ТЕРАПИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ТОЦИЛИЗУМАБОМ

УДК 616.72-002-021.3-053.6-085.277-036.8-035

Аннотация. Представлены результаты сравнительного изучения эффективности и безопасности биотехнологического лекарственного средства (БТЛС) – тоцилизумаба в терапии ювенильного идиопатического артрита у детей, резистентных к традиционной противоревматической терапии. С применением тоцилизумаба было пролечено 27 чел. в возрасте от 4 до 17 лет; группу сравнения составили 26 детей аналогичного возраста и пола, получавших стандартную противоревматическую терапию. Эффективность БТЛС коррелировала с длительностью его применения. Через 24 месяца терапии 5 (18,5%) пациентам удалось отменить препарат в связи со стойкой ремиссией заболевания, 19 (70,4%) детей продолжали получать инфузии тоцилизумаба из-за непродолжительной ремиссии, 3 (11,1%) пациента были переключены на другое БТЛС. Тоцилизумаб быстро снижал воспалительную активность заболевания, повышал функциональную активность пациентов, обладал хорошей переносимостью.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, тоцилизумаб.

Для цитирования: Чижевская И., Беляева Л. Терапия ювенильного идиопатического артрита тоцилизумабом // Наука и инновации. 2019. №2. С. 76–81. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-2-76-81>

Ирина Чижевская,
заведующий кафедрой
педиатрии Белорусской
медицинской академии
последипломного
образования,
кандидат медицинских
наук, доцент;
chizhevskaja@mail.ru

Людмила Беляева,
профессор кафедры
педиатрии Белорусской
медицинской академии
последипломного
образования,
доктор медицинских
наук, профессор;
kafedrapediatrici@mail.ru

В структуре общей ревматической заболеваемости у детей по частоте распространенности основную позицию занимает ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), который объединяет группу болезней с хроническим системным поражением соединительной ткани с вовлечением преимущественно периферических суставов, развивающихся до 16-летнего возраста, при исключении других заболеваний [1, 2]. Распространенность ЮИА в мире составляет от 3,8 до 165,1 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет и колеблется в зависимости от популяций: например, от 10 на 100 тыс. во Франции до 400 на 100 тыс. детского населения в Австралии [3–6]. В Республике Беларусь, по данным

годовых отчетов главных внештатных специалистов, распространенность ЮИА составляет 31,4–35,9 на 100 тыс. детей.

ЮИА не эквивалентен ревматоидному артриту (РА) у взрослых и отличается от последнего причинами появления и вариантами течения. В основе прогрессирования заболевания у детей лежат взаимосвязанные воспалительные и иммунопатологические реакции, имеющие определенную клиническую картину и нередко сопровождающиеся высокой частотой развития фармакорезистентных вариантов течения и тяжелой инвалидизацией. У большинства детей с ЮИА уже в дебюте заболевания формируются необратимые изменения [7, 8]. Улучшить прогноз могут ранняя

диагностика и своевременно начатая активная иммуносупрессивная терапия.

До недавнего времени медикаментозное лечение ЮИА было основано на применении трех групп лекарственных средств – нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВЛС), глюкокортикоидов (ГК) и базисных иммуносупрессивных препаратов, таких как метотрексат и сульфасалазин. Применяемые схемы гормонально-цитостатической терапии не всегда позволяют достичь контроля заболевания и поддерживать длительную ремиссию, нередко вызывают тяжелые негативные последствия, такие как артериальная гипертензия, ожирение, стероидный диабет, липидные нарушения, задержка линейного роста, вторичный остеопороз и многие другие [9, 10].

Колоссальный прогресс в клинической ревматологии и иммунологии привел к разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения большинства ревматических заболеваний. Появились принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединенные общим термином «биотехнологические лекарственные средства» (БТЛС). Они реализуют свое действие посредством точной адресной модуляции иммунного ответа [11, 12]. По химической структуре это белки, специфически воздействующие на основные этапы развития воспалительного процесса: блокируются ключевые провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также подавляются деплеция В-клеток и активация Т-клеток [11, 12].

Ингибиторы ФНО- α начали использовать в 1990-х гг. – в лечении РА, их эффективность доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, они широко применяются в мире в биологической терапии в качестве лекарственного средства первой линии при неэффективности терапии метотрексатом [11].

В терапии ЮИА ингибиторы ФНО- α используются с 2000 г. [12]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR, 2011), они являются лекарственным средством первой линии при неэффективности терапии метотрексатом [13]. В настоящее время в ревматологической практике появилось много новых БТЛС, которые были одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) [14]. Прорывом в терапии РА стал синтез антител к рецептору ИЛ-6. Новое лекарственное средство этой линии получило название «Тоцилизумаб» [15].

В Республике Беларусь тоцилизумаб зарегистрирован для применения у детей с ЮИА в 2012 г. Согласно рекомендациям Союза педиатров России, опубликованным в 2016 г., тоцилизумаб может быть применен в качестве первой линии терапии [16]. Международным профессиональным сообществом детских ревматологов место препарата в терапии детей с ЮИА точно

не определено – официальные рекомендации были опубликованы до его относительно недавнего одобрения для применения в педиатрии в некоторых государствах. Следовательно, необходимо продолжать его изучение.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность и безопасность применения тоцилизумаба в терапии ювенильного идиопатического артрита у детей с неэффективностью предшествующей противовоспалительной терапии.

Исследование выполнялось на базе Республиканского центра детской кардиоревматологии (ревматологическое отделение 4-й городской детской клинической больницы г. Минска (4-я ГДКБ)) в период с июня 2014 по август 2018 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом 4-й ГДКБ. В него было включено 53 пациента с ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет, в том числе 23 мальчика (43,4%) и 30 девочек (56,6%). Диагностика ЮИА осуществлялась в соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology – ILAR; Durban, 1997; Эдмонтон, 2001) [17]. Всем пациентам проводили стандартное клинко-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии: определение числа отекающих суставов, болезненных суставов, суставов с активным артритом, суставов с нарушением функции, измерение температуры тела, артериального давления, определение системных проявлений заболевания, таких как лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, сыпь, контроль числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов,

лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз.

Результаты лечения оценивали по следующим клиническим симптомам и лабораторным показателям: наличие и частота лихорадки, серозитов, лимфаденопатии, сыпи, гепатоспленомегалии, отежных и болезненных суставов (активный артрит), суставов с нарушением функции, уровни гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ и СРБ [18]. Также учитывали уменьшение объема сопутствующей терапии, изменение наиболее значимых симптомов, возможность наступления ремиссии. Безопасность терапии тоцилизумабом оценивалась по наличию/отсутствию нежелательных явлений, регулярно контролировались гематологические и биохимические показатели крови, общего анализа мочи, уровня общих иммуноглобулинов А, М, G.

Статистическую обработку полученных данных проводили традиционными методами вариационной статистики с использованием программы StatsoftStatistica 8.0 (Serial Number: STA862D175437Q). Количественные признаки представлены в виде медиан (Me) и границ интерквартильного отрезка с применением процентилей 25% и 75% (LQ25; HQ75). Качественные номинальные признаки представляли в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. Для сравнения двух групп применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На момент включения в исследование участвовавшее исследование по изучению эффективности лечения ЮИА и на протяжении всего периода наблюдения 147 детей в возрасте от 1 до 17 лет (54 мальчика (51,7%) и 93 девочки (58,3%)) получали общепринятую в детской ревматологии противовоспалительную терапию:

- *метотрексат (средняя доза 7,8 [6,3; 9,1] мг в неделю) – 124 (84,3%) чел.;*
- *преднизолон в виде пульс-терапии – 12 (8,2%);*
- *преднизолон в таблетированных формах внутрь (средняя доза 0,5 [0,3; 0,5] мг/кг массы тела в сутки) – 105 (71,4%);*
- *внутрисуставное введение ГК – 81 (55,1%);*
- *сульфасалазин (средняя доза 28,6 [23,4; 35,7] мг/кг массы тела в сутки) – 17 (11,6%);*
- *азатиоприн (средняя доза 2,25 [1,91; 2,41] мг/кг массы тела в сутки) – 13 (8,8%);*
- *циклофосфамид в виде пульс-терапии – 4 (2,7%);*
- *циклоспорин – 2 (1,4%) чел.*

Из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств ибупрофен получали 116 (78,9%) детей, диклофенак – 25 (17,1%), мелоксикам – 6 (4,1%) чел.

Длительность базисной противовоспалительной терапии до начала исследования составила от 6 месяцев до 3 лет.

Стандартная противоревматическая терапия в максимально переносимых дозах у 56 детей не привела к снижению активности заболевания. Из дальнейшего исследования были исключены 3 ребенка из-за серьезных сопутствующих заболеваний и часто рецидивирующих инфекций. Для проведения биологической терапии тоцилизумабом были

определены 27 пациентов. Для каждого из них было получено информированное согласие от родителей. Назначение тоцилизумаба осуществлялось по решению Республиканского консилиума в соответствии с зарегистрированными показаниями: детям с массой тела (МТ) 30 кг и более – из расчета 8 мг/кг на одну инфузию, детям с МТ менее 30 кг – из расчета 12 мг/кг на одну инфузию. Кратность введения составляла для детей с полиартикулярным вариантом ЮИА – 1 раз в 4 недели, детям с системным вариантом ЮИА – 1 раз в 2 недели.

Результаты исследования, их обсуждение. В начале проведения сравнительного исследования по оценке эффективности тоцилизумаба у 53 детей с ЮИА, у которых отмечался активный суставной синдром, лабораторные показатели свидетельствовали о воспалительном процессе (повышение СОЭ, СРБ, лейкоцитоз, тромбоцитоз), наблюдалась различной степени выраженности функциональная недостаточность. Функциональный класс (ФК) II установлен у 33 (62,3%) пациентов, ФК III – у 18 (33,9%), ФК IV – у 2 (3,8%) чел. Заболевание дебютировало в разном возрасте – от 7 мес. до 16 лет.

С применением тоцилизумаба (основная группа) в ревматологическом отделении 4-й ГДКБ было пролечено 27 детей (17 девочек и 10 мальчиков). Полиартикулярный ЮИА диагностирован у 18 детей, системный – у 9. На момент включения в исследование все дети получали метотрексат в средней дозе 14,9 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю, ГК локально и/или системно, эпизодически при необходимости – НПВЛС. Высокая (III) степень активности

заболевания отмечена у 11 (61,1%) детей с полиартикулярным ЮИА и у 5 (55,6%) детей с системным ЮИА; умеренная (II) – у 7 (38,9%) детей с полиартикулярным ЮИА и у 4 (44,4%) с системным.

Группу сравнения составили 26 детей с разными вариантами ЮИА (системный – 8 чел., полиартикулярный – 18 чел.), которые получали стандартную противоревматическую терапию. Достоверных различий по полу, возрасту, длительности заболевания, частоте применения ГК, цитостатиков в обеих группах не выявлено (*табл. 1*).

Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до лечения, через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после начала терапии.

У детей с системным вариантом ЮИА в основной группе исследования общеклиническое улучшение в виде купирования лихорадки, уменьшения количества системных проявлений отмечалось после первой инфузии БТЛС в 6 (66,7%) случаях, субфебрилитет сохранялся у 3 (33,3%) чел. В дальнейшем на протяжении всего срока наблюдения подъемов температуры тела до фебрильных цифр не регистрировалось. В группе сравнения у пациентов с таким же диагнозом, несмотря на противовоспалительную терапию, температура эпизодически поднималась.

На фоне терапии тоцилизумабом отмечено быстрое снижение активности суставного синдрома. Так, через 1 мес. от начала лечения в основной группе активного артрита не наблюдалось у 9 (33,3%) детей, в группе сравнения – у 3 (11,5%) чел. Через 24 мес. зарегистрирована ремиссия суставного

Параметры		Основная группа, n=27	Группа сравнения, n=26	p values
Пол, м/ж		11/16	9/17	
Возраст, лет	Mean (SD)	8,1 (4,1)	7,6 (3,9)	0,382353
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	6,5 (5; 12)	6,5 (5; 10)	
Возраст дебюта заболевания, лет	Mean 3(SD)	5,7 (4,16)	5,5 (4,07)	0,295927
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	5 (2; 9)	4,5 (2; 8)	
Длительность заболевания на момент начала наблюдения, мес.	Mean (SD)	30,4 (27,8)	27,2 (17,3)	0,575487
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	25 (10; 49)	25,5 (12; 36)	
Длительность заболевания на момент начала терапии тоцилизумабом, мес.	Mean (SD)	37,4 (27,9)	34,1 (17,2)	0,872118
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	31 (17; 54)	32 (18; 42)	
Индекс активности болезни JADAS, баллов	Mean (SD)	6,86 (2,65)	6,9 (2,73)	0,125106
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	7 (4,3; 9,1)	7,2 (4,2; 9,3)	
Глобальная оценка врачом активности болезни по ВАШ, мм	Mean (SD)	65,3 (6,2)	64,1 (7,3)	0,215726
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	63 (52; 89)	62 (58; 82)	
Глобальная оценка родителями состояния здоровья ребенка по ВАШ, мм	Mean (SD)	68,2 (6,9)	64,1 (8,1)	0,789214
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	69 (58; 96)	67 (61; 92)	
Среднее число активных суставов	Mean (SD)	10 (7)	11 (8)	0,348712
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	9 (6; 21)	9 (5; 22)	
Оценка физической активности по CHAQ, баллов	Mean (SD)	1,8 (0,9)	1,7 (0,8)	0,575487
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	1,6 (1,2; 2,8)	1,6 (1,1; 2,9)	
СОЭ, мм/ч	Mean (SD)	42,1 (18,1)	42,6 (18,2)	0,319485
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	36 (32; 56)	38 (34; 56)	
СРБ, мг/л	Mean (SD)	60,9 (37,8)	57,4 (36,9)	0,321458
	Median (LQ ₂₅ ;HQ ₇₅)	49 (28; 96)	47,5 (28; 85)	

Таблица 1. Характеристика детей основной группы и группы сравнения

синдрома у всех 27 пациентов (100%), получающих инфузии БТЛС, и у 18 (69,2%) чел. со стандартным лечением (*табл. 2*).

При длительном наблюдении в основной группе отмечена положительная динамика функционального статуса. В начале исследования показатели были одинаковыми. Через 24 мес. ФК I установлен у 20 (72,2%) детей основной группы и у 7 (26,9%) в группе сравнения, ФК II – у 7 (25,9%) и 13 (50%) соответственно, ФК III отмечен только у 6 чел. (23,1%), получавших традиционную терапию (см. *табл. 2*).

Наряду с клиническим улучшением при терапии тоцилизумабом наблюдалась значительная

положительная динамика лабораторных показателей: СРБ, СОЭ, количества гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Уровень СРБ у детей основной группы с 47 (19; 98) мг/л после первых инфузий тоцилизумаба снизился к 1 мес. лечения до 21 (13; 37) мг/л (несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным – $p < 0,05$), а к 6 мес. лечения нормализовался. Через 6 мес. традиционной противовоспалительной терапии уровень СРБ нормализовался только у 3 (11,5%) пациентов, через 12 мес. – у 5 (19,2%), через 24 мес. – у 12 (46,2%) (см. *табл. 2*).

СОЭ в основной группе через 1 мес. терапии тоцилизумабом

Показатель	Группа	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес.
Число активных суставов Median (LQ25; HQ75)	основная	9 (6; 21)	6 (2; 13)	3 (1; 9)*	1 (0; 3)**	0
	сравнения	9 (5; 22)	9 (4; 21)	8 (4; 18)	7 (3; 15)	5 (3; 8)
Длительность утренней скованности, мин. Median (LQ25; HQ75)	основная	50 (35; 90)	35 (20; 65)	20 (10; 45)	10 (0; 25)*	0 (0; 15)
	сравнения	55 (30; 95)	55 (30; 90)	45 (25; 75)	40 (30; 60)	35 (20; 55)
Функциональный класс, n (%):	I	–	3 (11,1%)	8 (29,6%)	12 (44,4%)	20 (72,2%)
	II	17 (62,9%)	16 (59,3%)	15 (55,6%)	15 (55,6%)	7 (25,9%)
	III	9 (33,3%)	7 (25,9%)	4 (14,8%)	–	–
	IV	1 (3,7%)	1 (3,7%)	–	–	–
	I	–	–	–	4 (15,4%)	7 (26,9%)
	II	16 (61,5%)	17 (65,4%)	18 (69,2%)	15 (57,7%)	13 (50%)
	III	9 (34,6%)	8 (30,8%)	8 (30,8%)	7 (26,9%)	6 (23,1%)
	IV	1 (3,8%)	1 (3,8%)	–	–	–
СРБ, мг/л	основная	49 (28; 96)	5 (1; 18)	2 (1; 5)*	1 (0; 2)**	0 (0; 1)
	сравнения	48 (28; 85)	40 (20; 67)	32 (14; 56)	13 (8; 36)	8,5 (4; 24)
СОЭ, мм/ч	основная	36 (32; 56)	15 (12; 20)	10 (8; 11)*	8 (7; 10)**	7 (5; 8)
	сравнения	38 (34; 56)	32 (26; 42)	29 (20; 36)	24 (16; 28)	19 (12; 22)
Лейкоциты	основная	21,8 (19,9; 23,7)	11,5 (9,7; 12,9)	6,2* (5,4; 7,2)	5,6** (5,1; 6,3)	5,1*** (4,7; 5,4)
	группа	21,9 (20,1; 23,9)	17,8 (16,4; 19,7)	13,2 (11,2; 15,1)	10,7 (10,5; 11,3)	10,5 (9,6; 10,9)
Тромбоциты	основная	520 (495; 618)	362 (299; 465)	295* (249; 310)	222* (197; 246)	200** (195; 205)
	сравнения	533 (495; 623)	491 (426; 548)	400 (368; 425)	345 (315; 385)	295 (265; 322)
Гемоглобин	основная	100 (95; 112)	120 (115; 126)	130* (126; 135)	134* (130; 138)	135** (135; 140)
	сравнения	103 (96; 113)	105 (98; 115)	110 (104; 116)	115 (110; 120)	120 (116; 126)

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮИА у обследованных детей. Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

нормализовалась у 18 (66,7%) детей, через 6 мес. – у всех. В группе сравнения этот показатель достиг нормальных значений к 6 мес. терапии лишь у 5 (19,2%) пациентов, через 12 мес. – у 8 (30,7%), через 24 мес. – у 14 (53,8%).

Следует отметить, что лабораторные показатели активности ЮИА при терапии тоцилизумабом достигали нормы быстрее, чем клинические параметры (число активных суставов, функциональная способность суставов).

По критериям ACRpedi, 30%, 50%, 70% и 90%-ное улучшение через 6 мес. после начала биологической терапии отмечено соответственно у 88,9%, 85,1%, 70,3%

и 37,1% пациентов; через 12 мес. – у 100%, 100%, 85,1% и 51,8% чел. (стадия неактивной болезни зафиксирована у 7 (25,9%) детей); через 24 мес. – у 100%, 100%, 92,6% и 88,9% пациентов.

Достижение неактивного состояния болезни с применением терапии тоцилизумабом позволило значительно снизить дозу ГК у 4 (14,8%) детей и постепенно отменить ГК у 23 (85,2%) пациентов, после чего у этих детей возобновился линейный рост. За весь период наблюдения ни одному ребенку не назначали ГК *de novo*, внутрисуставные инъекции не проводились. Также полностью были отменены НПВЛС.

В группе сравнения, несмотря на проводимую терапию цитостатическими иммунодепрессантами, ни в одном случае не удалось отменить ГК, дети по-прежнему нуждались в НПВЛС.

Безопасность лечения тоцилизумабом оценивалась постоянно. Инфузионных реакций не было зарегистрировано ни в одном случае. Отклонения лабораторных показателей установлены у 10 детей (37,1%). Чаще всего отмечалась нейтропения средней степени тяжести – у 8 (29,6%) чел. Данное осложнение достаточно специфичное для тоцилизумаба, поскольку ИЛ-6 участвует в процессах гранулоцитопоза и, следовательно, его

блокада может вызвать развитие нейтропении [19]. Учитывая данный факт, можно расценивать выраженность нейтропении как маркер биологической чувствительности к проводимой терапии. Все случаи нейтропении у наших пациентов не сопровождались развитием инфекционных осложнений и не требовали применения стимуляторов лейкопоза.

Повышение уровней аминоксидотрансфераз (до трех норм) отмечалось у 5 (18,5%) детей, гипербилирубинемия – у 3 (11,1%), метаболические нарушения в виде дислипидемии и гипертриглицеридемии – у 4 (14,8%). Острые респираторные инфекции носили сезонный характер, их частота не превышала среднестатистических показателей, они наблюдались у 14 (51,8%) пациентов. Обострение *Herpes simplex* зарегистрировано у 3 (11,1%) чел. Туберкулеза, микобактериоза или тубинфицирования у детей, получавших тоцилизумаб, не выявлено. Случаев отмены тоцилизумаба из-за развития серьезных нежелательных реакций не было.

Тоцилизумаб позволил быстро достичь снижения активности заболевания у большинства (88,9%) пациентов, что проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике лабораторных и клинических показателей, отражающих активность воспалительного процесса. Эффективность тоцилизумаба была связана с длительностью его применения – с увеличением времени лечения увеличивалось количество пациентов с хорошим ответом на БТЛС. Через 24 мес. терапии в связи со стойкой ремиссией заболевания 5 (18,5%) детям удалось отменить тоцилизумаб. Из-за его недостаточной

эффективности 3 (11,1%) пациента были переключены на другое иммунобиологическое лекарственное средство. Полученные нами результаты согласуются с данными доступной сейчас литературы. Однако следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений, обусловленных малой численностью выборки, разнородностью по возрастному составу, подтипу ЮИА и характеру сопутствующей терапии, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на разработку тактики назначения и переключения биологической терапии детей с разными подтипами ЮИА.

Таким образом, нами установлена высокая эффективность и безопасность терапии биотехнологическим лекарственным средством тоцилизумабом системных и полиартикулярных форм ювенильного идиопатического артрита у детей, резистентных к стандартным схемам лечения. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, восстановление функциональной способности суставов у большинства пациентов свидетельствуют о целесообразности назначения тоцилизумаба на ранних стадиях ЮИА в случае неэффективности или непереносимости базисных противоревматических лекарственных средств. ■

■ **Summary.** The results of a comparative study of the efficacy and safety of the biotechnological drug (BTLS) «Tocilizumab» in the treatment of juvenile idiopathic arthritis in children resistant to traditional antirheumatic therapy are presented. With the use of tocilizumab, 27 people were treated, aged 4 to 17 years. The comparison group consisted of 26 children of similar age and sex who received standard antirheumatic therapy. The effectiveness of BTLS correlated with the duration of its use. After 24 months of therapy, 5 (18.5%) patients were able to cancel the drug due to the persistent remission of the disease, 19 (70.4%) children continued to receive tocilizumab infusions due to a short remission, 3 (11.1%) patients were switched on another BTLS. Tocilizumab rapidly reduced the inflammatory activity of the disease, increased the functional activity of the patients, and was well tolerated.

■ **Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, children, tocilizumab.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2019-2-76-81>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Детская кардиология и ревматология: практ. рук. / под общ. ред. Л. М. Беляевой. – М., 2011.
2. Prakken B. Juvenile idiopathic arthritis / B. Prakken, S. Albani, A. Martini // The Lancet. 2011. Vol. 377, N9783. P. 2138–2149.
3. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany national rheumatologic database / K. Minden, M. Niewert, J. Listing, A. Zink // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29, N3. P. 622–628.
4. Long Term Outcome in Patients with juvenile idiopathic arthritis / K. Minden, M. Niewert, J. Listing et al. // Arthr. Rheum. 2002. Vol. 46, N9. P. 2392–2401.
5. Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis / A. Ravelli, A. Martini // The Lancet. 2007. Vol. 369. P. 767–778.
6. Eisenstein E. M. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis / E. M. Eisenstein, Y. Berkun // J. Autoimmun. 2014. Vol. 48/49. P. 31–33.
7. Беляева Л. М., Чижевская И. Д. Болезни суставов у детей: учеб.-метод. пособие. – Минск, 2015.
8. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. – М., 2011.
9. Алексеева Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е. И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. №1. С. 78–94.
10. Кузьмина Н. Н. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов / Н. Н. Кузьмина, И. П. Никишина, С. О. Салугина // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, №7. С. 419–424.

Полный список литературы размещен на сайте innosfera.by/content_2019_02

Статья поступила в редакцию 20.11.2018 г.