



Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р., Собирова Ф.Б.

ВЛИЯНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ У ДЕТЕЙ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии;
Ташкентский педиатрический медицинский институт

Цель исследования. Оценить влияние генно-инженерной биологической терапии на течение ювенильного артрита с системным началом у детей в динамике.

Материалы и методы. Обследовано 32 больных с ЮАсСН в возрасте от 1 до 18 лет. Всем пациентам были проведены общеклинические, биохимические и инструментальные методы исследования. Основную группу составили 12 (31,2%) больных, в комплексное лечение которых был включен генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) - тоцилизумаб (Актебра), 2 группу сравнения составили 20 (68,8%) больных, получавших комплексное лечение, включающее иммуносупрессанты, ГКС и НПВП. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее каждые 3 месяца.

Результаты. Назначение ГИБП (тоцилизумаб) - человеческих моноклональных антител к рецептору IL-6 обусловило снижение активности болезни, подтвержденную нормализацией клинических симптомов и лабораторных показателей, позволило избежать назначения глюкокортикоидов перорально, а также способствовало переходу в стадию ремиссии ЮАсСН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию ЮАсСН тоцилизумаба был правильным и подтверждают его высокую эффективность в лечении данного орфанного заболевания у детей.

Ювенильный артрит с системным началом (ЮАсСН) является вариантом ювенильного идиопатического артрита, который протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миокардитом, пневмонитом, полисерозитом [1, 5, 12]. У 50% пациентов с ЮАсСН, несмотря на проводимую терапию нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами, прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. Необходимо отметить, что глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности к синдрому Кушинга, низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, катаракте и гормональной зависимости [1,2,3,5,6,10,11].

В ряде случаев длительный, активный воспалительный процесс — «цитокиновый шторм» — у пациентов с ЮАсСН приводит к развитию жизнеугрожающего осложнения — синдрома активации макрофагов [4,5,8,12,14].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Препарат тоцилизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина (IL)- 6, цитокину, играющему ведущую роль в

развитии экстраартикулярных симптомов болезни [5,12,15].

Кроме того, локальные эффекты IL-6, проявляющиеся в мышечно-артикулярной симптоматике, весьма многообразны и связаны с его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов [5,13].

В связи с этим, использование рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (IL-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG, селективно связывающего и подавляющего как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, в виде препарата тоцилизумаб введен в настоящее время в стандарт лечения ЮАсСН [5].

В настоящее время продолжается международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ювенильным артритом с системным началом (TENDER) [3,9,10].

Цель работы - оценить влияние генно-инженерной биологической терапии на течение ювенильного артрита с системным началом у детей в динамике.

Материалы и методы

Обследовано 32 больных с ЮАсСН в возрасте от 1 до 18 лет, госпитализирован-



ных в кардиоревматологическое отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии с начала 2017 года до настоящего времени. Диагноз был выставлен согласно критериев ILAR Edmonton (2001 г.).

Всем пациентам были проведены общеклинические, биохимические и инструментальные методы исследования. Иммунологические исследования включали определение IL-6 и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV/АМЦВ).

12 (31,2%) больных в комплексном лечении получали генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) - тоцилизумаб (Актемра). Данные дети составили основную группу (1-группа). Группу сравнения (2-группа) составили 20 (68,8%) больных, получавших комплексное лечение, включающее иммуносупрессанты, ГКС и НПВП. Больные 1 группы получали тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг массы тела (при весе < 30 кг) или 8 мг/кг (при весе >30 кг) внутривенно капельно каждые 4 недели. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее каждые 3 месяца.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета программ «SPSS for Windows (2003) с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины (m), выражающей надежность полученной средней величины изучаемого признака, t-доверительного коэффициента (критерий достоверности различия Стьюдента-Фишера).

Результаты и обсуждение

Изучение сроков начала заболевания показал, что самый ранний возраст начала болезни отмечался в 1,2 года, а самый поздний возраст - 10,8 лет. В среднем начало заболевания отмечалось в $5,4 \pm 3,2$ года. По данным зарубежных авторов, начало заболевания приходится на 1-5 летний возраст [1]. В половом аспекте, среди всех обследованных больных с ЮАсСН преобладали мальчики (65,6%).

Анализ степени активности заболевания у детей выявил, что активность I степени не регистрировалась ни у одного больного. Активность II степени выявлена у 18 (56,2%) пациентов, активность III степени - у 14 (43,7%) пациентов.

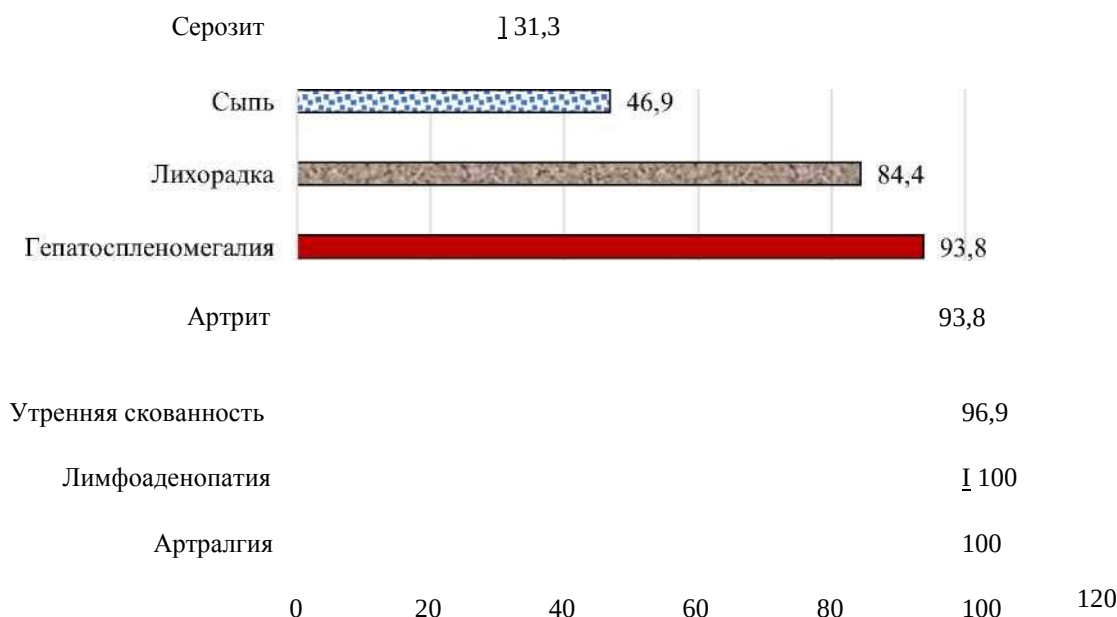


Рис.1. Частота клинических симптомов до лечения ГИБП больных с ЮАсСН.



Основные клинические признаки заболевания начинались с повышения температуры тела, за которым следуют боли в области суставов, утренняя скованность из-за боли в суставах, увеличение лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки, которые выявлялись на ранних стадиях заболевания. Основными клиническими проявлениями заболевания у обследованных детей в обеих группах явились лихорадка (39-40°C), пик которой приходился на дневное время, транзиторная пятнисто-папулезная сыпь и артрит. Среди других симптомов у всех больных отмечались серозиты (100%) и генерализованная лимфаденопатия (100%), у 93,8% больных - гепатоспленомегалия (рис.1).

Анализ лабораторных данных во время острой фазы болезни показал наличие различной степени тяжести анемии у 84,4% больных, увеличение количества лейкоцитов - у 81,3% больных. Наиболее выраженными были

повышение СОЭ и увеличение количества тромбоцитов, которые одинаково часто регистрировались у 87,5% больных. У 29 (90,6%) пациентов количество тромбоцитов было выше ормы.

На течение заболевания существенное значение оказывало наличие сопутствующих заболеваний. Анмиз сопутствующих заболеваний выявил, что среди 32 пациентов у 26 (81,3%) были диагностированы TORCH-инфекции, у 18 (56,3%) - хронический тонзиллит, у 13 (40,6%) - синдром вегетативной дистонии, у 11 (34,4%) - гастродуодениты, у 8 (25%) - минимальная мозговая дисфункция, у 4 (12,5%) - хронический холецистит, у 3 (9,4%) - инфекция мочевыводящих путей у 1 (3,1%) больного - внебольничная пневмония.

Лечение больных проводилось с согласия родителей или официального представителя ребенка.

Препараты, применяемые в начале лечения ювенильного артрита с системным началом

Название препарата	1 группа, n-12	2 группа, n-20
Метотрексат	91,6%	90%
Преднизолон	100%	100%
Ибупрофен	41,6%	15%
Диклофенак	33,3%	40%
Мелоксикам	16,6%	20%
Нимесулид	8,3%	20%
Лефлуномид	8,3%	10%
Напроксен	-	5%
Тоцилизумаб (Актемра)	100%	-

IL-6 в присутствии растворимого рецептора IL-6 (pШ-6P) стимулирует выработку васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФР) синовиальными фибробластами, тем самым активируя синтез эндотелиоцитами, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, кото-

рые, в свою очередь, способствуют миграции воспалительных клеток в полость сустава. В итоге, под влиянием IL-6 происходит усиление остеокластогенеза и костной резорбции, имеющих центральное значение в прогрессировании эрозивного поражения суставов при ЮА [5].

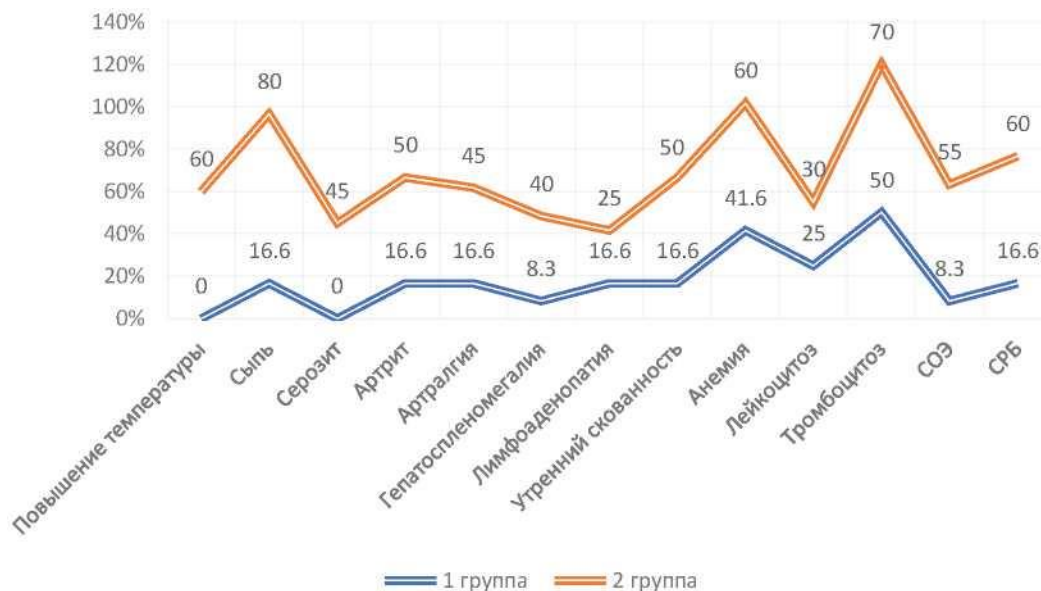


Рис.2. Динамика клинических и лабораторных показателей в сравниваемых группах через 3 месяца после применения ГИБП

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), блокаторы IL-6 и IL-1 относятся к препаратам первого ряда в лечении ЮАсСН, что было доказано рандомизированным плацебо контролируемым исследованием [2].

Основная цель лечения была направлена на достижение статуса неактивного заболевания у детей с ЮАсСН на фоне терапии тоцилизумабом. Сроки и возможность достижения статуса неактивного заболевания оценивались по критериям С. Wallace [8], а достижение статуса «низкая активность заболевания» согласно критериям А. Consolargo [9]. Дополнительные исходы в ходе исследования включали динамику показателей активности заболевания (число активных суставов, уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ; концентрация С-реактивного белка), изменение сопутствующей противоревматической терапии с первой инфузии тоцилизумаба к моменту последнего визита, липидного профиля, а также возникновения нежелательных явлений на фоне терапии.

Через 3 месяца на фоне лечения отмечалась быстрая регрессия системных проявлений заболевания, включая и суставной синдром в 1 группе больных, а во 2 группе улучшение этих показателей наступало медленно ($p < 0,01$). В течение первых 3 месяцев в 1 группе больных побочных эффектов не отмечалось, и у пациентов без системных симптомов в этой группе доза ГКС была снижена.

Однако во 2 группе из-за длительной регрессии системных проявлений и суставных симптомов дозу ГКС снижали значительно медленнее, чем в 1 группе.

Через 6 месяцев лечения у пациентов 1 группы исчезли все клинические признаки заболевания, сохранялись только такие лабораторные изменения, как анемия у 3 (25%) больных и тромбоцитоз у 4 (33,3%) больных. Во 2 группе из клинических проявлений ЮА у 8 (40%) пациентов сохранялась лихорадка, у 14 (70%) - кожные высыпания, у 8 (40%) - симптомы артралгии и артрита. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии анемии у 10 (50%) больных, тромбоцитоза - у 11 (55%) больных, лейкоцитоза - у 5 (25%) больных, ускоренного СОЭ - у 9 (45%) больных и повышения СРБ - у 8 (40%) больных 2 группы. К данному времени у пациентов 1 группы уменьшились изменения суставов, и снижение дозы ГКС прошло успешно. Однако у больных 2 группы несмотря на лечение возникли деформации и ограничения движений в суставах, что вызывало трудности в снижении дозы ГКС и способствовало рецидивированию заболевания.

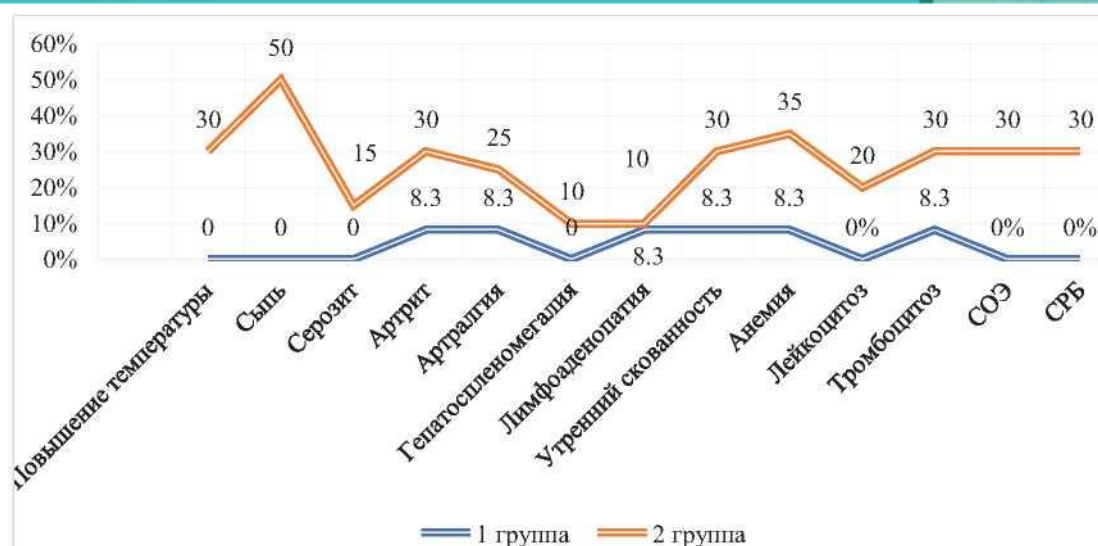


Рис.3. Динамика клинических и лабораторных показателей в сравниваемых группах через 9 месяцев после применения ГИБП.

Изучение клинических особенностей течения ЮАсСН у детей, получавших в комплексной терапии тоцилизумаб, через 9 месяцев с начала лечения показало нормализацию клинических симптомов и лабораторных показателей у 91,6% пациентов. Исключением явился 1 больной из 1 группы с сохраненными изменениями в суставах. Среди больных 2 группы к 9-му месяцу лечения у 30% сохранялись такие клинические проявления, как повышенная температура тела, артрит и артралгии, высокие показатели СРБ, СОЭ и количества тромбоцитов, которые свидетельствовали о высокой активности заболевания у этих больных. У детей 1 группы побочных эффектов ГИБП на фоне лечения не наблюдалось и у 75% больных ГКС были успешно отменены. Во 2 группе побочное действие от препаратов наблюдалось у 2 пациентов с артериальной гипертензией, у 3 пациентов с синдромом Кушинга, у 2 пациентов с синдромом активации

макрофагов, у 1 пациента с катарактой, у 1 пациента с туберкулезом и у 1 пациента с сепсисом.

Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение тоцилизумаба.

Назначение ГИБП (тоцилизумаб) - человеческих моноклональных антител к рецептору IL-6 обусловило снижение активности болезни, подтвержденную нормализацией клинических симптомов и лабораторных показателей, позволило избежать назначения глюкокортикоидов перорально, а также способствовало переходу в стадию ремиссии ЮАсСН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию ЮАсСН тоцилизумаба был правильным и подтверждают его высокую эффективность в лечении данного орфанного заболевания у детей.

Литература

1. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (5): 14-25.
2. Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ЮИА. [и др.]. Вопросы современной педиатрии. 2011;3:2432.
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):26-34.
4. Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоречивой терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (5): 13-18.



5. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 154-158.
6. American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features /T. Beukelman [et al.]. Arthritis Care Res. 2011;63(4):465482. 1
7. Bader-Meunier B, Wouters C, Job-Deslandre C. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arch. Pediatr. 2010;17(7):1085-1089.
8. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2010. P. 794.
9. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. Acta Paediatr Suppl. 2006; 95: 38-41.
10. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial [OP0273]. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (Suppl. 3): 146.
11. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab (TCZ) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA): TENDER 52-Week Data [OP0006]. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (Suppl. 3): 67.
12. Fisher Corinne, Ioannou Yiannis, Hall-Craggs Margaret et al. Enthesitis Related Arthritis; a New Era of Understanding. Annals of Paediatric Rheumatology. 2012;(1):8-16
13. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. A. Ravelli, B. Lattanzi, A. Consolaro et al. Clin. Exp. Rheumatol. 2011;29(68):148152.
14. Habiba HM, Shaheenb DA, Elsedfyc GO et al. Clinical, laboratory and radiological predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a prospective study. Int J Clin Pediatr. 2012;(1):76-81.
15. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr. 2010;53(11):921-930.
16. Kelly A., Ramanan A. V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:477-81.
17. Ross E. Petty., Ronald M. Laxer., Carol B. Lindsley., Lucy R. Wedderburn. 2016. Elsevier. Pediatric rheumatology.

Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р., Собирова Ф.Б.

БОЛАЛАРДА ТИЗИМЛИ БОШЛАНУВЧИ ЮВЕНИЛ АРТРИТНИНГ КЕЧИШИГА ГЕН-ИНЖЕНЕРЛИ БИОЛОГИК ТЕРАПИЯНИНГ ТАЪСИРИ

Калит сузлар: болалар, тизимли бошланувчи ювенил артрит, ген-инженерли биологик терапия, тоцилизумаб.

Ма^аолада болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг клиник кечишига ген-инженерли биологик терапиянинг таъсири курсатилган. Олинган натижалар тахлилига кура, IL-6 рецепторига ^аарши одам моноклонал антитаначалари - ген-инженерли биологик препарат(тоцилизумаб)нинг тайинланиши касаллик фаоллигининг пасайишига олиб келиб, клиник симптомлар ва лаборатор курсаткичлар меъёрлашувида тасди^аланади, глюкокортико-

идларни огиз ортали буюрилишини олдини олиш имконини беради ҳамда тизимли бошланувчи ювенил артритни ремиссия бос^аичига утишини таъминлайди. Олинган натижалар тизимли бошланувчи ювенил артритнинг комплекс давосига тоцилизумабнинг киритилиши тугри эканлигидан далолат беради ва болаларда ушбу орфан касалликни даволашда унинг ю^аори самарага эгалигини тасди^алайди.

Akhmedova D.I., Ibragimov A.A., Akhmedova N.R., Sobirova F.B.

EFFECT OF GEN-ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY ON THE SYSTEM OF JUVENIL ARTHRITIS IN CHILDREN

Key words: children, systemic onset juvenile arthritis, genetically engineered biological therapy, tocilizumab.

The article demonstrates the effect of genetically engineered biological therapy on the clinical course of systemic onset juvenile arthritis in that the administration of human monoclonal antibodies against the IL-6 receptor - a genetically

children. The analysis of the results showed



engineered biological drug (tocilizumab) was confirmed by normalization of clinical symptoms and laboratory parameters, reduced disease activity, prevented oral administration of glucocorticoids and systemic initiating juvenile arthritis. provided the transition to the stage.

The results obtained showed that the addition of tocilizumab to the complex treatment of systemic onset juvenile arthritis was correct, and confirmed its high efficacy in the treatment of this orphan disease in children.

Ташматова Г.А.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID - 19

Ташкентская медицинская академия

Цель исследования. Выявить клиничко-функциональные особенности детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материалы и методы. Нами была проведена оценка проявлений COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт, историй болезни. Всего было изучено 27 историй болезни детей, с марта 2020 г. по январь 2021 г. и 56 амбулаторных карт детей в возрасте 8-16 лет с интермиттирующей и персистирующей БА (средний возраст - $10,8 \pm 1,2$ года) перенесших COVID-19.

Результаты. Показано, что симптомы COVID-19 могут быть схожи с симптомами обострения астмы и проявляться сухим кашлем, одышкой и повышением температуры, которое может наблюдаться и при обострениях астмы на фоне респираторной инфекции любого генеза.

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием в детском возрасте. В популяции детей с астмой, как правило, преобладает легкое и среднетяжелое течение (85-90%). Вирусные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений астмы. Особое внимание уделяется риновирусной инфекции, возбудитель которой, присоединяясь к ICAM1, легко проникает сквозь клеточную мембрану и становится инициатором воспалительного процесса. Крупные эпидемиологические исследования показали, что дети составляют 2-6% от общего числа подтвержденных случаев COVID-19, причем в большинстве случаев преобладает бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение [1,3].

Имеются данные о том, что регулярная базисная терапия у больных БА приводит к улучшению контроля заболевания, что немаловажно для выздоровления от COVID19 [4]. Симптомы COVID-19 могут быть похожи на симптомы обострения астмы и проявляться, например, сухим кашлем и одышкой. Лихорадка, которая является распространенным симптомом COVID-19, может помочь дифференцировать его от обострения астмы, хотя лихорадка иногда присутствует при вирус-индуцированном обострении астмы [2,5].

По данным экспертов ЕААСI по аллергическим заболеваниям и БА отсутствуют научные доказательства того, что лечение

аллергии увеличивает восприимчивость к SARS-CoV-2 или тяжесть течения COVID-19. Неконтролируемая бронхиальная астма классифицируется как фактор риска, поэтому одной из главных целей должна быть базисная терапия БА с помощью соответствующих лекарств и достижения контроля. Симптомы сезонной аллергии иногда напоминают грипп или ОРВИ и, следовательно, также могут свидетельствовать о наличии COVID-19 [6-8].

Цель работы - выявить клиничко-функциональные особенности детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материалы и методы

Нами была проведена оценка проявлений COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт и историй болезни. Всего было изучено 27 историй болезни детей, которые находились на стационарном лечении в детском отделении 1-й Зангиатинской больницы с марта 2020 г. по январь 2021 г. и 56 амбулаторных карт детей в возрасте 8-16 лет с интермиттирующей и персистирующей БА (средний возраст - $10,8 \pm 1,2$ года) перенесших COVID-19. Нами проведена ретроспективная оценка проявлений и влияния COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт, историй болезни, по результатам опроса детей и их родителей. В большинстве случаев коронавирусная инфекция выявлялась при об-