5 см в диаметре, пальпируются все основные группы.

Слизистые ротовой полости влажные, чистые. Язык обложен у корня сероватым налетом, влажный. Зев умеренно гиперемирован, разрыхлен, налетов нет. Перкуторно звук над легкими не изменен. Дыхание жесткое, проводится равномерно, патологические дыхательные шумы не выслушиваются.

Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные; шума нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2,5–3–3 см ниже края реберной дуги. Край печени эластичный, закруглен. Селезенка — край ровный, эластичный. Стул оформленный. Диурез сохранен.

Локальный статус. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника (разгибание, боковые наклоны и ротация), сгибание в локтевых суставах — 50°, разгибание полное, болезненность при движениях в локтевых суставах. Умеренный отек, гипертермия, болевое ограничение сгибания и разгибания в лучезапястных суставах до 130°. При сгибании пальцев кистей кулачки полностью не собирает.

Коленные суставы деформированы за счет отека, гипертрофированы S>D. Окружность коленных суставов: D 23,0–22,5–19,3 см, S 23,0–21,8–19,0 см. Сгибание коленных суставов до 100°, разгибание полное. Деформация за счет отека, гипертермия голеностопных суставов S>D, активные и пассивные движения их ограничены болевым синдромом.

При переводе в ревматологическое отделение: анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 97 г/л), тромбоцитоз до 597×10^9 /л, лейкоцитоз до $13,5 \times 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 54 мм/ч, повышение уровня СРБ до 69 мг/л. Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор отрицательные.

При проведении УЗИ органов брюшной полости отмечалась гепатоспленомегалия, при УЗИ коленных, голеностопных, лучезапястных суставов — экссудативно-пролиферативные изменения. Для исключения увеита назначена консультация окулиста: без патологии.

После исключения инфекционной (сальмонеллез, дизентерия, эшерихиоз, иерсиниоз и др.) и онкогематологической патологии девочке выставлен диагноз ювенильного

полиартрита с системным началом. Назначена терапия метилпреднизолоном (пульс-терапия в течение 3 последовательных дней с последующим переходом на поддерживающий пероральный прием) и метотрексатом (15 мг/м²/нед). На фоне гормональной терапии состояние пациентки улучшилось: купировалась лихорадка, значительно уменьшились проявления полиартрита, нормализовались показатели СОЭ и СРБ. Девочка была выписана из отделения 15.11.2019 г. с рекомендациями продолжить терапию метилпреднизолоном перорально с постепенной его отменой, а также применение метотрексата.

Через 2 месяца у пациентки случился рецидив суставного синдрома по типу полиартрита, сопровождавшийся фебрильной лихорадкой. Девочку повторно госпитализировали в ревматологическое отделение 21.01.2020 г. При поступлении в объективном статусе отмечались умеренная гепатоспленомегалия и лимфаденопатия, в локальном статусе: ограничение движений в шейном отделе позвоночника при ротации, умеренный отек лучезапястных суставов с болевым ограничением максимальных движений в них; веретенообразная форма межфаланговых суставов кистей 2–5-го пальцев с болезненностью при полном сгибании; умеренный отек коленных и голеностопных суставов с ограничением сгибания в коленных суставах до 45°; при сгибании тазобедренных суставов отмечалось небольшое ограничение справа.

Лабораторно при поступлении: анемия легкой степени (уровень гемоглобина — 10⁴ г/л), тромбоцитоз до 520 × 10⁹/л, лейкоцитоз до 16,4 × 10⁹/л, увеличение СОЭ до 45 мм/ч, повышение уровня СРБ до 96 мг/л. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, но уже однократно.

С учетом диагноза (ювенильного полиартрита с системным началом), обострения заболевания на фоне проводимой цитостатической и гормональной терапии, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России «Юношеский артрит с системным началом» (2017), у девочки

была начата терапия тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг массы тела на введение 1 раз в 2 недели. Масса тела ребенка на момент назначения данного препарата составляла 13 кг.

В первую инфузию тоцилизумаб был введен в дозе 156 мг. После первой инфузии препарата состояние пациентки значительно улучшилось: купировались лихорадка и проявления полиартрита, нормализовались показатели общего анализа крови и СРБ. Однако через несколько дней после инфузии тоцилизумаба у девочки появились проявления стоматита, в результате чего метотрексат был отменен.

В дальнейшем при всех госпитализациях в ревматологическое отделение для плановой инфузии тоцилизумаба по схеме девочка находилась в состоянии неактивной фазы заболевания. Последняя госпитализация была в феврале 2021 г. Доза введенного тоцилизумаба составила 180 мг. Показатели анализа крови во время последней госпитализации: уровень гемоглобина — 116 г/л, тромбоциты — 279 × 10⁹/л, лейкоциты — 8,8 × 10⁹/л, СОЭ — 2 мм/ч, уровень СРБ — 6 мг/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системным началом является наиболее тяжелым клиническим вариантом ЮИА за счет того, что для него характерны не только поражения суставов, но и длительная фебрильная лихорадка, вовлечение в патологический процесс внутренних органов, а также выраженная лабораторная активность. В течение многих лет единственным вариантом улучшить состояние пациента с данным диагнозом было назначение гормональной терапии. В настоящее время имеется препарат тоцилизумаб, позволяющий достигнуть неактивной фазы заболевания, который на сегодняшний день доступен не только в центральных научно-исследовательских институтах нашей страны, но и в городских больницах на ее периферии, что подтверждает наш клинический случай.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 15(4): 390–4. [Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Treating systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(4): 390–4. (in Russian)]. DOI: 10.5690/pf.v13i4.1613
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.; Баранов А.А., ред. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. *Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников*. М.: Веди; 2007. 368 с. [Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F., Baranov A.A. eds. *Juvenile rheumatoid arthritis: aetiology, pathogenesis, clinical findings, algorithms of diagnosis and management. Manual for medical professional, teachers, and scientists*. М.: Vеди; 2007. 368 p (in Russian)]
3. Серая В.А., Жолобова Е.С., Витебская А.В. и др. Динамика роста детей с системной формой ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом и другими генно-инженерными биологическими препаратами. *Вопросы практической педиатрии*. 2016; 11(2): 15–22. [Seraya V.A., Zholobova E.S., Vitebskaya A.V. et al. Dynamics of growth of children with systemic form of juvenile rheumatoid arthritis during therapy with tocilizumab and other biological agents. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016; 11(2): 15–22. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-2-15-22
4. Alexeeva E., Dvoryakovskaya T., Isaeva K. et al. AB0930 Efficacy of tocilizumab in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in patients with macrophage activation syndrome. *Ann. Rheumatic*

- Dis. 2019; 78(suppl.2): S1931. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6680
5. Horneff G., Schulz A.C., Klotsche J. et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19(1): 256. DOI: 10.1186/s13075-017-1462-2
6. Kikuchi J., Kondo T., Shibata A. et al. Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2018; 28(3): 444–51. DOI: 10.1080/14397595.2017.1366092
7. Pardeo M., De Benedetti F., Wang J. et al. Neutropenia during tocilizumab treatment is not associated with infection risk in systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2019; 46(6): 1117–26. DOI: 10.3899/jtheum.180795
8. Turnier J.L., Brunner H.I. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2016; 16(4): 559–66. DOI: 10.1517/14712598.2016.1150997
9. Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 560–4. [Shingarova M.Sh., Alekseeva E.I., Bzarova T.M. et al. The effect of tocilizumab on the condition of bone tissue of patients with systematic juvenile idiopathic arthritis: results of a series of cases retrospective study. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(6): 560–4. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1669

Поступила / Received: 02.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021