

Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы

Калед М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В.

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 Калед;
kaleda-mi@yandex.ru

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

Поступила 18.12.17

В статье дано описание клинического наблюдения тяжелого течения системного варианта ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у ребенка с ранним дебютом, резистентностью к поликомпонентной терапии (глюкокортикоиды, метотрексат, ингибитор ФНО α этанерцепт) и успешного применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 тоцилизумабу с достижением стойкой (30 мес) медикаментозной ремиссии. Развитие у пациентки на фоне терапии тоцилизумабом непредсказуемых нежелательных явлений (хронический остеомиелит ключицы, синдром активации макрофагов) и их своевременное лечение позволили избежать жизнеугрожающих последствий. Представленное наблюдение демонстрирует сложности курации пациентов с системным ЮИА в условиях клинической практики, требующей осторожности в отношении риска инфекционных осложнений и развития синдрома активации макрофагов.

Ключевые слова: тоцилизумаб; системный вариант ювенильного артрита; синдром активации макрофагов. **Для ссылки:** Калед М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В. Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):107-112.

A CLINICAL CASE OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS COMPLICATED BY RECURRENT MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME AND CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE CLAVICLE

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Arsenyeva S.V.

The paper describes a clinical case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a child with an early disease onset, which is resistant to multicomponent therapy (glucocorticoids, methotrexate, the tumor necrosis factor- α inhibitor etanercept), and the successful use of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab with the achievement of sustained (30-month) drug remission. The therapy with tocilizumab was accompanied by unpredictable adverse events (chronic osteomyelitis of the clavicle, macrophage activation syndrome) and their timely treatment permitted avoidance of life-threatening consequences. The presented case shows difficulties in the follow-up of patients with systemic JIA in clinical practice, requiring alertness to the risk of infectious complications and development of macrophage activation syndrome.

Keywords: tocilizumab; systemic juvenile arthritis; macrophage activation syndrome.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Arsenyeva SV. A clinical case of systemic juvenile arthritis complicated by recurrent macrophage activation syndrome and chronic osteomyelitis of the clavicle. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):107-112 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-107-112>

Системный вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) — тяжелая патология детского возраста, протекающая с такими системными проявлениями, как фебрильная лихорадка, нестойкая эритематозная распространенная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, значительным повышением показателей лабораторных маркеров воспаления [1, 2]. Системный ЮИА развивается у детей в возрасте до 18 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 1–5 лет [1–3]. На 2016 г. в регистре Минздрава России было зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% от общего числа больных ЮИА [4]. Как редкое (орфанное) заболевание, составляющее около 3,5 случая на 100 тыс. населения [5], сЮИА вызывает серьезные трудности на этапе диагностики, что, в свою очередь, приводит к отсроченно-

му попаданию пациентов под наблюдение педиатра-ревматолога и, соответственно, к задержке назначения терапии, ухудшая прогноз. Согласно современным концепциям, это особый вариант ЮИА, относящийся к аутовоспалительным, а не «классическим» аутоиммунным заболеваниям, ведущую роль в патогенезе которых играют интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6 [3, 6]. Благодаря уникальному профилю цитокинов при сЮИА, блокада фактора некроза опухоли α (ФНО α), подавление активации Т- и В-лимфоцитов не продемонстрировали значимой эффективности при лечении детей с тяжелым течением сЮИА. Внедрение в клиническую практику гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ6 — тоцилизумаба (ТЦЗ) — оказалось значимой вехой для подобных пациентов [4, 6–8]. Кроме необходимости раннего назначения адекватной медикаментоз-

ной терапии, практический опыт свидетельствует о том, что эти пациенты нуждаются в индивидуализированном, очень бережном и внимательном подходе на всем протяжении наблюдения ревматологом и врачами других специальностей.

Приводим собственное наблюдение с ЮИА, дебютировавшего в раннем возрасте, осложнившегося хроническим остеомиелитом ключицы и повторными эпизодами вторичного синдрома активации макрофагов.

Пациентка М., 2006 г. р. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Психомоторное развитие по возрасту. Привита до развития настоящего заболевания согласно Национальному календарю. На первом году жизни наблюдалась неврологом по поводу перинатальной энцефалопатии, пирамидной недостаточности.

Анамнез заболевания: девочка заболела в январе 2008 г. в возрасте 1 года 2 мес, когда после перенесенной травмы она начала щадить при движениях правое плечо, негативно реагировала на манипуляции правой рукой. В течение следующего месяца появились артриты голеностопных суставов, нарушение походки, полиморфная пятнисто-папулезная и линейная сыпь на теле, усиливающаяся преимущественно в вечернее время, субфебрилитет. Консультирована ортопедом, исключена ортопедо-хирургическая патология. Через 1 мес присоединилась фебрильная лихорадка, по данным обследования — высокая воспалительная активность периферической крови (СОЭ 44 мм/ч, $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, с палочкоядерным сдвигом до 12%). Через 2 мес от дебюта выявлена припухлость в области правой ключицы — диагностирован лимфаденит, по месту жительства выполнено вскрытие и дренирование очага, посев роста не дал. В ходе дальнейшего обследования исключался широкий спектр инфекционных заболеваний, онкогематологическая патология. Получала антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — без эффекта. В апреле 2008 г. был установлен диагноз системного варианта ЮИА на основании сохраняющейся фебрильной лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, олигоартрита, впервые выявленного перикардита, лейкоцитоза до $19,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоза $701,0 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 51 мм/ч. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), получала ГК внутримышечно при подъемах температуры, в качестве базисной терапии был назначен метотрексат (МТ) из расчета $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю в сочетании с диклофенаком из расчета $3 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки. На фоне терапии уменьшились интенсивность сыпи, активность суставного синдрома, температура снизилась до субфебрильной, сохранялась лабораторная активность (СОЭ — 50 мм/ч). В мае 2008 г. к терапии подключен сульфасалазин в дозе $250 \text{ мг}/\text{сут}$. В начале июня после небольших катаральных явлений возобновилась лихорадка с эпизодами до гектической, выросла гепатоспленомегалия, сыпь приобрела сливной характер, сопровождалась мучительным зудом, при лабораторном обследовании выявлено снижение уровня тромбоцитов до $154,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина до $93 \text{ г}/\text{л}$, нарастание уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до $600 \text{ Ед}/\text{мл}$. Проводилась пульс-терапия ГК, назначен преднизолон перорально из расчета $0,8 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки, сульфасалазин отменен. На фоне коррекции терапии состояние с положительной динамикой, но нестабильное за счет как рецидивов системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь), так и прогрессирования суставного син-

дрома с формированием полиартрита, в октябре 2008 г. отмечалась припухлость правой ключицы и тыльной поверхности правой кисти. В течение первого года болезни получила мегадозы ГК: внутривенно (пульс-терапия суммарно 15 сеансов), многократно внутримышечно, перорально в диапазоне $0,5\text{—}0,7 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки по преднизолону, осуществлялись инфузии пентаглобина, продолжен прием МТ и НПВП. На фоне лечения достигался нестойкий положительный эффект, в июне 2009 г. при попытке полной отмены ГК развилось выраженное обострение заболевания. Возобновление лечения ГК в дозе $5 \text{ мг}/\text{сут}$, подключение к терапии циклоспорина в дозе $75 \text{ мг}/\text{сут}$ не оказали существенного влияния на течение болезни. С октября 2009 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где была осуществлена коррекция терапии путем увеличения дозы МТ до $7,5 \text{ мг}/\text{нед}$ ($15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела), в том числе с болюсным введением, перераспределение суточной дозы ГК без повышения дозы, выполнены инъекции ГК в наиболее активные (коленные) суставы. После коррекции терапии была достигнута отчетливая положительная динамика в виде купирования активного суставного синдрома, лихорадки, улучшения общего самочувствия. При последующих госпитализациях (в январе и апреле 2010 г.) выявлялись минимальные/умеренные признаки активности заболевания (синовиты лучезапястных суставов, уровень С-реактивного белка — СРБ — $18,6 \text{ мг}/\text{л}$ без изменений в клиническом анализе крови), проведены повторные курсы болюсного введения МТ в повышенной дозе, инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), с параллельным снижением дозы ГК на $1,25 \text{ мг}$. В течение года состояние оставалось стабильным, системные проявления не рецидивировали, за исключением болей в лучезапястных суставах, шейном отделе позвоночника. При госпитализации в октябре 2010 г. при попытке дальнейшего снижения дозы пероральных ГК рецидивировали системные проявления (сыпь, лихорадка), артриты лучезапястных суставов, выросла лабораторная активность (СРБ — до $71 \text{ мг}/\text{л}$, СОЭ — до $20 \text{ мм}/\text{ч}$). Обострение заболевания, несмотря на базисную терапию МТ из расчета $15\text{—}20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю, в том числе с повторным болюсным введением, максимальную дозу НПВП, постоянный прием ГК с невозможностью дальнейшего снижения дозы, в сочетании со значительным отставанием в физическом развитии со сниженными темпами линейного роста, послужило основанием для назначения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) этанерцепта (ЭТЦ) из расчета $0,4 \text{ мг}/\text{кг}$ (5 мг) 2 раза в неделю подкожно. На амбулаторном этапе интервал между инъекциями ЭТЦ существенно превышал рекомендованный инструкцией режим вследствие организационных причин, появились скованность, полиартралгии, сыпь. После возобновления регулярного лечения в марте 2011 г. состояние девочки быстро улучшилось. В августе 2011 г. заболевание вновь рецидивировало (сыпь, лихорадка, обострение полиартрита) с появлением припухлости правой ключицы. По результатам обследования хирургами по месту жительства установлен диагноз: инфицированная боковая киста шеи. Выполнено оперативное вмешательство, проведен курс антибактериальной терапии. Лечение ЭТЦ было прервано и возобновлено в декабре 2011 г. при госпитализации в детское отделение НИИР им. В.А. Насоновой с учетом активности суставного синдрома. С апреля 2012 г. вновь появилась припухлость в области правой ключицы с нарастанием ее размеров к июню 2012 г. без гипер-

мии и локального повышения температуры, расцененная как аденофлегмона правой ключицы. Проводились неоднократные пункции образования, повторные курсы антибиотиков, 8 июня 2012 г. выполнено оперативное лечение. После операции и перерыва терапии ЭТЦ и МТ — значительное ухудшение состояния: лихорадка до 39–40 °С, обильная сыпь (рис. 1), боли в суставах нижних конечностей, в шейном отделе позвоночника, рентгенологическое прогрессирование в лучезапястных суставах.

При госпитализации в детское отделение Института в октябре 2012 г. с учетом персистирующей активности заболевания с рецидивированием лихорадки, сыпи, суставного синдрома, высокой лабораторной активности (СРБ — 136 мг/л, СОЭ — 25 мм/ч) начата терапия ТЦЗ (Актимрой) в дозе 11 мг/кг (160 мг) на введение с интервалом между инфузиями 2 нед. По месту жительства лечение получала регулярно с достоверным положительным эффектом: артриты и лихорадка купированы, лабораторные показатели нормализовались, периодически рецидивировала необильная сыпь. В июне 2013 г. вновь появилась припухлость в правой надключичной области, выполнялись пункции с эвакуацией содержимого. При повторной пункции была получена кровь, по данным рентгенологического обследования диагностирован перелом ключицы, наложена фиксирующая повязка. В правой надключичной области образовался свищевой ход с гнойным отделяемым, проводилось местное лечение, повторные курсы антибиотикотерапии. В июле 2013 г. была госпитализирована в хирургическое отделение областной больницы по месту жительства, где по данным выполненной компьютерной томографии предположено наличие хронического остеомиелита, в связи с чем инфузии ТЦЗ были временно прекращены, МТ отменен, что привело к реактивации болезни (артриты коленных, лучезапястных суставов, сыпь, субфебрилитет, уровень СРБ — 9,9 мг/л). В октябре 2013 г. в ходе госпитализации в детское отделение Института девочка проконсультирована профессором НИИ неотложной детской хирургии и травматологии профессором В.А. Митишем, диагноз хронического остеомиелита правой ключицы подтвержден, принимая во внимание тяжелое течение с ЮИА, дано заключение о возможности возобновления иммуносупрессивной терапии и необходимости оперативного лечения в плановом порядке после дообследования. Терапия ТЦЗ возобновлена с удовлетворительной переносимостью и положительным эффектом (купированы проявления суставного синдрома, сыпь, нормализо-

вался уровень СРБ) в дозе 160 мг на введение каждые 2 нед. В январе 2014 г. после подтверждения диагноза «хронический остеомиелит диафиза правой ключицы с формированием секвестра и свищевого хода» (рис. 2, а–в), в НИИ неотложной хирургии и травматологии выполнено оперативное вмешательство: иссечение свища, секвестрэктомия, обработка секвестральной коробки пневматическим бором, миопластика костного дефекта, пластика раны местными тканями.

На 2-е сутки после операции — резкое ухудшение состояния с появлением выраженных болей в животе, гиперемии лица, уртикарной сыпи в области верхних и нижних конечностей, сопровождавшейся интенсивным зудом, в области послеоперационного шва — нарастание гематомы, в анализах крови двухкратковая цитопения — лейкопения ($1,9 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($172,0 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение уровня триглицеридов, гипофибриногенемия ($1,02 \text{ г/л}$); по данным эзофагогастродуоденоскопии — признаки острого гастродуоденита с геморрагиями на слизистой оболочке желудка. В хирургическом стационаре консультирована И.П. Никишиной — руководителем лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагностирован синдром активации макрофагов (САМ), вторичный, развитие которого было спровоцировано оперативным вмешательством, а также отсутствием предоперационной подготовки с введением ГК. Проведена коррекция терапии с увеличением суточной дозы пероральных ГК из расчета $0,8 \text{ мг/кг}$ по преднизолону, выполнена инфузия свежезамороженной плазмы, ВВИГ с премедикацией дексаметазоном. Самочувствие девочки улучшилось, боли в животе и сыпь купировались, показатели крови нормализовались (уровень фибриногена — на нижней границе нормы). Течение местного раневого процесса в послеоперационном периоде было удовлетворительное, заживление первичным натяжением. На момент госпитализации в детское отделение Института через 2 нед после оперативного лечения клинических и лабораторных признаков активности основного заболевания, данных в пользу синдрома активации макрофагов не выявлено. Продолжена терапия ТЦЗ, начато снижение дозы пероральных ГК. По месту жительства лечение получала регулярно, в течение 2014 г. перенесла острое респираторное заболевание (ОРЗ) в легкой форме, острый риносинусит, получала симптоматическое лечение, антибиотикотерапию, интервал между инфузиями временно увеличивался до 3 нед. За год дозу метипреда удалось сни-



Рис. 1. Сыпь перед назначением ТЦЗ

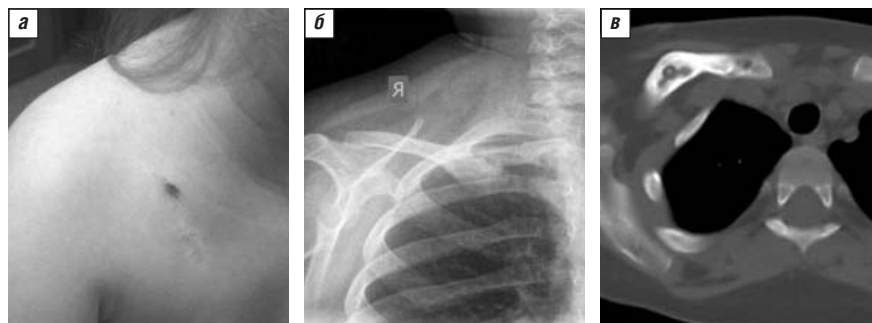


Рис. 2. Пациентка М., данные 2014 г. а — свищевой ход в области правой ключицы и рубцы после многократных пункций и дренажей; б — рентгенологическая картина перелома правой ключицы; в — изменения по данным КТ правой ключицы, характерные для остеомиелита

зист до 2 мг/сут, манифестных обострений заболевания не зафиксировано, продолжен прием МТ в дозе 10 мг/нед. В январе 2015 г. (через 4 дня после очередной инфузии ТЦЗ) появились фебрильная лихорадка, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Госпитализирована в стационар по месту жительства. В общем анализе крови выявлена лейкопения до $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения до $134,0 \cdot 10^9/\text{л}$, снижение уровня фибриногена до 1,2 г/л, уровень печеночных ферментов и СОЭ в пределах нормы, девочка была слабая, вялая. Заочно консультирована по телефону И.П. Никишиной. Диагностирован повторный САМ, спровоцированный вирусной инфекцией (ПЦР РНК *Inf virus A H3N2* обнаружена). Проведена пульс-терапия дексаметазоном с 3 по 13 февраля 2015 г. (12 мг — 12 мг — 12 мг — 10 мг — 8 мг — 6 мг), свежесзамороженная плазма дважды, иммуноненин двукратно, увеличена доза метипреда до трех таблеток в сутки. На фоне лечения уровень лейкоцитов поднялся до $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $273,0 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген — 1,7 г/л. Находилась на стационарном обследовании в Институте с 19 февраля по 20 марта 2015 г., по итогам обследования САМ купирован, в начале госпитализации — вновь ОРЗ, получала ВВИГ, симптоматическую терапию, принято решение о продолжении подобранного терапевтического комплекса, инфузии ТЦЗ возобновлены с 17 марта 2015 г. в дозе 200 мг. С марта 2015 г. признаков активности сЮИА не зарегистрировано, интервал между инфузиями ТЦЗ составляет 4 нед, получает метипред 1 мг/сут, МТ 10 мг/нед. В течение двух последних лет девочка выросла на 17 см, посещает школу, чувствует себя хорошо.

Обсуждение

Предложенный клинический пример интересен по целому ряду показателей. Девочка заболела в очень раннем возрасте (до двух лет), при этом внесуставные симптомы заболевания манифестировали отсроченно, спустя месяц от дебюта, что не вполне согласуется с критериями диагноза, но, согласно данным Общероссийского регистра Союза педиатров России, отмечается у 10,7% пациентов [9]. «Фармакологический анамнез» пациентки является зеркальным отражением эволюции различных схем терапии, применяемых при сЮИА [7, 8]. В течение первых двух лет болезни девочка получала ГК-терапию в сочетании с комбинированной базисной терапией с подключением на третьем году от дебюта заболевания ЭТЦ с положительным, но нестойким эффектом. Вторичная неэффективность препаратов группы ингибиторов ФНО достаточно часто развивается при сЮИА как по данным литературы, так и по нашим наблюдениям [7, 8, 10]. В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, общее количество отмен ингибиторов ФНО по причине первичной либо вторичной неэффективности составило 61,0%. Устойчивой ремиссии при длительном использовании ингибиторов ФНО удалось добиться только у 17,1% наших пациентов [11], что совпадает с данными литературы [7, 8].

Для таких пациентов существенной стала возможность патогенетической терапии с применением ингибитора ИЛ6 ТЦЗ, эффективно работающего в отношении как системных, так и суставных проявлений сЮИА, что отмечалось и у нашей пациентки [7, 8, 11]. Эффективность ТЦЗ не зависела от предшествующего опыта применения других ГИБП [11], в нашем случае это был препарат ЭТЦ.

Взаимоотношение сЮИА и инфекций, как острых, так и хронических, всегда оказывалось существенной проблемой для практикующих ревматологов, поскольку подобные пациенты всегда имели повышенный риск развития инфекций как по данным литературы [12–14], так и с учетом нашего собственного опыта. При этом относительный вклад основного заболевания, лечения с применением биологических агентов и другой сопутствующей иммуносупрессивной терапии в вероятность присоединения инфекционного процесса остается неясным, и в целом преимущество использования биологического препарата перевешивает возможные риски. По данным нашего исследования применения ТЦЗ при сЮИА, инфекции выявлены у 63,3% пациентов, 73,4% из них составили инфекции респираторного тракта. Частота присоединения ОРЗ не превышала среднестатистическую среди детей в целом, носила сезонный характер и только у одной пациентки коррелировала с нейтропенией и снижением уровня IgG [11].

У нашей пациентки практически с дебюта заболевания отмечались повторные эпизоды припухлости в области правой ключицы, которая трактовалась как «лимфаденит», «аденофлегмона», «инфицированная боковая киста шеи», «хронический остеомиелит ключицы». На наш взгляд, представляются возможными исходное формирование межмышечной синовиальной кисты, которые описаны у ряда пациентов с сЮИА [14], с последующим инфицированием при проведении многочисленных пункций и, как следствие, развитием хронического остеомиелита ключицы с формированием свищевого хода, либо, с учетом достоверной травмы в дебюте заболевания, исходно имевший место перелом ключицы с последующим развитием хронического остеомиелита за счет инфицирования при повторных вмешательствах на фоне системного остеопороза и массивной иммуносупрессивной терапии. Среди наших пациентов 24,5% имели межмышечные синовиальные кисты различной локализации, течение сЮИА в этих случаях характеризовалось наиболее высокой активностью, более медленным развитием терапевтического ответа [11].

Требующей особого внимания у пациентов с сЮИА является относительно высокая частота развития САМ [14, 15]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение по поводу взаимоотношения между терапией ТЦЗ, как и другими ГИБП, и САМ. С одной стороны, случаи развития САМ служат фактором, ограничивающим применение этого препарата при сЮИА [16, 17], но, с другой стороны, имеются публикации об успешном применении ТЦЗ у пациентов с высокоактивным сЮИА, осложнившимся САМ [18]. В нашем исследовании 13% пациентов перенесли САМ на различных сроках заболевания до начала терапии ГИБП, двое пациентов начали терапию ТЦЗ через короткий срок после положительной динамики симптомов САМ на фоне терапии ГК и ВВИГ с хорошей эффективностью и переносимостью, в то же время пять пациентов перенесли САМ на различных сроках терапии ТЦЗ [11]. Во всех случаях достоверной связи с инфузией ТЦЗ не установлено, все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные о том, что применение ТЦЗ не повышает риски развития САМ, но и не предотвращает возможность его развития [17]. Все случаи развития САМ у нашей пациентки верифицированы согласно критериям, предло-

женным А. Ravelli и соавт. на основании многоступенчатой процедуры достижения международного консенсуса [19]. Интересно отметить, что имевшие место у девочки эпизоды САМ были обусловлены самыми разными пусковыми факторами и отражают данные литературы по возможным триггерам данного состояния [14, 15]. Первый эпизод САМ развился на 6-м месяце от дебюта заболевания. Анализируя схему проводимой на тот момент терапии, можно обратить внимание на два, на наш взгляд, важных момента. Во-первых, имела место попытка назначения базисной терапии сульфасалазином, который, по данным литературы, относительно часто служит причиной развития САМ и, кроме того, не входит в перечень допустимых опций при сЮИА. Во-вторых, девочке проводилась пульс-терапия ГК без назначения после нее пероральных ГК, что могло стать причиной развития САМ как «рикошета» на прекращение введения ГК. Резкое ухудшение течения болезни при подобной терапевтической тактике нередко наблюдается в реальной клинической практике при всех вариантах ЮИА, но особенно уязвимыми оказываются дети с сЮИА, требующие очень осторожного назначения любых препаратов. Второй эпизод САМ наблюдался в 2014 г. после оперативного лечения по поводу хронического остеомиелита, был обусловлен как самим оперативным вмешательством, так и отсутствием необходимой в таких случаях, согласованной с ревматологами предоперационной подготовки. Третий эпизод обусловлен вирусной инфекцией, подтвержденной с помощью лабораторных тестов. Все случаи САМ у девочки разрешились в короткие сроки, так как выявлялись на ранних этапах развития с последующим неотложным подключением соответствующей терапии. По опыту детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ранняя диагностика САМ и безотлагательные лечебные меро-

приятия в подобных случаях во многом определяют лучший прогноз.

В настоящее время девочка получает ТЦЗ 1 раз в 4 нед, у нее отсутствуют клинические и лабораторные признаки заболевания. Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники. Прогноз у данной пациентки благоприятный. Учитывая очень ранний дебют, быстрое формирование гормонозависимости и гормонорезистентности, длительно персистирующую активность заболевания, в том числе за счет системных проявлений, повторные эпизоды САМ в анамнезе, отмена терапии ТЦЗ и полный отказ от минимальной дозы ГК в настоящее время не показан.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность ТЦЗ у пациентки с сЮИА при вторичной неэффективности первого ГИБП из группы ингибиторов ФНО, МТ и ГК, несмотря на повторные эпизоды САМ в анамнезе и наличие очага хронического остеомиелита, а также свидетельствует о необходимости слаженного взаимодействия врачей различных специальностей для создания оптимистического прогноза у подобных сложных пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya: Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms for diagnosis and treatment: A guide for doctors, teachers, researchers]. Moscow: VEDI; 2007. 368 p.].
- Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1350-3. doi: 10.1093/rheumatology/keh710
- Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ, Бзарова ТМ. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):18-23 [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2017;16(1):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690
- Modesto C, Anton J, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472-9. doi: 10.3109/03009741003742722
- 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
- De Benedetti F. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 2 year data from a phase III clinical trial. *New Evid Rheumatol*. 2012;7:53-5.
- Никишина ИП, Каледа МИ. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):84-93 [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84-93 (In Russ.)]. doi: /10.14412/1995-4484-2015-84-93
- Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(6):661-73 [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(6):661-73 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474

10. 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):1496-504. doi: 10.1002/art.23427
11. Каледа МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the Treatment of Children with Systemic Juvenile Arthritis: Analysis of Factors Influencing the Therapy Efficiency in the Long Term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics.* 2015;14(2):236-45 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292
12. Edwards CJ. IL-6 inhibition and infection: treating patients with tocilizumab. *Rheumatology.* 2012 May;51(5):769-70. doi: 10.1093/rheumatology/ker311
13. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Apr;16(4):493-500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479
14. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: A review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam.* 2012;2012:271569. doi: 10.1155/2012/271569
15. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2014;66 Suppl 11:S83-4. doi: 10.1002/art.38472
16. Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Ped Rheumatol Online J.* 2012;10(1):30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
17. De Benedetti F, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Ped Rheumatol Online J.* 2014;12(Suppl 1):P55. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P55
18. Митенко ЕВ, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Слепцова ТВ. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013;10(4):154-8 [Mitenko EV, Alexeeva EI, Denisova RV, Sleptsova TV. Clinical case of tocilizumab therapy in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2013;10(4):154-8 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v10i4.771
19. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332

**Ответы на вопросы к статье
Т.В. Коротаевой, Ю.Л. Корсаковой
«Псориазический артрит:
классификация, клиническая картина,
диагностика, лечение»**

(с. 69):

- 1 - А
- 2 - В
- 3 - Г
- 4 - Б
- 5 - Д
- 6 - А
- 7 - Б
- 8 - Б
- 9 - В