Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)
А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;
Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;
С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;
Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;
А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437 **Актуальные проблемы современной ревматологии:** сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

ISBN 978-5-907192-54-6

© Коллектив авторов, 2019
© Оформление, ООО «Планета», 2019

УДК 616.72-002-085.31

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Жидких А.Н.^{1,2}, Кореновская Г.А.¹,

Емельянова С.А.¹, Жидких А.А.²

¹ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница»

г. Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград, Россия

Приведен пример использования генно-инженерного биологического препарата — тоцилизумаба в качестве монотерапии у ребенка с системной формой ювенильного идиопатического артрита. Заболевание характеризовалось развитием полиартрита, фебрильной лихорадки, полилимфаденопатии. Тоцилизумаб обеспечил купирование лихорадки, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

EFFICIENCY OF MONOTHERAPY WITH TOCILIZUMAB IN A PATIENT WITH A SYSTEMIC VARIANT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Zhidkikh A.N.^{1,2}, Korenovskaya G.A.¹,

Emelyanova S.A.¹, Zhidkikh A.A.²

SBHI "Volgograd Regional Children's Clinical Hospital" Volgograd, Russia;

FSBEI HE "Volgograd State Medical University" MOHRussia, Volgograd, Russia

An example of the use of a genetic engineering biological drug, tocilizumab as a monotherapy in a child with a systemic form of juvenile idiopathic arthritis, is given. The disease was characterized by the development of polyarthritis, febrile fever, and poly-lymphadenopathy. Tocilizumab provided a relief of fever, reduced clinical and laboratory indicators of disease activity, and improved joints function.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological medications, tocilizumab.

Введение/цель

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалительными и деструктивными изменениями в суставах, приводящими к нарушению их функции и инвалидности [2, 9]. Наиболее тяжелой формой ЮИА является системный вариант его течения, который проявляется широким спектром экстраартикулярных проявлений: длительной фебрильной лихорадкой, экзантемой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом, опасностью развития жизнеугрожающего синдрома активации макрофагов [1, 9, 10]. Согласно постановлению Правительства Российской Федерации № 403 от 26.04.12 юношеский артрит с системным началом (M08.2) включен в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению жизни граждан или их инвалидности. У 50% пациентов заболевание протекает по полициклическому варианту с прогрессированием деструктивных изменений в суставах, рецидивированием внесуставных проявлений, с неуклонным нарастанием степени инвалидизации [2, 3, 10]. Ранее практически всем детям с системным вариантом ЮИА назначались глюкокортикостероиды для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, что не контролировало течение заболевания, не предотвращало прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, приводило к развитию тяжелой гормонозависимости в сочетании с гормонорезистентностью, к выраженной задержке роста, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу и не способствовало достижению ремиссии заболевания [2]. В последние годы возможности эффективной терапии системной формы юношеского артрита значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7, 4, 6, 8]. Терапия ГИБП в первую очередь показана пациентам с непереносимостью или рефрактерностью к лечению метотрексатом [5, 7]. С целью иллюстрации применения ГИБП –

тоцилизумаба в качестве монотерапии у ребенка с системной формой ЮИА приводим клинический случай.

Клинический пример

Мальчик К., 2013 г.р., наблюдается в кардиологическом отделении ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». Ребенок поступил в отделение с жалобами на лихорадку до 39,5 град, боли в лучезапястных, коленных суставах, боли в шейном отделе позвоночника. Ребенок болен с начала июня 2018 года, когда стала отмечаться повышение температуры тела до субфебрильных цифр, получал арбидол, ингалипт, в анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз до 17 тыс. В стационаре по месту жительства получал антибактериальную терапию, на рентгенограмме грудной клетки отмечалось усиление легочного рисунка, в посеве мокроты был выделен стрептококк саливарус, несмотря на проводимую терапию, лихорадка у ребенка сохранялась, стал температурить до фебрильных цифр, учитывая наличие анемического синдрома, снижение уровня НВ до 80 г/л был госпитализирован в детское гематологическое отделение областного онкодиспансера для исключения лимфопролиферативного заболевания, где находился в течении месяца, в анализах крови отмечались резко воспалительные изменения СОЭ до 140мм/ч лейкоцитоз с нейтрофилизом, гипертромбоцитоз, проводилась пункция костного мозга, КТ грудной и брюшной полости – данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено. Получал антибактериальную терапию цефуроксим, амикацин, флемоксин, ципрофлоксацин, тигециклин, ацикловир, лихорадка у ребенка сохранялась. С конца июля 2018 у ребенка стал отмечаться суставной синдром: отечность м/ф 1 пальца правой кисти, отечность левого лучезапястного сустава, отечность тыла стоп, сглаженность контуров правого коленного сустава. Ребенок был госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». При осмотре состояние ребенка средней степени тяжести за счет лихорадки, суставного синдрома, интоксикации, отмечается бледность кожных покровов, полилимфоаденопатия,

полиартикулярный суставной синдром. В анализе крови гемоглобин 85-90 г/л, лейкоциты 17,4 тыс., тромбоцитоз 704 тыс, СОЭ 120-140 мм/ч, СРБ 76,27 мг/л, ферритин 294,3 мкг/л, установлен диагноз: Юношеский артрит с системным началом. Акт 3 ст. Ро стадия 2. ФК 2, проводилась терапия пентаглобин 2,5 г №4 в/в, ибупрофен 300 мг/сутки, метотрексат 10 мг п/к, однако лихорадка у ребенка сохранялась, островоспалительные маркеры крови не снижались. В дальнейшем ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» г. Москва, где была инициирована монотерапия тоцилизумабом 150 мг в/в (12 мг/кг) 1 раз в 2 недели, проведено одно введение в августе 2018 года, на фоне проводимой терапии отмечается нормализация СРБ, снижение СОЭ, повышение уровня гемоглобина, ребенок перестал лихорадить, увеличился объем движений в суставах, боли в суставах уменьшились. В дальнейшем ребенок продолжил получать терапию тоцилизумабом в условиях кардиологического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница».

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ЮИА на фоне терапии тоцилизумабом у больного К., 5 лет

Показатель	Длительность терапии тоцилизумабом			
	фон	4 недели	8 недель	12 недель
Температура, С	38,7	36,6	36,6	36,6
Длительность утренней скованности, мин	60	0	0	0
Число суставов с активным артритом	4	0	0	0

Индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ (баллы)	3	1,5	0,75	0,125
СОЭ, мм/ч	140	20	12	7
Гемоглобин, г/л	85	110	124	132
Эритроциты, млн.	3,1	3,81	4,1	4,2
Тромбоциты, тыс.	704,0	621,0	450,0	355,0
Лейкоциты, тыс	17,4	11,2	8,3	6,6
СРБ (мг/л) норма до 5	76,2	15,2	3,0	1,5

Динамика представленных данных демонстрирует высокую терапевтическую эффективность монотерапии тоцилизумабом у пациента с системной формой ЮИА, без назначения глюкокортикостероидов и базисной терапии метотрексатом.

Обсуждение

Анализ представленного клинического наблюдения подтверждает представление о системной форме ЮИА, как об агрессивном заболевании с непрерывно-рецидивирующим течением. Ключевым провоспалительным цитокином при системной форме ЮИА является интерлейкин 6 (ИЛ6) [9]. С гиперпродукцией ИЛ6 связывают развитие лихорадки и тромбоцитоза при системной форме ЮИА [7]. С 2009 г. в РФ были зарегистрированы гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ6 – тоцилизумаб, эффективность препарата была доказана при системной форме ЮИА в мультицентровых исследованиях [4, 5, 7, 10]. При применении тоцилизумаба отмечается быстрое действие: в течении нескольких дней прекращаются подъемы температуры, купируются экстраартикулярные проявления заболевания, увеличивается уровень гемоглобина, снижается СОЭ и сывороточная концентрация СРБ [10]. Представленный клинический

случай демонстрирует эффективность монотерапии тоцилизумабом системной формы ЮИА. Монотерапия тоцилизумабом, позволила воздержаться от назначения метотрексата и глюкокортикостероидов и избежать таких негативных последствий для ребенка, как гормонозависимость, остеопороз, отставание в половом и физическом развитии.

Выводы/заключение

Результаты лечения больного К., позволяют сделать вывод о том, что назначение монотерапии тоцилизумабом в ряде случаев позволяет контролировать течение системной формы ЮИА, индуцирует ремиссию заболевания и предотвращает инвалидизацию детей.

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В. Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – М.: *ПедиатрЪ*, 2013. – 120 с.
2. Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. // Вопросы современной педиатрии. - 2011. – Т. 10, № 3. – С. 24-32.
3. Баранов А.А. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Н.А. Карагулян, П.Ф. Литвицкий, Е.В. Митенко, Т.В. Слепцова, А.Н. Фетисова, Е.Г. Чистякова, Н.И. Тайбулатов, С.Ю. Морев // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 37–56.
4. Beukelman T. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features / T. Beukelman, N. Patkar, K.G. Saag, S. Tolleson-Rinehart, R.Q. Cron,

E.M. DeWitt, N.T. Ilovite, Y. Kimura, R.M. Laxer, D.G. Lovell, A. Martini, C.E. Rabinovich, N. Ruperto // *Arthritis Care & Res.* – 2011. – Vol. 63, No 4. – P. 465–482.

5. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. *Textbook of pediatric rheumatology.* – 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2010.

6. Hashkes P.J. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. / P.J. Hashkes, R.M. Laxer // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 1671–1684.

7. Maneiro R.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and metaanalysis / R.J. Maneiro, E. Salgado, L. Carmona, J.J. Gomez-Reino // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 43, No 1. – P. 9–17.

8. Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 767–778.

9. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // *Autoimmunity.* – 2008. – Vol. 41. – P. 224–229.

10. Yokota S. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis / S. Yokota, T. Miyamae, T. Imagawa et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 818–825.