

Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией

Бекетова Т.В.¹, Ушакова М.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Хелковская-Сергеева А.Н.¹, Николаева Е.В.¹, Сажина Е.Г.¹, Новоселова Т.М.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova; tvbek@rambler.ru

Поступила 31.10.17



Бекетова Т.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Ушакова М.А. – врач-ревматолог 5-го ревматологического отделения с гематологическими койками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Никишина Н.Ю. – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Хелковская-Сергеева А.Н. – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Николаева Е.В. – заведующая отделением анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Сажина Е.Г. – заведующая 5-м ревматологическим отделением с гематологическими койками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Новоселова Т.М. – врач-ревматолог, заведующая клинико-экспертным отделом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Гигантоклеточный артериит (ГКА), ранее известный под названием «болезнь Хортона», относят к наиболее распространенным заболеваниям из группы системных васкулитов, его клиническая значимость дополняется возможностью поражения коронарных артерий, аорты, краниальных артерий с развитием ишемической нейропатии зрительного нерва, при отсутствии своевременного лечения приводящей к быстрой и необратимой потере зрения. Одним из ключевых аспектов ГКА является пожилой возраст пациентов. Поэтому заболевание нередко сопровождается разнообразной коморбидной патологией, оказывающей существенное влияние на выбор схемы лечения и ограничивающей возможности применения стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК). Осложнения лечения ГК могут конкурировать по тяжести с ГКА, особенно у пожилых, multimorbидных пациентов. Прогресс в ревматологии, вызванный внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), создал предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии ГКА, связанного с ингибировани-

ем интерлейкина 6 (ИЛ6) с помощью препарата тоцилизумаб (ТЦЗ). Согласно опубликованным в 2016 г. результатам двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), у больных ГКА частота достижения ремиссии в результате лечения ТЦЗ была достоверно выше, чем в группе плацебо ($p=0,03-0,0001$), как и безрецидивная выживаемость после 52 нед терапии ТЦЗ (соответственно 85 и 20%; $p\leq 0,001$), частота серьезных неблагоприятных реакций (НР) составила 14–35%. В 2017 г. итоги РПКИ III фазы GiACTA стали основанием для одобрения применения ТЦЗ для лечения ГКА в США и Европе.

Представлены собственные результаты небольшого проспективного исследования ТЦЗ у 7 больных активным ГКА с тяжелой коморбидной патологией, в том числе мультиморбидной, потенциально повышавшей риск НР терапии ГК. Средний возраст пациентов составил $71,3\pm 7,6$ года, среди них был один мужчина и 6 женщин. Введение ТЦЗ в дозе 2,3–8,8 мг/кг ежемесячно в течение 1–10 мес с кумулятивной дозой 10–58,1 мг/кг позволило редуцировать среднюю суточную дозу преднизолона до 15 (5–32,5) мг, тем самым предотвратив развитие или прогрессирование НР, и во всех 7 случаях относительно быстро достичь ремиссии ГКА. Рецидив после прекращения терапии отмечен у одной пациентки. Лечение ТЦЗ сопровождалось одним серьезным НР (гнойный локтевой бурсит), еще у двух пациентов отмечены НР через несколько месяцев после отмены ТЦЗ. Летальные исходы отсутствовали.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют, что применение ингибиторов ИЛ6 у больных ГКА, в том числе с тяжелой коморбидной патологией, можно рассматривать как потенциально эффективную инновационную (off-label) лечебную стратегию с приемлемым профилем безопасности. Дальнейшее расширение доказательной базы и уточнение медико-экономических аспектов терапии ТЦЗ в отдельных группах ГКА поможет аргументировать выбор ГИБП.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Ушакова МА, Никишина НЮ и др. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):228–234.

EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB, AN INTERLEUKIN 6 INHIBITOR, USED FOR THE TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS WITH SEVERE COMORBIDITY

Beketova T.V.¹, Ushakova M.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Khelkovskaya-Sergeeva A.N.¹, Nikolaeva E.V.¹, Sazhina E.G.¹, Novoselova T.M.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Giant cell arteritis (GCA), formerly known as Horton's disease, is among the most common diseases from a group of systemic vasculitides; its clinical significance is complemented with the potential involvement of the coronary arteries, aorta, and cranial arteries with development of ischemic optic neuropathy if there is no timely treatment that results in rapid and irreversible visual loss. The elderly age of patients is one of the key aspects of GCA. Therefore, the disease is often accompanied by various comorbidities that have considerable impact on the choice of a treatment regimen and limit the use of standard therapy with glucocorticoids (GCs). The complications due to GC treatment can be competitive in severity with GCA, especially in elderly multimorbid patients.

Progress in rheumatology due to the introduction of biological agents (BAs) has created the preconditions for the development of a new area of pharmacotherapy for GCA associated with interleukin 6 (IL6) inhibition using tocilizumab (TCZ). According to the results of two randomized placebo-controlled trials (RPCTs), which were published in 2016, the rate of remission with TCZ treatment was significantly higher in patients with GCA than that in the placebo group ($p = 0.03-0.0001$), as is relapse-free survival after 52 weeks of TCZ treatment (85 and 20%, respectively; $p \leq 0.001$), the incidence of serious adverse events (AE) was 14–35%. In 2017, the results of Phase III GiACTA RPCT became the basis for approval of the use of TCZ for the treatment of GCA in the United States and Europe.

The authors present their own results of a small prospective study of TCZ in 7 patients with active GCA with severe comorbidity, including multimorbidity, that potentially increases the risk for AE due to GC therapy. The mean age of the patients was 71.3 ± 7.6 years; among them there was one man and 6 women. The administration of TCZ in a monthly dose of 2.3–8.8 mg/kg for 1–10 months with a cumulative dose of 10–58.1 mg/kg could reduce the mean daily dose of prednisolone to 15 (5–32.5) mg, thereby preventing the development or progression of AE, and all the 7 patients could rather rapidly achieve GCA remission. A recurrence after therapy discontinuation was noted in one patient. TCZ treatment was accompanied by serious AE (purulent elbow bursitis); and other two patients had AE a few months after TCZ discontinuation. There were no fatal outcomes.

Thus, the presented results suggest that the use of IL6 inhibitors in patients with GCA, including those with severe comorbidity, can be regarded as a potentially effective innovative (off-label) treatment strategy with an acceptable safety profile. The further expansion of an evidence base and the clarification of the medical and economic aspects of TCZ treatment in some groups of GCA will help justify the choice of BAs.

Keywords: giant cell arteritis; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Beketova TV, Ushakova MA, Nikishina NYu, et al. Experience with tocilizumab, an interleukin 6 inhibitor, used for the treatment of giant cell arteritis with severe comorbidity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):228–234 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-228-234

Гигантоклеточный артериит (ГКА), ранее известный под названием «болезнь Хортон», характеризуется как артериит, часто гранулематозный, с поражением аорты и/или ее главных ветвей (преимущественно сонных и позвоночной артерий, с частым вовлечением височной артерии), который, как правило, развивается у пациентов старше 50 лет и нередко (в 40–60% случаев) сочетается с ревматической полимиалгией (РПМА) [1]. Вариативность ГКА дополняется существованием двух частично перекрывающихся фенотипов с преимущественным поражением краниальных или экстракраниальных артерий. В соответствии с предложенными в 1990 г. классификационными критериями, диагноз ГКА следует предполагать у всех больных старше 50 лет с интенсивными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМА, выраженным повышением СОЭ [2].

Стандартная терапия ГКА включает глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с низкими дозами аспирина, ре-

комендованная начальная доза преднизолона при неосложненном ГКА составляет 0,7 мг/кг в сутки, при транзиторном или стойком поражении органа зрения – 1 мг/кг в сутки, при наличии ограничений для применения ГК рекомендовано присоединение метотрексата (МТ) [3].

ГКА относят к наиболее распространенным заболеваниям из группы системных васкулитов [4]. Так, в США риск развития ГКА оценивается в 1% среди женщин и 0,5% у мужчин [5]. Клиническая значимость ГКА дополняется возможностью осложненного течения с поражением коронарных артерий (коронариит), грудной и брюшной аорты с формированием аневризмы, диссекцией, нередким вовлечением краниальных артерий с развитием ишемической нейропатии зрительного нерва, при отсутствии раннего адекватного лечения приводящей к быстрой и необратимой потере зрения. По данным М. Saleh и соавт. [6], нарушения зрения развиваются

у каждого 10-го пациента с ГКА, что в 3 раза превышает показатели в общей популяции [95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–3,8].

Поскольку разнообразные осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с ГКА, особенно у пожилых, мултиморбидных пациентов, и наблюдаются случаи ГКА, рефрактерные к стандартной терапии ГК и МТ, актуальным вопросом является дальнейшее совершенствование методов лечения ГКА. Прогресс в ревматологии, вызванный внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), создал предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии ГКА, связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения ГКА подтверждается присутствием выраженной экспрессии РНК ИЛ6, продукции ИЛ6 в тканях пораженных сосудов у больных ГКА [7, 8] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ6 и его растворимого рецептора [9–11], при этом уровень сывороточного ИЛ6 коррелирует с активностью ГКА [10, 11].

Тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело (IgG1) к рецептору ИЛ6, селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ6 и подавляет классический и трансигнальный рецепторные пути ИЛ6. Недавно показано, что у больных ГКА на фоне лечения ТЦЗ, но не ГК, наблюдается нормализация популяции Т-регуляторных клеток (T_{reg}) с увеличением числа активированных T_{reg} (CD45RA-Foxp3^{high}) и T_{reg} , экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR4 и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), обеспечивающий супрессорные эффекты T_{reg} [12]. Для ГКА характерны ослабление пролиферации T_{reg} и увеличение числа патогенных T_{reg} , синтезирующих ИЛ17, что связывают с экспрессией гипофункциональной изоформы Foxp3 (Forkhead box P3), основного фактора транскрипции, определяющего активность T_{reg} .

Расширение представлений о ключевых механизмах патогенеза ГКА в последнее время активно дополняется доказательной базой эффективности терапии, направленной на ингибирование ИЛ6. Опубликованные в 2016 г. результаты двух двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ТЦЗ у больных ГКА продемонстрировали его эффективность и приемлемую безопасность для индукционной и поддерживающей терапии [13–15], подтвердив полученные ранее выводы небольших предварительных клинических исследований ТЦЗ при ГКА тяжелого течения, которые публикуют начиная с 2011 г. [16, 17].

Результаты РПКИ III фазы GiACTA [14, 15], в соответствии с которыми лечение ТЦЗ (первые 6 мес – в сочетании с ГК с постепенным снижением дозы) обеспечило значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год после начала терапии по сравнению с 6-месячной монотерапией ГК (соответственно 56 и 14%; $p < 0,0001$), стали основанием для одобрения ТЦЗ для лечения ГКА Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и регулирующим органом Новой Зеландии (Medsafe) в мае 2017 г., а также Европейской комиссией в ноябре 2017 г.

Представляем собственный опыт применения ТЦЗ у больных активным ГКА с тяжелой коморбидной патоло-

гией, ограничивающей возможности применения стандартного лечения ГК, МТ и потенциально повышающей риск неблагоприятных реакций (НР).

В исследование вошли 7 пациентов с активным ГКА с тяжелой коморбидной патологией, в том числе мултиморбидной, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, решение о применении ТЦЗ в каждом случае было одобрено комиссией по назначению терапии ГИБП. Все пациенты соответствовали определению и классификационным критериям ГКА [1, 2], были исключены злокачественные новообразования, гематологическая патология, хронические инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, туберкулез). Для определения тяжести ГКА пациенты оценивали выраженность головной боли и «перемежающейся хромоты» челюсти по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Во всех случаях в сыворотке крови исследовали содержание С-реактивного белка (СРБ), у 5 из 7 пациентов определяли концентрацию ИЛ6 электрохемилюминесцентным методом, верхняя граница нормы ИЛ6 составляла 7 пг/мл.

В табл. 1 приведены основные сведения о 7 больных ГКА, включенных в исследование. Средний возраст пациентов во время начала заболевания составил $71,3 \pm 7,6$ года, соотношение мужчин и женщин – 1:6. Период от начала заболевания до назначения ТЦЗ составлял в среднем около 4 (1–19) мес. В четырех случаях ТЦЗ назначали в дебюте заболевания, еще трем пациентам – в связи с недостаточной эффективностью ГК или рецидивом ГКА.

У 5 пациентов выявлено поражение органа зрения, в трех случаях осложнившееся амаврозом, в одном случае при ПЭТ диагностировано поражение аорты и крупных артерий, еще в одном обсуждалось развитие коронарита, у двух пациентов наблюдалось сочетание ГКА и РПМА. Во всех случаях присутствовали признаки клинической активности, среднее значение СРБ составляло 30,7 (2–127) мг/л, у 4 из 5 обследованных больных выявлено повышение концентрации ИЛ6, которая варьировала от 2,4 до 21,9 пг/мл (медиана – 12,2 пг/мл). Все 7 пациентов имели коморбидную патологию, потенциально повышавшую риск НР терапии ГК, включая прогрессирующий остеопороз у двух пациентов (в одном случае – осложненный), продолжительную артериальную гипертензию (АГ) – у 4, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – у двоих, заболевания глаз, не связанные с ГПА, – у 4 (у троих – катаракта, у одного – глаукома), остеомиелит в анамнезе и дивертикулит с недавним эпизодом кишечной непроходимости – у одного, ХОБЛ с недавно перенесенным гнойным бронхитом – у одного, ожирение – у одного. У 4 пациентов присутствовали такие осложнения проводимой ранее терапии ГК, как выраженный медикаментозный синдром Иценко–Кушинга – у 4, стероидный СД – у двоих (в одном случае – инсулинзависимый), стероидная миопатия – у двоих (в одном случае – крайне тяжелого течения). У большинства пациентов (6 из 7) присутствовало три и более клинически значимых варианта сопутствующей патологии.

Назначали повторные внутривенные инфузии ТЦЗ в дозе 2,3–8,8 мг/кг, как правило, с интервалом 4 нед, продолжительностью в среднем около 4 (1–10) мес. Кумулятивная доза ТЦЗ за весь курс терапии варьировала от 400 до 4880 мг (10–58,1 мг/кг). Одной пациентке ТЦЗ на-

Таблица 1 Результаты собственного опыта лечения ТЦЗ больных ГКА с тяжелой коморбидной патологией

№	Возраст, пол	До лечения ТЦЗ				В период назначения ТЦЗ				Итоги лечения ТЦЗ		
		особенности течения ГКА	длительность ГКА/ макс. доза преднизолона/ другое лечение	коморбидная патология	доза преднизолона, мг/сут	ВАШ	СРБ, мг/л	ИЛ6, пг/мл	длительность терапии ТЦЗ/ доза одной инфузии/ суммарная доза ТЦЗ	эффект терапии ТЦЗ	НР	длительность наблюдения
1	84 года, мужчина	Задняя ишемическая нейропатия правого глаза, амавроз	4 мес / 40 мг / МТ 7,5 мг	Синдром Иценко–Кушинга, стероидный СД инсулинзависимый, стероидная миопатия тяжелого течения, ХОБЛ, гнойный бронхит, ИБС, гипертоническая болезнь	32,5	6	22,5	21,9	11 мес / 7,1–2,3 мг/кг / 4880 мг, 58,1 мг/кг	Ремиссия с отменой ГК	Розацеа через несколько месяцев после отмены ТЦЗ	28
2	71 год, женщина	Преходящие нарушения зрения, РПМА	1 мес, 20 мг	Резидопротезирование суставов, остеомелит, дивертикулез, кишечная непроходимость	20	10	124	12,2	3 мес / 5,3 мг/кг / 960 мг, 21,3 мг/кг	Ремиссия с отменой ГК	Нет	29
3	61 год, женщина	Поражение аорты и крупных артерий по данным ПЭТ	10 мес / 20 мг	Синдром Иценко–Кушинга, ожирение, катаракта	20	5	9,5	16,7	2 мес / 5 мг/кг / 800 мг, 10 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 2,5 мг/сут	Нет	22
4	67 лет, женщина	Преходящие расстройства зрения	2 мес / 20 мг	Синдром Иценко–Кушинга, стероидная миопатия, стероидный СД, катаракта, гипертоническая болезнь	20	5	2	2,4	4 мес / 4–8 мг/кг / 1600 мг, 32 мг/кг	То же	Гнойный локтевой бурсит через 1 мес после отмены ТЦЗ	14
5	77 лет, женщина	Ишемическая нейропатия правого глаза, амавроз, РПМА	19 мес / 30 мг / МТ 10 мг	ИБС, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, прогрессирующий остеопороз	10 МТ – 10	1	7,7	7,5	1 мес / 4,3–8,5 мг/кг / 600 мг, 12,8 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 3,75 мг/сут, МТ 7,5 мг. Рецидив через 4 мес (отмена МТ)	Нет	6
6	73 года, женщина	Ишемическая нейропатия правого глаза	1 мес / дипроспан в/м однократно / МТ 10 мг	Гипертоническая болезнь, глаукома	Нет	4	127		1 мес / 4 мг/кг / 400 мг, 8 мг/кг	Ремиссия, МТ 10 мг в неделю	Липодерматосклероз голени через 4 мес после отмены ТЦЗ	10
7	66 лет, женщина	Ишемическая нейропатия левого глаза, амавроз, коронариит	6 мес / 60 мг	Синдром Иценко–Кушинга, катаракта, остеопороз осложненного течения	15	7	38,9		5 мес / 4,4–8,8 мг/кг / 2400 мг, 48 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 2,5 мг/сут	Нет	23
Итого: Средний возраст – 71,3±7,6 года					20 (5–32,5)	5 (1–10)	30,7 (2–127)	22,5 (2,4–21,9)	4 (1–10) мес / суммарно 400–4880 мг / 10–58,1 мг/кг	Ремиссия: 7/7, отмена ГК: 3/7, рецидив: 1/7 (14%)	НР: 3/7 (43%), серьезные: 1/7 (14%)	22 (6–29)

Примечание. Верхняя граница нормы ИЛ6 – 7 пг/мл, верхняя граница нормы СРБ – 5 мг/л; СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

значали в качестве монотерапии, у остальных его сочетали с редуцированной дозой преднизолона внутрь, в среднем около 20 (5–32,5) мг/сут. Средняя длительность наблюдения после начала терапии ТЦЗ составила около 22 (6–29) мес.

Во всех случаях лечение ТЦЗ позволило быстро достичь медикаментозной ремиссии ГКА. Нормализация уровня СРБ и СОЭ наблюдалась в течение месяца после начала терапии ТЦЗ, исчезновение клинических проявлений ГКА — через 1–3 мес. В одном случае развился рецидив ГКА, через 4 мес после короткого курса ТЦЗ (суммарно 600 мг), и терапия ТЦЗ была возобновлена. Отмечалась одна серьезная НР (14%) — гнойный локтевой бурсит через месяц после завершения терапии ТЦЗ. Еще у двух пациентов через несколько месяцев после отмены ТЦЗ появились розацеа и липодерматосклероз голени. Летальные исходы отсутствовали.

В качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений.

Пациентка №2, 71 года, 05.05.2014 г. обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на общую слабость, лихорадку до 39,5 °C с потами, боль в мышцах плечевого и тазового пояса, интенсивную головную боль в височной и теменной области (ВАШ — 10 баллов), боль при пальпации правой височной области, преходящее правостороннее снижение зрения и слуха. В анамнезе: перенесла в 1978 г. гепатит А, через несколько лет диагностирован хронический колит, позже — дивертикулез кишечника. В 1986 г. — тяжелая травма, в 1998 г. выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава с последующим двукратным резэндопротезированием, в 2012 г. осложнившимся в раннем послеоперационном периоде остеомиелитом с последующей резекцией бедренной кости и костей таза (см. рисунок). В 2000 г. — эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

02.04.2014 г. — динамическая кишечная непроходимость, при колоноскопии новообразований кишечника не выявлено. С 09.04.2014 г. появились и быстро прогрессировали вышеперечисленные жалобы.

При обследовании — болезненность и уплотнение при пальпации правой височной артерии, болезненность при пальпации мышц плечевого пояса и бедер. СРБ — 124 мг/л, СОЭ — 87 мм/ч, тромбоциты — $660 \cdot 10^9$, ИЛ6 — 12,2 пг/мл. Выполнена ПЭТ, не выявившая накопления патологических очагов.

Диагностирован ГКА, назначено лечение преднизолоном по 20 мг/сут (0,44 мг/кг), ТромбоАСС 100 мг/сут, ТЦЗ 5,3 мг/кг с интервалом в 4 нед, всего 4 внутривенные инфузии. В результате лечения отмечена быстрая положительная динамика, через 3 нед после назначения ТЦЗ на фоне снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут ВАШ — 2 балла, СОЭ 25 мм/ч. Через 5 мес после отмены ТЦЗ доза преднизолона составила

2,5 мг/сут, клинические признаки активности ГКА отсутствовали, ВАШ — 0 баллов, уровень СРБ — 1,2 мг/л, СОЭ — 6 мм/ч, тр. — $282 \cdot 10^9$. В дальнейшем сохранялась стойкая ремиссия, с отменой преднизолона через 1,5 года после начала заболевания.

Таким образом, у пациентки с дебютом ГКА с высокой воспалительной активностью, РПМА, офтальмологическими симптомами и тяжелой мультиморбидной патологией, включавшей недавно перенесенную кишечную непроходимость на фоне дивертикулита и патологию костей с остеомиелитом в анамнезе, назначение курса из 4 инфузий ТЦЗ 5,3 мг/кг позволило на фоне редуцированной дозы ГК быстро, в течение месяца, минимизировать активность ГКА, избежать НР и в дальнейшем достичь стойкой ремиссии с отменой ГК.

Обсуждение

Одним из ключевых аспектов ГКА является пожилой возраст пациентов. Поэтому заболевание нередко сопровождается разнообразной, в том числе тяжелой, коморбидной патологией, оказывающей существенное влияние на выбор схемы лечения и ограничивающей возможности применения стандартной терапии ГК. По данным Т. Керман и соавт. [18], средний возраст пациентов, заболевших ГКА, составляет 76,7 года. Известно, что среди больных ИБС в возрасте 70–80 лет частота коморбидной патологии превышает 60%, при этом, как правило, присутствует несколько сопутствующих заболеваний [19]. У 30% лиц старше 50 лет выявляется остеопороз, частота которого с возрастом увеличивается [20]. По данным недавно опубликованного крупного шведского когортного исследования [21], у больных ГКА в сравнении с общей популяцией установлено повышение риска остеопороза в 2,81 раза (95% ДИ 2,33–3,37), венозных тромбоэмболий — в 2,36 раза (95% ДИ 1,61–3,40), тяжелых инфекций — в 1,85 раза (95% ДИ 1,57–2,18). В меньшей степени повышался риск заболеваний щитовидной железы (1,55; 95% ДИ 1,25–1,91), cerebroваскулярных катастроф (1,40; 95% ДИ 1,12–1,74) и СД (1,29; 95% ДИ 1,05–1,56). Риск ИБС был также повышен, но это повышение не достигало статистической

значимости (1,20; 95% ДИ 1,00–1,44). По данным другого исследования, у больных ГКА не было выявлено повышения риска развития острого коронарного синдрома [22]. Ранее М. Дюранд и соавт. [23] показали, что ГКА ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений в первые 6 мес заболевания и у пациентов старше 75 лет. По данным J. Schmidt и соавт. [24], среди больных ГКА смертность от инфекций была выше, чем в контрольной популяции ($p < 0,0001$), при этом наиболее высокие значения показатели смертности достигали в первый год терапии ГК. Эти данные свидетельствуют о высо-



Рентгенография костей таза у пациентки с ГКА (№2), получавшей терапию ТЦЗ: состояние после резэндопротезирования тазобедренных суставов, осложненного остеомиелитом с резекцией правой бедренной кости и костей таза

Таблица 2 Основные результаты двух РПКИ ТЦЗ у больных ГКА

Исследования	Двойное слепое РПКИ III фазы (GiACTA), 2016 [14, 15]				Двойное слепое РПКИ II фазы, 2016 [13]	
Группы сравнения	ГК коротко + плацебо (n=50)	ГК длительно + плацебо (n=51)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в неделю + ГК (n=100)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в 2 нед + ГК (n=49)	Плацебо + ГК (n=10)	ТЦЗ в/в 8 мг/кг 1 раз в месяц + ГК (n=20)
Средний возраст, пол	69 лет, мужчины: женщины = 1:3				70 лет, мужчины: женщины = 1:2,3	
Эффект лечения	14%	Ремиссия через 52 нед 17,6%	56%*	53,1%*	Ремиссия через 12 нед 40%	85%**
					Безрецидивная выживаемость через 52 нед	
					20%	85%***
Средняя кумулятивная доза преднизолона через 52 нед	3296 мг	3817 мг	1862 мг***	1862 мг***	110 мг/кг	43 мг/кг
НР,	96%	92,2%	98,8%	95,9%	70%	75%
в том числе	22%	25,5%	15%	14,3%	50%	35%
серьезные						
в том числе	4%	11,8%	7%	4,1%	10%	50%
инфекционные						

Примечание. * – $p < 0,0001$ между группами ТЦЗ и плацебо; ** – $p = 0,03$ между группами ТЦЗ и плацебо; *** – $p \leq 0,001$ между группами ТЦЗ и плацебо.

кой актуальности поиска новых эффективных и безопасных методов терапии ГКА. В представленном собственном исследовании у больных ГКА со средним возрастом 71,3 года и тяжелой коморбидной патологией, включая дивертикулез, в период терапии ТЦЗ не отмечено летальных исходов.

В 2016 г. доказательная база эффективности и безопасности ТЦЗ при ГКА была значительно подкреплена публикацией результатов двух РПКИ, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 2. У больных ГКА частота достижения ремиссии в результате лечения ТЦЗ была достоверно выше, чем в группе плацебо ($p = 0,03 - 0,0001$), как и безрецидивная выживаемость после 52 нед терапии ТЦЗ (соответственно 85 и 20%; $p < 0,001$), частота серьезных НР составила 14–35% [13–15]. Сравнение результатов двух РПКИ позволяет предположить, что внутривенное введение ТЦЗ может быть более эффективным, чем подкожные инъекции [13–15]. Интересно, что при назначении ТЦЗ больным артериитом Такаэсу в одном сообщении отмечено развитие рецидива после перевода на подкожное введение [25]. На эффективность терапии ТЦЗ, возможно, оказывают совместное влияние способ введения, доза, продолжительность курса ТЦЗ и длительность заболевания.

Представленные нами данные свидетельствуют о потенциальной эффективности непродолжительных курсов и невысоких доз ТЦЗ, с которых, видимо, предпочтительнее начинать лечение у пациентов пожилого возраста с факторами риска НР. Вместе с тем при использовании нами короткого курса из двух инфузий ТЦЗ (суммарно 600 мг, 12,8 мг/кг) отмечен рецидив ГКА. Недавно опубликованы результаты открытого исследования II фазы у больных РПМА [26], в котором были эффективны курсы ТЦЗ со средней длительностью $3,9 \pm 0,9$ мес. На фоне данной терапии у всех 9 больных была достигнута ремиссия, что позволило отменить ГК примерно через 4 мес после назначения ТЦЗ.

Продолжительность курса ТЦЗ, по-видимому, не должна быть меньше 3 мес, при этом вопросы назначения ТЦЗ необходимо решать в кратчайшие сроки после подтверждения диагноза ГКА, до развития тяжелого, необратимого повреждения. Имеется описание обратного раз-

вития двустороннего поражения органа зрения в результате лечения ТЦЗ при ГКА с передней ишемической нейропатией [27], что не отмечено другими исследователями [28]. Интересно, что взаимодействия ИЛ6, ИЛ17, ИЛ1 играют важную роль на раннем этапе ГКА, в то время как для развернутой стадии заболевания большее значение приобретают реакции с участием ИЛ12, интерферона γ и патологической активацией иммунного ответа Th1-типа, определяющей хронизацию воспаления сосудистой стенки [29]. По данным недавно опубликованного французского многоцентрового ретроспективного исследования [28], включившего 34 больных ГКА, при раннем назначении ТЦЗ (< 3 мес от начала болезни) у 7 пациентов рецидивы ГКА после прекращения терапии ТЦЗ не возникали, в то же время при лечении ТЦЗ на более поздних сроках обострение развилось у 8 из 23 пациентов, в среднем через 3,5 мес после отмены препарата. Интересно, что в собственном наблюдении рецидив развился у пациентки с наиболее длительным анамнезом ГКА (> 19 мес).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ИЛ6 у пациентов с ГКА можно рассматривать как потенциально эффективную инновационную (off-label) лечебную стратегию с приемлемым профилем безопасности. У больных ГКА с коморбидной патологией, в том числе тяжелой и мультиморбидной, назначение ТЦЗ позволяет редуцировать дозу ГК и уменьшить риск НР. Дальнейшее расширение доказательной базы и уточнение медико-экономических аспектов терапии ТЦЗ в отдельных группах ГКА поможет аргументировать выбор инновационного лечения 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

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8. doi: 10.1002/art.1780330810
3. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2015;67(10):2569-80. doi: 10.1002/art.39333
4. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(5):292-308. doi: 10.1097/00005792-199909000-00002
5. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):633-9. doi: 10.1002/art.30155
6. Saleh M, Turesson C, Englund M, et al. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1559-65. doi: 10.3899/jrheum.151033
7. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Int Med.* 1994;121:484-91. doi: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00003
8. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol.* 1994;39:17-2. doi: 10.1016/0198-8859(94)90096-5
9. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2003;21(6 Suppl 32):23-8.
10. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):102-10.
11. Van der Geest KS, Abdulhad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2015;54:1397-402. doi: 10.1093/rheumatology/keu526
12. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis.* 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
13. Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
14. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, et al. GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Nov 15. pii: S0049-0172(16)30275-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002
15. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10:abstr.911.
16. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep.* 2011;2011. pii: bcr0420114135. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4135
17. Сатыбалдыев АМ, Сатыбалдыева МА, Насонов ЕЛ. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(1):47-53 [Satybaldyev AM, Satybaldyeva MA, Nasonov EL. Tocilizumab in the treatment of rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2017;(1):47-53 (In Russ.)].
18. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):780-1. doi: 10.1136/ard.2009.111005
19. Зюляева ТП, Бабаев МА, Еременко АА и др. Особенности течения послеоперационного периода у больных с ИБС старше 70 лет после операций реваскуляризации миокарда. Анестезиология и реаниматология. 2013;(2):73-8 [Zyulyaeva TP, Babaev MA, Eremenko AA, et al. Peculiarities of the course of the postoperative period in patients with coronary heart disease older than 70 years after operations of myocardial revascularization. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2013;(2):73-8 (In Russ.)].
20. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003 [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to Osteoporosis]. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii; 2003 (In Russ.)].
21. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2017;44(1):84-90. doi: 10.3899/jrheum.160249
22. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(3):396-402. doi: 10.1002/acr.22416
23. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):581-8. doi: 10.1002/acr.21569
24. Schmidt J, Smail A, Roche B, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2016;68(6):1477-82. doi: 10.1002/art.39596
25. Iwagaitu S, Naniwa T. Improvement of Arterial Wall Lesions in Parallel with Decrease of Plasma Pentraxin-3 Levels in a Patient with Refractory Takayasu Arteritis after Treatment with Tocilizumab. *Case Rep Rheumatol.* 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967
26. Lally L, Forbess L, Hatziz C, Spiera R. A prospective open-label phase IIA trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2550-4. doi: 10.1002/art.39740
27. Vionnet J, Buss G, Mayer C, et al. Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. *Joint Bone Spine.* 2017;9. pii: S1297-319X(17)30091-X. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.009
28. Regent A, Redeker S, Deroux A, et al. French Vasculitis Group, the Groupe Francais pour l'Etude de l'Arterite a Cellules Geantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol.* 2016;43:1547-52. doi: 10.3899/jrheum.151252
29. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903