

DOI: 10.15690/pf.v13i2.1553

**Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова**

Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

# Опыт применения тоцилизумаба у больной системным вариантом ювенильного идиопатического артрита и сахарным диабетом 1-го типа

**Контактная информация:**

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ОДКБ

**Адрес:** 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, **тел.:** +7 (863) 294-57-95, **e-mail:** elena-odb@yandex.ru**Статья поступила:** 14.04.2016 г., **принята к печати:** 26.04.2016 г.

Описан опыт применения тоцилизумаба у пациентки с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами, сочетающегося с сахарным диабетом 1-го типа. Уже после первого введения тоцилизумаба отмечено уменьшение степени выраженности системных проявлений болезни, болевого синдрома в пораженных суставах, функциональных нарушений, достигнуто 30% улучшение по индексу JADAS, АСР<sub>педи</sub>. К 8-й нед терапии у девочки уменьшились пролиферативные изменения в суставах кистей, артралгии, сократилась длительность утренней скованности. Через 3 мес отмечено снижение активности ЮИА (по шкале DAS 28), скорости оседания эритроцитов и сывороточной концентрации С-реактивного белка, повышение концентрации гемоглобина и увеличение числа эритроцитов. Через 6 мес от начала лечения наступила клинико-лабораторная ремиссия (DAS 28 < 2,6). На фоне лечения тоцилизумабом купировались системные проявления заболевания, снизилась лабораторная и суставная активность ЮИА, отсутствовала необходимость во введении глюкокортикостероидов. Также наметилась положительная динамика гликемии, что позволило снизить дозу инсулина. Нежелательных явлений на фоне применения тоцилизумаба не зарегистрировано. Кроме того, снизилась активность болезни по визуально-аналоговой шкале, уменьшилась функциональная недостаточность по вопроснику Children Heals Assessment Questionnaire.

**Ключевые слова:** дети, системный вариант ювенильного идиопатического артрита, сахарный диабет 1-го типа, тоцилизумаб.

**(Для цитирования):** Лигостаева Е. А., Цурикова Н. А. Опыт применения тоцилизумаба у больной системным вариантом ювенильного идиопатического артрита и сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 131–136. doi: 10.15690/pf.v13i2.1553)

131

**E.A. Ligostaeva, N.A. Tsurikova**

Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

## Experience in the use of tocilizumab in patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes

The article describes the experience of using tocilizumab in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) refractory to therapy with classical immunosuppressants, coupled with type 1 diabetes. Already after the first injection of tocilizumab there was a decrease in the severity of the disease's systemic manifestations, pain in the affected joints and functional disorders. A 30% improvement by JADAS index, АСР<sub>pedi</sub> was reached. By the 8th week of therapy, proliferative changes in wrist joints and arthralgias reduced and the duration of morning stiffness decreased. After 3 months, JIA's activity decreased (DAS 28 scale); erythrocyte sedimentation rate and serum concentrations of C-reactive protein decreased; hemoglobin concentration and the number of erythrocytes increased. After 6 months of treatment, clinical and laboratory remission (DAS 28 < 2.6) started. On the background of tocilizumab treatment, systemic manifestations of the disease stopped, laboratory and articular JIA's activity decreased and there was no need for the introduction of glucocorticoids. There also has been a positive dynamics of glycemia, which allowed reducing the dose of insulin. There were no adverse events during treatment with tocilizumab. The disease's activity on a visual analog scale has also decreased, as well as functional insufficiency by Children Heals Assessment Questionnaire.

**Key words:** children, systemic juvenile idiopathic arthritis, type 1 diabetes, tocilizumab.

**(For citation):** Ligostaeva E. A., Tsurikova N. A. Experience in the use of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and type 1 diabetes. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 131–136. doi: 10.15690/pf.v13i2.1553)

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — полигенное мультифакториальное заболевание с очень сложным, иммуноагрессивным патогенезом [1]. Основу патогенетического лечения ЮИА составляет назначение иммуносупрессивных препаратов, среди которых «золотым стандартом» является метотрексат [2, 3]. Вместе с тем эффективность метотрексата, по данным ряда исследований, составляет 61–75% [4]. В начале XXI в. подходы к терапии ЮИА изменились [5–7]. В клинической практике стали использовать генно-инженерные биологические препараты, способные селективно блокировать отдельные звенья иммунопатогенеза заболевания. В результате появилась возможность достижения контроля течения ЮИА [8, 9].

В соответствии с современной классификацией Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), системный ЮИА определяется у ребенка в возрасте до 16 лет при наличии артрита, с предшествующей или сопутствующей лихорадкой в течение 2 нед, в сочетании с преходящими летучими эритематозными высыпаниями, серозитом, генерализованной лимфаденопатией, гепато-и/или спленомегалией [10, 11]. При системной форме болезни внесуставные проявления и суставной синдром чаще появляются одновременно. Однако у 10% больных стойкий суставной синдром появляется только на 2–3-м году наблюдения [12, 13]. На долю системного ЮИА приходится 10–20% всех случаев ЮИА [14]. Вероятность развития системного варианта не зависит от возраста, а также пола детей: мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой [15].

Диагностика и лечение системного варианта ЮИА — сложная проблема, решение которой возможно при тщательном проведении диагностического поиска и назначении современной терапии, в т.ч. биологической [16]. С другой стороны, пациенты с системным ЮИА, как правило, имеют фоновую и/или сопутствующую патологию, которая может оказаться серьезным препятствием в выборе варианта генно-инженерной биологической терапии. В связи с этим представляется важным ведение таких пациентов на основе мультидисциплинарного подхода.

Современная концепция лечения детей с ЮИА при неэффективности и непереносимости метотрексата предусматривает назначение биологических агентов с разным механизмом действия [17]. Принципиально важным является индивидуальный подход к выбору генно-инженерного биологического препарата, который складывается из клинического варианта и длительности болезни, наличия экстраартикулярных проявлений, пола, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии [18–20]. В последние годы наиболее популярные препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  у некоторой категории детей с ЮИА продемонстрировали свою неэффективность и/или непереносимость [21–23]. Наш текущий клинический опыт располагает примером эффективности лечения системного варианта ЮИА у ребенка с сахарным диабетом 1-го типа с использованием тоцилизумаба —

ингибитора сигнальных путей интерлейкин-6-зависимой клеточной активации.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., возраст на момент дебюта заболевания — 4 года, наблюдается в педиатрическом отделении Областной детской клинической больницы г. Ростова-на-Дону с августа 2013 г. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей; роды произошли в срок. Масса тела при рождении составила 3560 г, длина — 50 см. Оценка по шкале APGAR — 8–9. До 6 мес девочка находилась на грудном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции (редко). Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен. Родная тетя девочки по линии матери страдает сахарным диабетом 1-го типа с 8 лет.

Родители заметили, что в возрасте 3 лет у ребенка стала возникать жажда, в т.ч. в ночное время, появились потливость, плаксивость и повышенная раздражительность. По поводу вышеуказанных жалоб девочка была проконсультирована педиатром, а впоследствии — эндокринологом; после комплексного обследования диагностирован сахарный диабет 1-го типа, назначена пожизненная заместительная инсулинотерапия. На момент заболевания системным ЮИА ребенок получал 2 препарата: инсулин гларгин (16 ед/сут), инсулин аспарт (16 ед/сут).

В начале июля 2013 г., в возрасте 4 лет, впервые появились фебрильная лихорадка, линейная сыпь на теле, боль в локтевых, коленных и голеностопных суставах. При обследовании по месту жительства в клиническом анализе крови: СОЭ 23 мм/ч (норма 5–15), число эритроцитов  $3,8 \times 10^{12}/л$  (норма 3,9–5,3), концентрация гемоглобина 94 г/л (норма 100–140), число лейкоцитов  $14,7 \times 10^9/л$  (норма 3,9–5,3). Тест на ревматоидный фактор отрицательный. По данным биохимического анализа крови — повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови до 18,7 ммоль/л (норма 3,3–6,1).

Девочка направлена на стационарное лечение в педиатрическое отделение по месту жительства, где заподозрено течение реактивного артрита. В стационаре пациентке проводилась антибактериальная терапия азитромицином (в течение 5 сут), затем цефтриаксоном (в течение 10 сут). Ребенок постоянно получал заместительную инсулинотерапию двумя вышеуказанными препаратами под контролем уровня гликемии. На фоне лечения положительной динамики в состоянии отмечено не было, сохранялась фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь на теле, артралгии; отмечалось периодическое повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови до 15–18 мм/л.

В августе 2013 г. состояние девочки резко ухудшилось вследствие прогрессирования суставного синдрома. Зафиксировано повышение лабораторной активности заболевания: в клиническом анализе крови: СОЭ 42 мм/ч, число лейкоцитов  $18,7 \times 10^9/л$ . Сохранялась гипохромная анемия. С-реактивный белок (СРБ) резко положительный — 65 мг/л (норма до 5). Ребенок направ-

лен на госпитализацию в педиатрическое отделение Областной детской клинической больницы г. Ростова-на-Дону с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

При поступлении в стационар состояние расценено как тяжелое за счет системных проявлений болезни: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, девочка вялая, в соматическом статусе — генерализованное увеличение периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, линейная сыпь в области предплечий, на спине, животе; полиартикулярный суставной синдром за счет развития экссудативных изменений, а также болевой синдром с вовлечением локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов. В отделении появились жалобы на утреннюю скованность длительностью до 2 ч. По данным лабораторных исследований зафиксировано нарастание патологических изменений. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (число эритроцитов  $3,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 81 г/л), тромбоцитоз до  $784 \times 10^9/л$ , лейкоцитоз до  $28,5 \times 10^9/л$ , повышение СОЭ до 57 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации СРБ до 28 мг/л. На фоне инсулинотерапии уровень гипергликемии натощак составлял 17–19 ммоль/л, что потребовало повышения дозы инсулина короткого действия (инсулин аспарт) до 24 ед/сут. В отделении было проведено компьютерное исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, эхокардиография, биопсия костного мозга, рентгенологическое исследование коленных и лучезапястных суставов, а также УЗИ коленных суставов. По данным проведенных исследований выявлены синовит коленных суставов, гепатоспленомегалия, генерализованная полилимфаденопатия.

Девочка была неоднократно проконсультирована детским эндокринологом, коррекция инсулинотерапии проводилась регулярно. С учетом данных анамнеза, жалоб, данных объективного осмотра, а также результатов лабораторно-инструментального обследования поставлен диагноз: «Системный вариант ювенильного идиопатического артрита». Назначена терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС): диклофенак из расчета 2 мг/кг в сут, метотрексат из расчета  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  в нед. Принимая во внимание тяжесть заболевания и высокие показатели лабораторной активности, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, девочке начата пульс-терапия системными глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном) из расчета 15 мг/кг в сут № 3 через день. На 5-е сут лечения зарегистрирована положительная динамика: купировались воспалительные изменения в пораженных суставах, линейная сыпь, девочка перестала фебрильно лихорадить. В клиническом анализе крови наметилась положительная динамика: СОЭ 21 мм/ч, концентрация гемоглобина повысилась до 94 г/л, число лейкоцитов снизилось до  $14,5 \times 10^9/л$ . Через 6 сут после окончания пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентки вновь появилась фебрильная лихорадка, летучая сыпь на теле, артралгии, утренняя скованность. Был назначен курс внутривенных иммуноглобулинов в дозе 1,5 г/кг в течение 3 сут. На фоне лечения состояние улучшилось:

полностью купировалась фебрильная лихорадка, уменьшилась степень выраженности генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, сыпи, суставного синдрома; содержание сахара в крови не превышало 10–14 ммоль/л.

Через 1,5 мес после выписки из педиатрического отделения вновь произошло обострение суставного синдрома: возникли выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных суставах, боль, ограничение движений в них, а также утренняя скованность до 40–60 мин. В связи с этим в октябре 2013 г. в схему лечения был добавлен циклоспорин А в дозе 3,5 мг/кг массы тела в сут. Положительный эффект от лечения отсутствовал, и через 2 мес появились системные проявления болезни: лихорадка, сыпь, одышка в покое, тахикардия до 150/мин, расширение границ сердца влево на 1,5 см по передней подмышечной линии, выслушивался шум трения перикарда. В клиническом анализе крови: СОЭ 51 мм/ч, концентрация гемоглобина 80 г/л, число лейкоцитов  $23,3 \times 10^9/л$ . По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки между листками перикарда визуализировалось около 250 мл свободной жидкости, по данным электрокардиографии — диффузное снижение процессов реполяризации; по данным эхокардиографии — перикардальный выпот над передней стенкой правого желудочка до 7 мм, за задней стенкой левого желудочка — 9 мм, в области верхушки — 11 мм. Было принято решение о начале пульс-терапии метилпреднизолоном по схеме 250 мг 3 сут подряд, затем 180, 150 и 120 мг через день внутривенно капельно, а также НПВС (диклофенак 3 мг/кг в сут в 3 приема). Назначены мочегонные (фуросемид, спиронолактон). Учитывая наличие экссудативного перикардита, рассматривали вопрос о назначении глюкокортикостероида *per os*, однако, по мнению эндокринологов, это могло значительно ухудшить течение сахарного диабета 1-го типа и привести к быстрой декомпенсации процесса. На фоне лечения ребенок перестал лихорадить, на электрокардиограмме отмечено улучшение процессов реполяризации, при проведении эхокардиографии в динамике — уменьшение перикардального выпота. Пациентка была выписана из стационара.

Спустя 1 мес после выписки у пациентки снова развилось обострение в виде стойкого генерализованного суставного синдрома (больная передвигалась с опорой, отмечалась выраженная гипотрофия), лихорадки, полилимфаденопатии периферических лимфатических узлов; при контроле клинического анализа крови, сывороточной концентрации СРБ отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни, появились деструктивные изменения в коленных суставах. Таким образом, на фоне комбинированной терапии метотрексатом, циклоспорином А и пульс-терапии метилпреднизолоном не удалось добиться снижения активности заболевания и прогрессирования суставных проявлений.

Девочка была вновь госпитализирована в педиатрическое отделение Областной детской клинической больницы г. Ростова-на-Дону в связи с резким ухудшением состояния. Опрос родителей выявил, что при появлении лихорадки и сыпи мама периодически самостоятельно

вводила ребенку 60 мг преднизолона внутримышечно (2–3 раза/нед в течение 1 мес).

Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации, надпочечниковой недостаточности и полиартикулярного суставного синдрома. У ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры тела до гектических цифр (до 3 раз/сут). При физикальном обследовании: бледность кожного покрова, линейная сыпь на туловище, тени под глазами, мышечная гипотрофия, явления гепатоспленомегалии. В лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставах имелись выраженные экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, ахилловы сухожилия утолщены, лодыжки сглажены. В коленных суставах сформировались сгибательные контрактуры. В клиническом анализе крови: концентрация гемоглобина 90 г/л, число эритроцитов  $3,8 \times 10^{12}$ , лейкоцитов —  $13,9 \times 10^9$ , тромбоцитов —  $640 \times 10^9$ , СОЭ 44 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация СРБ 84 мг/л. По данным контроля глюкозы крови натощак зафиксировано стойкое повышение ее содержания до 12–18 мм/л. Со стороны внутренних органов изменений выявлено не было.

Наличие у ребенка сахарного диабета 1-го типа в состоянии декомпенсации из-за беспорядочного введения преднизолона матерью девочки и осложнявшего коррекцию терапии системного варианта ЮИА классическими иммунодепрессантами, а также признаков системного поражения, полиартикулярного характера суставного синдрома, высоких лабораторных показателей активности болезни, резкого снижения качества жизни и развития инвалидизации, отсутствия эффективности комбинированной терапии метотрексатом и циклоспорином А в терапевтических дозах в течение длительного периода времени обусловило необходимость назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Было принято решение об отмене лечения циклоспорином А и назначении ребенку рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина (IL) 6. Наше решение было основано на понимании патогенеза системного варианта ЮИА и возможностях IL 6 — многофункционального цитокина, принимающего участие в различных физиологических и патологических процессах [24, 25].

Выбор препарата был обусловлен возрастом ребенка, наличием быстро развившегося полиартикулярного суставного синдрома, а также выраженными системными проявлениями из-за повышенной продукции IL 6.

IL 6 является медиатором острой фазы воспаления, который в повышенных концентрациях усиливает дифференцировку В лимфоцитов (в качестве кофактора) и стимулирует пролиферацию Т лимфоцитов.

Тоцилизумаб (Актема, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — специфический иммунодепрессивный препарат, антагонист рецепторов IL 6. Зарегистрирован в Российской Федерации, Европе, США и Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ЮИА. Основанием для регистрации препарата для лечения системного варианта ЮИА стали положительные результаты ряда клинических

исследований по оценке эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с данным вариантом болезни. Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с системным ЮИА [26, 27], что позволило инициировать лечение тоцилизумабом нашей пациентке в педиатрическом отделении Областной детской клинической больницы г. Ростова-на-Дону. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг массы тела по схеме 1 раз в 2 нед. Согласно проведенному анализу темпов развития терапевтического эффекта комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом было установлено, что после первого введения препарата у девочки купировались фебрильная лихорадка, сыпь, гепатолиенальный и лимфопролиферативный синдромы; пациентка стала более активной. После 4 нед лечения продолжительность утренней скованности сократилась до 40 мин, было зарегистрировано увеличение объема движений в лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставах, отсутствие экссудативных изменений в них, снижение интенсивности болевого синдрома в суставах, а также лабораторных показателей активности болезни: в клиническом анализе крови — гемоглобин 114 г/л, число эритроцитов  $4,7 \times 10^{12}$ , лейкоцитов —  $11,1 \times 10^9$ , тромбоцитов —  $404 \times 10^9$ , СОЭ 21 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — сывороточная концентрация СРБ 12 мг/л. Концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак — 3,9–5,0 мм/л. На этом фоне дозы инсулина были снижены до 8 ед/сут.

Через 8 нед после первого введения тоцилизумаба установлена стойкая положительная динамика в виде низкой активности болезни (по шкале DAS 28 = 2,85, JADAS71 = 15, CHAQ = 1,4, оценка родителями по ВАШ в начале болезни — 90, через 8 нед после первого введения тоцилизумаба — 30) [28]. На фоне лечения тоцилизумабом через 6 мес у пациентки развилась клинико-лабораторная ремиссия (DAS 28 < 2,6).

Через 6 мес лечения тоцилизумабом состояние девочки оставалось стабильным: ребенок не лихорадил, сохранялось отсутствие клинико-лабораторной активности болезни (объем движений в пораженных суставах был полностью восстановлен, утренней скованности не отмечалось; показатели клинического анализа крови, СРБ сохранялись в пределах нормальных величин). В связи с длительным отсутствием клинико-лабораторной активности болезни была зарегистрирована стадия медикаментозной ремиссии. Нежелательных явлений и побочных эффектов на фоне лечения тоцилизумабом не зарегистрировано.

В настоящее время пациентка продолжает лечиться метотрексатом и тоцилизумабом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует эффективность терапии метотрексатом и тоцилизумабом при тяжелом прогрессирующем течении системного варианта ЮИА, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, тяжелым суставным синдромом, выраженной функциональной недостаточностью у больной с сахарным диабетом 1-го типа.

Назначение гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 позволило добиться снижения клинических и лабораторных показателей активности болезни, развития клинико-лабораторной ремиссии заболевания, а также дало возможность избежать декомпенсации сахарного диабета 1-го типа из-за необходимости дополнительного введения глюкокортикостероидов для купирования жизнеугрожающих системных проявлений болезни. Следует подчеркнуть отсутствие нежелательных явлений на введение тоцилизумаба. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба для лечения системного варианта ЮИА у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа [29].

Болезнь нашей пациентки характеризовалась непрерывно рецидивирующим течением с выраженными системными проявлениями, артралгиями, полиартикулярным вариантом поражения, персистирующей высокой лабораторной активностью, быстрым развитием функциональной недостаточности, торпидностью к базисной терапии метотрексатом и циклоспорином А. Более того, системный вариант ЮИА протекал в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа с ранним дебютом (3 года), что стало серьезным препятствием при выборе генно-инженерного биологического препарата. Девочка уже длительно лечилась НПВС, метотрексатом, циклоспорином А, получала курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенные иммуноглобулины с кратковременным положительным эффектом. В литературе имеются данные о вероятном возникновении углеводных нарушений, остеопении у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, прогрессировании рентгенологических изменений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [30]. Существуют данные о том, что провоспалительные цитокины, принимающие участие в патогенезе ревматоидного артрита, способны тормозить продукцию инсулина и приводить к инсулинорезистентности периферических тканей. Больные, страдаю-

щие ревматоидным артритом в сочетании с сахарным диабетом, относятся к категории наиболее тяжелых пациентов и находятся в группе риска развития макро- и микрососудистых осложнений с неблагоприятным прогнозом [30]. Именно поэтому наш выбор в пользу тоцилизумаба был обоснованным.

По результатам контролируемых клинических и открытых исследований установлено, что инфузии тоцилизумаба безопасны и эффективны у взрослой категории больных, страдающих ревматоидным артритом [31, 32]. В литературе имеются данные об эффективном лечении тоцилизумабом пациентов с тяжелым течением ревматоидного артрита, резистентного к метотрексату и другим базисным противовоспалительным препаратам [33–35], также отмечены положительные результаты ряда клинических исследований по эффективности и безопасности тоцилизумаба при лечении детей с системным ЮИА [26]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании CHERISH принимали участие пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА [26, 35]. Результаты исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше наблюдение показало быструю и высокую эффективность тоцилизумаба у пациентки с системным вариантом ЮИА и сахарным диабетом 1-го типа, резистентным к базисной противоревматической терапии, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора при лечении данной категории пациентов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи сотрудничают с компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, et al, editors. *Textbook of paediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. 800 p.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 42–49. [Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Denisova RV. Methotrexate — «gold standard» of juvenile rheumatoid arthritis treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011;10(1):42–49. (In Russ).]
3. Насонова Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 8–26. [Nasonova EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):8–26. (In Russ).]
4. Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 31–39. [Rodionovskaya SR, Nikishina IP.

«Methotrexate era» in children rheumatology. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2006;5(3):31–39. (In Russ).]

5. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of pediatric rheumatology*. New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo; 2001.

6. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Juvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: VEDI, 2007. 368 p. (In Russ).]

7. Smolen JS, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):235–243. doi: 10.1038/nrrheum.2012.23.

8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219. doi.org/10.1056/nejmra1004965.

9. Wahezi DM, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis: an update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(8):975–989. doi: 10.1517/14656566.2013.783569.
10. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В., Афонина Е.Ю. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 162–245. [Zholobova ES, Shakhbazyan IE, Ulybina OV, Afonina EYu. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii*. Ed by Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 162–245. (In Russ).]
11. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1): 35–43. doi: 10.1002/art.22473.
12. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60363-8.
13. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam*. 2012;2012:271569. doi: 10.1155/2012/271569.
14. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 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. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
15. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 78–94. [Alexeeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78–94. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.
16. Жолобова Е.С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение) // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 20. — № 30. — С. 1514–1516. [Zholobova ES. Sistemnaya forma yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita (diagnostika i lechenie). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(30):1514–1516. (In Russ).]
17. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // *Лечащий врач*. — 2011. — № 9. — С. 60–66. [Alexeeva EI, Bzarova TM. Yuvenil'nyi artrit: vozmozhnosti medikamentoznogo i nemedikamentoznogo lecheniya na sovremennom etape. *Lechashchii vrach*. 2011;(9):60–66. (In Russ).]
18. Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в лечении псориазического артрита и анкилозирующего спондилоартрита // *Фарматека*. — 2014. — № 7(280). — С. 77–82. [Zinchuk IYu. Farmakoekonomicheskii analiz genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov, primenyaemykh v lechenii psoriaticheskogo artrita i ankiroziruyushchego spondiloartrita. *Farmateka*. 2014;(7(280)): 77–82. (In Russ).]
19. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
20. 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.
21. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. 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.
22. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1638–1644. doi: 10.1136/ard.2003.014886.
23. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):218–226. doi: 10.1002/art.10710.
24. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // *Современная ревматология*. — 2013. — № 3. — С. 5–14. [Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;(3):5–14. (In Russ).]
25. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(4):143–159. doi: 10.1042/CS20110340.
26. 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. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
27. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
28. Козлова А.Л. Эффективность и безопасность химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа при ювенильном анкилозирующем спондилите: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2011. 28 с. [Kozlova AL. *Effektivnost' i bezopastnost' khimernykh monoklonal'nykh antitel k faktoru nekroza opukholi al'fa pri yuvenil'nom ankiroziruyushchem spondilite*. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 28 p. (In Russ).]
29. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 187–192. [Denisova RV, Alexseva EI, Sleptsova TV. A history case of tocilizumab usage in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2012;11(4):187–192. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.381.
30. Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В. и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. — 2014 — № 3. — С. 23–27. [Kondrat'eva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014;(3): 23–27. (In Russ).]
31. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–2980. doi: 10.1002/art.23940.
32. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96. doi: 10.1136/ard.2008.105197.
33. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
34. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные // *Научно-практическая ревматология*. — 2011. — № 6. — С. 46–56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(6):46–56. (In Russ).]
35. Алексеева Е, Денисова Р, Валеева С, et al. Safety and efficacy of tocilizumab treatment in children with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9 (Suppl 1): 202. doi: 10.1186/1546-0096-9-s1-p202.