

# Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов

Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:**  
Мария Игоревна Каледа;  
kaleda-mi@yandex.ru

**Contact:**  
Maria Kaleda;  
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 22.01.15

Представлено клиническое наблюдение применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациента с рефрактерным системным ювенильным артритом, особенности терапевтического ответа в реальной клинической практике, рассмотрены аспекты индивидуальной безопасности ТЦЗ при развитии синдрома активации макрофагов и проведения сопутствующей терапии.

**Ключевые слова:** системный ювенильный артрит; тоцилизумаб; синдром активации макрофагов; безопасность. **Для ссылки:** Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р. Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):446–451.

## A CASE REPORT OF THE USE TOCILIZUMAB IN REFRACTORY SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS WITH PULMONARY INVOLVEMENT AND MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R.

The paper describes a patient with refractory systemic juvenile arthritis treated with tocilizumab (TCZ). Specific features of therapeutic response in real clinical practice, aspects of individual TCZ safety in the development of macrophage activation syndrome and concurrent therapy are discussed.

**Key words:** systemic juvenile arthritis; tocilizumab; macrophage activation syndrome; safety.

**For reference:** Kaleda MI, Nikishina IP, Rodionovskaya SR. A case report of the use of tocilizumab in refractory systemic juvenile arthritis with pulmonary involvement and macrophage activation syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):446–451 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-446-451>

Проблема поиска эффективной терапии системного варианта ювенильного артрита (сЮА) на протяжении длительного времени остается одной из приоритетных задач медицины, сложность решения которой обусловлена широким кругом объективных причин. Заболевание неравномерно распространено в разных этнических группах и занимает от 10 до 54% в структуре ювенильного идиопатического артрита в различных регионах планеты [1–3], накладывая существенный отпечаток на индивидуальный опыт педиатров-ревматологов разных стран, что в клинической практике отражается и в различных подходах к ранней диагностике и лечению. Принято считать, что заболеваемость сЮА не имеет существенных различий по полу и возрасту [4]. Однако специалисты тех стран, где распространенность сЮА особенно велика, включая Российскую Федерацию и пространство бывшего СССР, считают, что в большинстве случаев оно возникает у детей до 5 лет, а пик заболеваемости приходится на двухлетний возраст [5, 6], хотя возможен дебют и в более старшем возрасте. Особенности детского организма в этих возрастных группах также оказываются важным фактором, влияющим на успех ранней диагностики и ведения таких пациентов. Кроме того, по своему течению сЮА является очень гетерогенным заболеванием, которое, по данным различных источ-

ников литературы, в 11–42% случаев может протекать моноциклически и заканчиваться выздоровлением, в 7–34% имеет полициклическое, а в 30% – хроническое, непрерывно рецидивирующее течение [7–10]. Как правило, только пациенты с непрерывно рецидивирующим течением оказываются в поле зрения ревматологов. Сходство в дебюте клинической симптоматики сЮА с целым рядом заболеваний (гематоонкологической патологией, инфекционными заболеваниями и т. д.) объясняет нелегкий путь к диагнозу, что влияет на сроки назначения терапии и, соответственно, на терапевтическую эффективность, возможность предотвращения ряда жизнеугрожающих состояний, на первом месте среди которых стоит синдром активации макрофагов (САМ) [11–13]. Общая смертность при сЮА составляет 2–4%, что соответствует почти 2/3 всех случаев смерти среди детей с артритом [14], в 25% случаев развивается тяжелый деструктивный артрит [1, 15], у 20% больных сЮА к периоду достижения взрослого возраста развивается амилоидоз [7, 15, 16].

Несмотря на то что впервые заболевание, известное в настоящее время как сЮА, было описано Джоржем Стиллом в 1897 г. [15], только спустя полвека врачи получили возможность бороться с этим недугом с помощью глюкокортикоидов (ГК), а позднее, в самом конце XX в., в арсенале появились раз-

личные базисные противовоспалительные препараты. Однако лечение сЮА ГК и иммунодепрессантами далеко не всегда эффективно контролирует активность заболевания, не предотвращает инвалидизацию больных, а при длительном применении ГК ведет к развитию необратимых неблагоприятных реакций [5, 7].

Достижения медицинской науки последнего десятилетия XX в. принесли бесспорные доказательства ведущей роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в иммунопатогенезе сЮА. ИЛ6 индуцирует большинство клинических проявлений сЮА, определяющих прогноз болезни. С его гиперпродукцией связано развитие лихорадки, тромбоцитоза, выработка острофазовых белков (С-реактивного белка – СРБ – и амилоида, гаптоглобина, фибриногена) гепатоцитами, ингибирование синтеза альбумина и трансферрина. ИЛ6 стимулирует секрецию гептидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике, ингибирует выход железа из макрофагов, вызывая его дефицит при эритропоэзе и развитие анемии. Повышение концентрации ИЛ6 способствует снижению выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к хронической усталости, сонливости, депрессии, когнитивным нарушениям и задержке роста у детей с сЮА. Развитие амилоидоза при этом заболевании также ассоциируется с активностью данного цитокина. Ключевая роль ИЛ6 в патогенезе сЮА подтверждается и результатами ряда клинических исследований эффективности и безопасности моноклональных антител к ИЛ6 (препарата тоцилизумаб – ТЦЗ) у пациентов детского возраста с сЮА [17–21].

К настоящему времени сотрудниками детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен 5-летний опыт применения ТЦЗ при сЮА более чем у 50 пациентов, свидетельствующий о высокой эффективности препарата. Вместе с тем индивидуальные особенности ответа на терапию ТЦЗ, тактика его применения у пациентов с САМ, осложнившимся течением сЮА, неоднозначны и требуют дальнейшего изучения и осмысления. Представляем клиническое наблюдение пациента с тяжелым течением сЮА, демонстрирующее особенности применения ТЦЗ в реальной клинической практике.

**Больной С., 2007 года рождения.** Ранний анамнез без особенностей. Психомоторное развитие по возрасту. Привит до настоящего заболевания по календарю. Аллергологический анамнез неотягощен. Наследственность: у матери холдовая крапивница.

Дебют заболевания в сентябре 2009 г. в хронологической связи с вакцинацией (АКДС+корь), когда появились эритематозная сыпь, фебрильная лихорадка, полиартралгии, увеличение лимфатических узлов, эпизодическая утренняя скованность, нарушение походки. По данным лабораторного обследования гемоглобин (Hb) 69 г/л, лейкоциты  $20 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 36 мм/ч, СРБ 3+. Госпитализирован в стационар по месту жительства с предполагаемым диагнозом: системный васкулит, болезнь Кавасаки. Получал аспирин, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), антибиотики с положительным эффектом в течение 2 мес.

В октябре 2010 г. – возобновление фебрильной лихорадки, сыпи, боли в горле, через 2 нед – нестойкий артрит лучезапястных и голеностопных суставов. При обследовании в стационаре по месту жительства: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, миоперикардит, плеврит, альвеолит, анемия, лейкоцитоз, СОЭ 65 мм/ч. Диагноз: аллергосенсис Висслера–Фанкони. С 05.11.10 начата терапия ГК *per os* в дозе

1,5 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон и внутривенно (пульс-терапия метипредом 250 мг трижды), инфузии ВВИГ, переливание эритроцитарной массы, с 25.11.10 назначен метотрексат (МТ) 12,5 мг/м<sup>2</sup> (8 мг) в неделю. Состояние с незначительной положительной динамикой. С учетом торпидности к проводимой терапии возобновлен дифференциально-диагностический поиск с исключением гематоонкологической патологии, в связи с чем МТ отменен, снижена доза ГК до полной отмены к январю 2011 г. (получал только нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП).

С января 2011 г. отмечено быстрое формирование стойкого субтотального полиартрита, в том числе с вовлечением шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, развитием перикардита, плеврита, падением уровня Hb до 55 г/л. После проведения стерильной пункции и исключения гематоонкологической патологии подтвержден диагноз: сЮА. Назначены МТ 18 мг/м<sup>2</sup>, циклоспорин А 3,5 мг/кг/сут, метипред 12 мг/сут (1,0 мг/кг в пересчете на преднизолон), проводилась пульс-терапия метипредом 20 мг/кг на инфузию трижды. Состояние оставалось нестабильным, продолжал лихорадить, сохранялись полиартрит, лимфаденопатия. Для верификации диагноза и определения тактики дальнейшего лечения направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где впервые находилась с 03.10.11 по 02.11.11. На момент госпитализации состояние мальчика расценивалось как тяжелое, имелись общая гиперестезия, плаксивость, боль практически во всех суставах, боль в горле. Обращали на себя внимание дефицит массы тела (-28%), мышечная атрофия, гипотензия, фебрильная лихорадка до 39 °С. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, сухие, бледно-розовая полиморфная сыпь на туловище и бедрах, распространенный гипертрихоз. Выраженная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Одышка, дыхание стридорозное. Частота дыханий 36 в минуту. Перкуторно притупление в нижних отделах легких. При аускультации ослабление дыхания в нижних отделах легких, шум трения плевры практически над всей поверхностью, шум трения перикарда. Число активных суставов (ЧАС) – 20, кисты в подколенных областях, на тыльной и ладонной поверхностях лучезапястных суставов, с переходом на нижнюю треть предплечья, самостоятельно практически не передвигался. По данным обследования в стационаре высокая лабораторная активность (Hb 76 г/л, лейкоциты  $21,3 \cdot 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом, тромбоциты  $634 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 44 мм/ч, ферритин 2534 мкг/л, СРБ 162 мг/л), при инструментальном обследовании подтверждены альвеолит, плеврит, перикардит. В первые дни госпитализации отмечались подъемы температуры до фебрильных значений, преимущественно во второй половине дня, купировавшиеся внутримышечным введением НПВП; выраженная скованность на протяжении дня; обильная распространенная полиморфная сыпь, частые ночные пробуждения из-за болей в суставах; постоянная одышка до 32–36 в минуту. Принимая во внимание фенотипические особенности, наследственность, выполнено генетическое обследование: полный анализ 11-го экзона гена мевалонаткиназы (МК) – мутаций не обнаружено, частичный анализ гена NLRP3 (CIAS 1) (136–718-й кодоны) – патогенных мутаций не выявлено; обнаружен полиморфный вариант rs3806268 в гомозиготном состоянии. По результатам обследования с учетом тяжелого течения заболевания с развитием полисерозитов, нарастания инвалидизации, рефрактерности к проводимой ранее терапии на консилиуме было принято решение о назначении ТЦЗ по 10 мг/кг каждые 2 нед, получено разрешение локального этического комитета, письменное информированное согласие родителей.

После первой инфузии ТЦЗ (140 мг) эпизодов повышения температуры не было, значительно уменьшилась сыпь, скованность, к 3-му дню перестал выслушиваться шум трения плевры, улучшилось дыхание, сократились размеры печени и селезенки, уменьшился экссудативный компонент в суставах. С 10-го дня после инфузии усилились артралгии, скованность, припухлость суставов, сыпь. Через сутки после второй инфузии ТЦЗ (160 мг) значительно уменьшились экссудативные изменения суставов, сыпь. За период госпитализации отмечена существенная положительная динамика изменений со стороны сердца и легких (рис. 1), а также лабораторных показателей: уровень СРБ снизился с 162 до 3,4 мг/л, нормализовалась СОЭ, повысилось содержание Нв, снизился уровень ферритина. В дальнейшем проводились регулярные инфузии с интервалом в 2 нед в областной больнице по месту жительства без неблагоприятных реакций (НР) с отчетливой положительной динамикой (табл. 1).

Повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой через 3 мес, в феврале 2012 г. ЧАС – 5, лабораторной активности не выявлено. Проводимая терапия продолжена, уменьшена доза метипреда с 6 до 5 мг в сутки, получал регулярные инфузии ТЦЗ по 160 мг каждые 2 нед. В начале апреля 2012 г. перенес носоглоточную инфекцию (получал флемоксин), что спровоцировало обострение заболевания: возобновилась сыпь, ухудшился суставной статус, усилилась утренняя скованность вплоть до отказа от ходьбы в первую половину дня.

При очередной госпитализации с 22.05.12 отмечалось наличие активного суставного синдрома (ЧАС – 21) с формированием напряженных кист в области лучезапястных и голеностопных суставов с признаками сдавления сосудисто-нервного пучка кистой в области левой кисти; висцериты отсутствовали, имелись умеренная лимфаденопатия, гепатомегалия. Принято решение о продолжении терапии ТЦЗ с увеличением дозы на инфузию до 12 мг/кг. Индивидуальными особенностями ответа на проводимую терапию в данном случае являлись: обильная сыпь, сильная скованность в суста-

вах в течение 1–2 дней перед инфузией с парадоксальным повышением активности экссудативного полиартрита с выраженным болевым синдромом и напряженными межмышечными кистами после инфузии при положительной динамике лабораторных показателей, в том числе снижении уровня ферритина. На 2–3-и сутки после проведения инфузии 21.06.12 отмечались эпизоды приступообразных болей в животе без какой-либо локальной абдоминальной симптоматики при физикальном осмотре, что в совокупности с особенностями реакции на проводимую терапию рассматривалось как проявление надпочечниковой недостаточности у пациента с ярко выраженной зависимостью от ГК. В период госпитализации, с учетом тяжести состояния, принято решение о необходимости увеличения дозы метипреда до 8 мг/сут, имевшиеся у больного напряженные кисты пунктировались с введением ГК (рис. 2). После выписки из стационара продолжена рекомендованная терапия в полном объеме с сохранением интервала между инфузиями ТЦЗ 2 нед.

При дальнейшем наблюдении с повторными госпитализациями 25.09.12–16.10.12 и 08.04.13–27.04.13 на фоне продолжения терапии отмечена значимая положительная динамика клинического и лабораторного статуса, позволяющая оценить ответ на терапию по критериям ACRpredi как 30; 70; 50; 70; 50 и 70% через 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 мес. Однако периодически рецидивировали межмышечные кисты, что требовало выполнения локальных инъекций ГК, отмечалось прогрессирующее нарастание функциональных нарушений и рентгенологических изменений со стороны тазобедренных суставов (рис. 3).

В июне 2013 г., несмотря на регулярный график введения ТЦЗ по месту жительства, у ребенка развилось обострение: сыпь в течение суток, боли в тазобедренных суставах, лимфаденопатия. Состояние купировалось без дополнительной коррекции терапии, однако с 29.08.13 отмечено увеличение размеров межмышечных кист и развитие выраженного синовита левого голеностопного сустава, потребовавшего локальной инъекции дипроспана.

При госпитализации в октябре–ноябре 2013 г. на 5-й день после плановой инфузии ТЦЗ усилились артралгии, деформация левого голеностопного сустава, увеличились межмышечные кисты с признаками вторичного туннельного синдрома. 29.10.13 выполнена пункция левого голеностопного сустава, введено 1,0 мл дипроспана. 30.10.13 утром появилась эритематозная сыпь, сопровождающаяся зудом кожи, отдельные элементы крапивницы на гиперемизированном фоне, в течение дня сыпь приобрела характер распространенной, сливной, ярко-малинового цвета

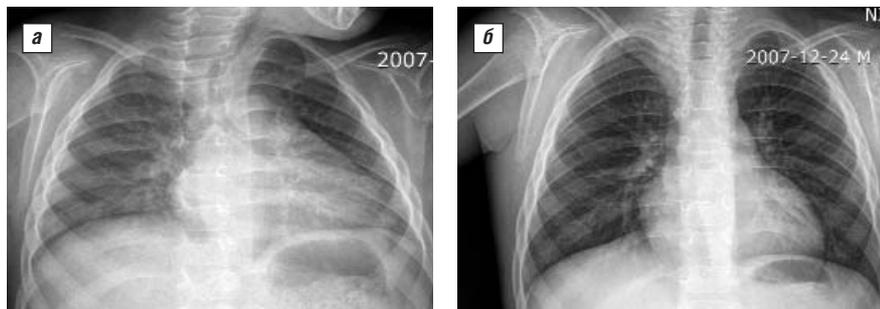


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки больного С. а – признаки перикардита, плеврита, альвеолита до начала терапии ТЦЗ; б – положительная динамика при контрольном обследовании через 3 мес после начала терапии

Таблица 1 Динамика лабораторных показателей на фоне терапии ТЦЗ

Показатели	До ТЦЗ	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес
Лейкоциты, •10 <sup>9</sup> /л	21,3	15,5	6,8	12,0	7,4	8,2	12,1	9,1
Нв, г/л	76	117	115	136	122	121	127	134
Тромбоциты, •10 <sup>9</sup> /л	634	273	176	285	226	212	184	212
СОЭ, мм/ч	44	9	4	10	2	3	3	3
Ферритин, мкг/л	2534	131,2	133	–	62,7	75,2	207	20
СРБ, мг/л	162	0,15	1,0	0	0,15	0,15	0	0,15

(рис. 4), увеличились размеры лимфатических узлов, печени (+1,0 см), селезенки (пальпировался край). В анализах крови – тромбоцитопения, фибриноген на нижней границе нормы, снижено количество клеток – естественных киллеров. По совокупности критериев состояние расценено как САМ, вторичный. Проводилась инфузионная терапия (ВВИГ суммарно 15,0 г, метипред 500 мг трижды), увеличена доза ГК внутрь до 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон. Состояние с положительной динамикой в течение 2–3 сут. В дальнейшем состояние стабильное, лимфаденопатии нет, нормализовались размеры печени и селезенки, значительно уменьшились воспалительные изменения суставов: на момент выписки отмечались теносиновит в области левого лучезапястного сустава, сглаженность контуров запястий с ограничением движений без болевого компонента, увеличение объема движений в тазобедренных суставах. Повторных эпизодов высыпаний не было. Лихорадки за период госпитализации не зафиксировано.

В марте 2014 г. состояние оставалось стабильным, без признаков активности заболевания, за исключением минимальных проявлений синовиальных кист в области левого лучезапястного сустава и в подколенных областях без нарушения функции этих суставов, однако увеличилась функциональная недостаточность за счет ограничения движений в плечевых и тазобедренных суставах. Продолжена терапия ГК перорально в дозе 0,5 мг/кг в пересчете на преднизолон, МТ 10 мг/нед, фолиевой кислотой 1 мг 6 дней в неделю, проводились инфузии ТЦЗ каждые 2 нед по 160 мг (10 мг/кг).

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует исключительную сложность для курации одного из самых тяжелых ревматических заболеваний детского возраста – сЮА. Детальное описание динамики клинических проявлений на фоне длительного (в течение 2,5 года) непрерывного лечения ТЦЗ на первый взгляд не вполне согласуется с оптимистичными данными рандомизированных клинических исследований ТЦЗ, однако дает важную информацию для практикующих специалистов по целому ряду позиций. Мальчик заболел в очень раннем возрасте – 1 год 8 мес, – что само по себе нередко затрудняет правильную интерпретацию клинических симптомов. Имевший место на тот момент симптомокомплекс, включавший фебрильную лихорадку более 1 нед, характерную сыпь, артралгии, лейкоцитоз, лимфаденопатию, позволял заподозрить дебют сЮА, несмотря на отсутствие суставного синдрома, являющегося обязательным для постановки диагноза по критериям Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR). Проблема верификации диагноза у подобных пациентов в последнее время широко обсуждается в литературе. Патогенетическое то-

ждество понятий «сЮА» и «болезнь Стилла» дает ряду авторов основание предлагать приоритетное применение критериев Ямагучи, используемых для диагностики болезни Стилла у взрослых (табл. 2) и обладающих большей чувствительностью и специфичностью [22], позволяющих диагностировать сЮА на так называемой «предартритной» стадии заболевания, что способствовало бы более раннему попаданию этих пациентов в поле зрения педиатров-ревматологов. В данном случае у пациента имелись 4 больших и 2 малых критерия Ямагучи, что позволяет диагностировать сЮА на ранней стадии при условии исключения иных заболеваний. Отдельно следует обратить внимание на необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска до назначения ГК и иммунодепрессантов, что обусловлено, во-первых, невозможностью идентификации гематоонкологической патологии на фоне терапии ГК, во-вторых, формированием торпидности к терапии как у пациентов с онкологическими заболеваниями после неоправданного применения ГК, так и у пациентов с сЮА. В данном случае состояние мальчика ухудшилось в хронологической связи с отме-

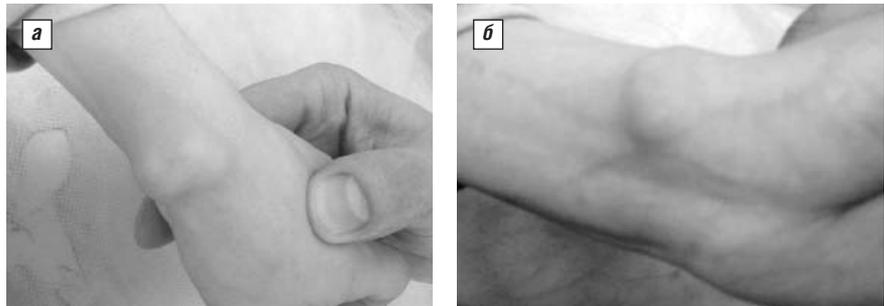


Рис. 2. Синовиальные кисты (а, б)



Рис. 3. Рентгенограммы таза больного С. а – двусторонний коксит с начальными признаками деструкции головок (октябрь 2012 г.); б – прогрессирование деструкции головок бедренных костей, больше выраженное справа (октябрь 2013 г.)

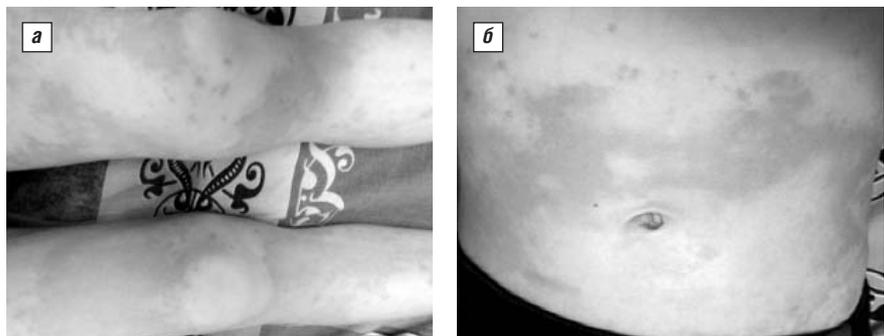


Рис. 4. Высыпания на коже в рамках развития вторичного синдрома активации макрофагов (а, б)

ной терапии и проявилось рецидивом полисерозита, развитием субтотального полиартрита с вовлечением шейного отдела позвоночника и тазобедренных суставов. Таким образом, у пациента отмечались неблагоприятные факторы прогноза: персистирующая лихорадка, быстрое формирование стероидозависимости и стероидорезистентности, тромбоцитоз, раннее формирование полиартрита, вовлечение тазобедренных суставов.

Судя по данным литературы, сЮА соответствует довольно определенный спектр цитокинов, который хорошо коррелирует с ответом на индивидуальную антицитокиновую терапию. Согласно мнению ряда авторов [23], в ситуации, когда имеются и системные проявления заболевания, и полиартрит, ведущую роль в патогенезе заболевания играет ИЛ6. Таким образом, принимая во внимание имевшийся симптомокомплекс, у данного пациента оправданным было назначение ингибитора ИЛ6 – ТЦЗ. Уже после первого введения препарата купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, по данным эхокардиографии отмечена положительная динамика признаков перикардита и плеврита, значительно снизилась лабораторная активность заболевания (см. табл. 1). К 3-му месяцу терапии у пациента был зарегистрирован ответ в интервале 50–70% по педиатрическим критериям ACR [24], что позволило начать снижение дозы пероральных ГК. Однако после перенесенной интеркуррентной носоглоточной инфекции позитивная динамика была частично утрачена, развилось обострение заболевания (сыпь, полиартрит) без выраженных сдвигов лабораторных показателей и с не вполне типичными проявлениями сЮА в виде ярко выраженной склонности к формированию межмышечных синовиальных кист. Учитывая интенсивность болевого синдрома, угрозу разрыва кисты, признаки сдавления сосудисто-нервного пучка в области кисти, выполнена пункция синовиальной кисты с эвакуацией содержимого и введением ГК. Дополнительным обоснованием для пункции являлось наличие данных литературы [25] о том, что локальное скопление синовиальной жидкости, так называемого «псевдосептического» характера, с высоким цитозом, является фактором, поддерживающим общевоспалительный ответ. Наличие клинических симптомов надпочечниковой недостаточности на тот момент послужило показанием для увеличения дозы пероральных ГК до 0,6 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон.

Прослеживаемая в данном клиническом наблюдении определенная резистентность к ТЦЗ не является типичной и, по нашему опыту, наблюдается только у единичных больных с наиболее тяжелым течением заболевания. Трудно сказать, связана ли недостаточная эффективность ТЦЗ с его применением в несколько сниженной дозе (10 мг/кг вместо 12 мг/кг), что было обусловлено парадоксальной реакцией на дважды предпринятую попытку введения его в дозе 12 мг/кг. Возможно, такая реакция была своеобразным явлением «синдрома рикошета» у пациента с исходно крайне тяжелым вариантом течения сЮА и могла бы быть постепенно преодолена, если бы не проблемы организационного характера, связанные с отдаленностью места жительства, находящегося в 300 км бездорожного пространства от областного центра, расположенного в 6000 км от Москвы.

Осенью 2013 г., на 25-м месяце терапии, у пациента развился симптомокомплекс, включавший яркую сливную зудящую сыпь, быстрое нарастание размеров печени и селезенки, снижение уровня тромбоцитов до  $146 \cdot 10^9/\text{л}$ , НЬ до 106 г/л, гипофибриногемия 1,8 г/л (норма 2,0–4,0 г/л). Этот симптомокомплекс соответствует диагностическим критериям САМ, разработанным на основании многоступенчатой процедуры достижения международного консенсуса А. Ravelli и соавт. [26]. В пользу САМ также свидетельствует выявленный низкий уровень клеток – естественных киллеров (3% при норме 4–26%). Проведенная на ранних сроках терапия, включавшая ГК внутривенно, ВВИГ и увеличение дозы перорально принимаемых ГК, позволила купировать клиническую симптоматику в течение 3 дней. Отсутствие значимого повышения уровня ферритина можно объяснить модифицирующим влиянием терапии ТЦЗ, что описано в литературе [27]. В Международном рандомизированном клиническом исследовании ТЦЗ при сЮА (TENDER) также наблюдалось три случая САМ, один из которых, по мнению исследователей, мог быть связан с применением ТЦЗ [21]. У двух других пациентов, напротив, развитие САМ могли спровоцировать отмена ТЦЗ и неполная введенная доза. В нашем наблюдении предполагаемая связь с инфузией ТЦЗ представляется маловероятной, после купирования симптомов САМ терапия ТЦЗ была продолжена с хорошей переносимостью.

С момента назначения терапии у мальчика не рецидивировали лихорадка и полисерозиты, высыпания на коже носили эпизодический характер, значительно снизилась активность суставного синдрома (ЧАС – 3 при исходном 20), отсутствовала лабораторная активность, существенно улучшилось качество жизни. Однако терапия ТЦЗ не позволила предотвратить деструкцию тазобедренных суставов, что согласуется и с данными литературы о прогрессировании изменений в тазобедренных суставах на фоне такого лечения [28]. За период наблюдения (36 мес) зарегистрировано несколько НР (дважды – носоглоточная инфекция, пульпит на фоне множественного кариеса), одна серьезная НР (САМ). Все НР разрешились при назначении соответствующего лечения в короткие сроки и не препятствовали продолжению терапии. Парциальный ответ на терапию ТЦЗ со стойким купированием лихорадки, лабораторной активности, достоверным улучшением общего функционального статуса, но сохранением стероидозависимости, склонностью к формированию межмышечных синовиальных кист при сохранной функции сопряженных суставов, отсутствие положительной динамики темпов линейного роста, а также ряд других особенностей течения болезни, включая повторные эпизоды альвеолита с симптомами дыхательной недос-

Таблица 2 Диагностические критерии

Критерии ILAR для сЮА	Критерии Ямагучи для болезни Стилла
Артрит в сочетании или с предшествующей фебрильной лихорадкой продолжительностью не менее 2 нед в сочетании с одним или более из следующих признаков:	<b>БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ:</b> 1. Фебрильная лихорадка в течение как минимум недели 2. Артралгии продолжительностью 2 нед и более 3. Типичная сыпь 4. Нейтрофильный лейкоцитоз
1) нефиксированная эритематозная сыпь	<b>МАЛЫЕ КРИТЕРИИ:</b> 1. Боль в горле
2) генерализованная лимфаденопатия	2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия
3) гепатомегалия +/- спленомегалия	3. Нарушение функции печени
4) серозиты	4. Негативность по ревматоидному фактору и антинуклеарным антителам
<b>При исключении других причин (!)</b>	5 критериев, включая 2 больших, <b>при исключении других причин (!)</b>

таточности, позволяют обсуждать наличие у ребенка особого, исключительно рефрактерного фенотипа сЮА. Возможно, объяснения прослеженным в данном клиническом наблюдении феноменам будут получены в будущем в результате дальнейших исследований молекулярно-генетических механизмов аутовоспалительных заболеваний и синдромов, к которым относится и сЮА. На сегодняшний день неизвестно, имеет ли какое-либо значение выявленный у ребенка полиморфизм rs3806268 при том, что мутации гена *NLRP3* (*CIAS 1*), характерные для криопирин-ассоциированных аутовоспалительных синдромов, у него не обнаружены.

Таким образом, в нашем наблюдении применение ТЦЗ продемонстрировало быстрый достоверный ответ, но не позволило достигнуть ремиссии у пациента с имевшимися на момент начала терапии факторами неблагоприятного про-

гноза. Развитие САМ создает дополнительный риск непрогнозируемого ответа на любые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что позволило считать нецелесообразным замену у данного пациента ТЦЗ на другой ГИБП.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–26. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68
- Rabinovich CE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Medscape Medicine Rheumatology.* Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>. Updated June 1, 2010. Accessed March 1, 2010.
- Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paed Jpn.* 1997;39(2):245–9. doi: 10.1111/j.1442-200X.1997.tb03593.x
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767–78. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 359 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile rheumatoid arthritis. Guidelines for doctors, teachers, scientists]. Moscow: VEDI; 2007. 359 p.]
- Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343–8.
- Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:218–322.
- Baum J, Alekseev LS, Brewer EJ Jr. Juvenile rheumatoid arthritis. A comparison of patients from the USSR and USA. *Arthritis Rheum.* 1980;23(9):977–84. doi: 10.1002/art.1780230903
- Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1595–601. doi: 10.1002/art.21774
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000;27(2):491–6.
- Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1996;129:630–2. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70140-3
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May; 34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
- Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:764–8. doi: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100996>
- Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin N Am.* 1991;17(4):891–905.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Oct;259:4–10.
- Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):28–34. doi: 10.1038/ncprheum0084
- Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2005;28:231–8. doi: 10.1385/CRIAI:28:3:231
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371:998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
- Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:715.
- Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1281–8. doi: 10.1186/ar1826
- De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385–95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
- Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Ped Rheumatol.* 2012;10:40. doi: 10.1186/1546-0096-10-40
- Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther.* 2012;2:1. doi: 10.1007/s13554-012-0001-6
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1202–9. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R
- Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jul;65(7):1112–20. doi: 10.1002/acr.21947
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146:598–604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
- Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R204. doi: 10.1186/ar4397
- Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1171–7. doi: 10.3899/jrheum.130924