

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹,
Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹, Н.И. Тайбулатов¹, А.Н. Фетисова¹, О.Л. Ломакина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинический случай применения канакинумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к иммунодепрессантам и генно-инженерным биологическим препаратам

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 04.02.2014 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

В статье приведен случай успешного применения препарата моноклональных антител к интерлейкину 1 (канакинумаб) при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами с другим механизмом действия. Лечение канакинумабом в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, развитие стадии неактивной болезни, позволило снизить дозу преднизолона на 90% и воздержаться от внутривенного и внутрисуставного введения глюкокортикоидов.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, канакинумаб, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 88–93)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, в основе развития которого лежит активация и клеточного, и гуморального звена иммунитета. Иммуное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, результа-

том которых нередко становится полиорганная недостаточность, деструкция хрящевой и костной ткани суставов. Подобные изменения являются причиной инвалидизации, а в некоторых случаях — смерти пациентов [1].

Контроль над течением ЮИА достигается только применением патогенетической терапии и под-

R.V. Denisova¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, E.V. Mitenko¹,
E.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹, N.I. Taybulatov¹, A.N. Fetisova¹, O.L. Lomakina¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical Case: Use of Canakinumab in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Resistant to Immunosuppressants and Genetically Engineered Biopharmaceuticals

The article presents a case of successful use of an interleukin-1 monoclonal antibody drug (canakinumab) for severe systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to treatment with classic immunosuppressants and genetically engineered biopharmaceuticals with a different mode of action. Canakinumab treatment shortly provided reduction in clinical and laboratory parameters of the disease activity, life quality improvement, development of an inactive disease stage and allowed reducing the prednisolone dose by 90% and avoiding intravenous and intraarticular administration of glucocorticoids.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, canakinumab, children.

(Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 88–94)

разумеает подавление активности воспалительно-го синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, контроль системных проявлений болезни, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [2–4].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита — одна из важных проблем современной ревматологии. Таким препаратом является канакинумаб — полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие интерлейкин (IL) 1 β , играющего ведущую роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни [5, 6].

Эффективность канакинумаба демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Мальчик заболел в возрасте 5 лет в декабре 2010 г. В дебюте отмечались фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия, боль и ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, высокие лабораторные показатели активности (скорость оседания эритроцитов, СОЭ, 42 мм/ч; С-реактивный белок, СРБ, +++++). В стационаре по месту жительства после исключения инфекционных заболеваний, новообразований, гемобластозов был установлен диагноз юношеского артрита с системным началом. Мальчику был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в сут (17,5 мг), метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед внутримышечно (10 мг/нед), диклофенак по 50 мг/сут; проводился курс терапии иммуноглобулином человеческого нормальным. На фоне проводимого лечения купировались лихорадка, сыпь, воспалительные изменения в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Ребенок был выписан из стационара с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства и постепенно снижать дозу преднизолона. В мае 2011 г, когда доза преднизолона была снижена до 2,5 таблеток (12,5 мг), развилось обострение болезни: вновь появились фебрильная лихорадка, обильная сыпь на теле, утренняя скованность до 2 ч, воспалительные изменения в коленных, голеностопных и проксимальных межфаланговых суставах 2-го и 3-го пальцев обеих кистей, боль и ограничение движений в них. Ребенок был вновь госпитализирован в стационар по месту жительства, где при обследовании выявлены высокие лабораторные показатели активности болезни (СОЭ 55 мм/ч, СРБ +++++). В связи с обострением болезни было принято решение о проведении пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м² в нед внутривенно (35 мг/нед). В отделении было проведено 4 введения метотрексата без положительного эффекта. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне терапии мальчик был переведен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД) в июле 2011 г.

Ребенок поступил в отделение в возрасте 5,5 лет через полгода от начала болезни. При поступлении в отделение состояние ребенка расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные неоднократные подъемы температуры до фебрильных цифр, пятнисто-папулезная сыпь на теле и конечностях. Суставной синдром прогрессировал, отмечались воспалительные изменения в коленных, голеностопных суставах, проксимальных межфаланговых суставах 2–4-го пальцев обеих кистей. Движения в суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью более 2 ч. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз до 22×10^9 /л, тромбоцитоз до 700×10^9 /л, значительное ускорение СОЭ до 40 мм/ч, гипохромная анемия (уровень гемоглобина снижен до 77 г/л). В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 14 раз (75 мг/л). Ребенку были исключены периодические синдромы, гемабластозы и неопластические процессы. Учитывая клиническую картину болезни, результаты проведенных исследований, диагноз ювенильного идиопатического артрита с системным началом (согласно МКБ-10, M08.2) не вызывал сомнений.

Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (лихорадка, сыпь, высокая иммунологическая активность), по всем мировым протоколам были показаны к повышению дозы глюкокортикоидов для перорального приема до 1–2 мг/кг в сут. Но учитывая возраст ребенка, высокий риск развития у мальчика низкорослости и других тяжелых осложнений от приема глюкокортикоидов (остеопороз, ожирение, задержка полового развития, психоз, гормонозависимость и гормонорезистентность) [7], было принято решение отказаться от повышения дозы преднизолона и начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 — тоцилизумабом, согласно протоколу лечения сЮИА [8].

Пациенту препарат вводился внутривенно в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения препарата купировалась фебрильная лихорадка, снизились лабораторные показатели активности болезни, интенсивность боли, мальчик стал более активным, но сохранялись пятнисто-папулезная сыпь, субфебрилитет и воспалительные изменения в суставах.

Через 4 дня после первой инфузии тоцилизумаба у мальчика появились признаки кишечной инфекции (тошнота, рвота, диарея), вырос лейкоцитоз. В связи с этим была начата антибактериальная терапия амикацином. На следующий день у пациента рецидивировала лихорадка, при обследовании выявлено снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов в 2 раза, СОЭ — в 5 раз, повышение ферритина более 2000 нг/мл, трансаминаз — до 3 норм. На основании клинико-лабораторных данных диагностирован синдром активации макрофа-

гов, и по жизненным показаниям начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/кг на введение, продолжена антибактериальная терапия с положительным эффектом. На фоне проводимого лечения купировались лихорадка, признаки инфекционного заболевания, нормализовались лабораторные показатели: концентрация трансаминаз и ферритина.

Мальчику была продолжена терапия тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг на введение каждые 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед внутримышечно, что позволило достичь стадии неактивной болезни и начать снижение дозы преднизолона.

В январе 2012 г, когда доза преднизолона была снижена до 7,5 мг/сут, у мальчика вновь рецидивировали системные проявления болезни, такие как фебрильная лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия и воспалительные изменения в суставах. Ребенок вновь госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД.

При поступлении в отделение состояние было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневная фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на теле и конечностях, прогрессирование суставного синдрома с поражением коленных, голеностопных, тазобедренных, лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов всех пальцев обеих кистей. При этом в клиническом анализе крови число лейкоцитов и тромбоцитов, а также СОЭ соответствовали возрастной норме, а в иммунологическом анализе крови отсутствовало повышение концентрации СРБ. Учитывая развитие резистентности к терапии тоцилизумабом, выраженную гормонозависимость, высокий риск тяжелых осложнений от глюкокортикоидной терапии при повышении дозы преднизолона, было принято решение о назначении пациенту препарата ритуксимаб.

Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В лимфоцитов. В нашем отделении мы применяем ритуксимаб у пациентов с тяжелым сЮИА с 2006 г. [9]. Ритуксимаб данному пациенту назначили в дозе 375 мг/м² поверхности тела на 1 введение в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом состояние мальчика ухудшилось: отмечались фебрильная лихорадка до 4 эпизодов в сут, длительная (в течение 4–5 ч) утренняя скованность, слабость, выраженные боли в суставах, ребенок самостоятельно не мог встать с постели. Сохранялся генерализованный суставной синдром, сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах, выраженное ограничение подвижности во всех группах суставов. Зарегистрированы высокие лабораторные показатели активности болезни. Перед каждым введением ритуксимаба проводилась инфузия метилпреднизолона в дозе 100 мг. Побочных реакций на введение препарата не было.

Однако эффект от терапии был кратковременным, состояние пациента постепенно ухудшалось, вновь реци-

дивировала фебрильная лихорадка, сохранялись гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, нарастали слабость, артралгии, утренняя скованность, активность суставного синдрома. Ввиду тяжелого состояния и нарастающей инвалидизации была повышена доза метотрексата до 25 мг/м² в нед и инициирована терапия циклоспорином в дозе 4 мг/кг в сут; учитывая высокий риск развития синдрома активации макрофагов, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг в сут в течение 3 дней.

На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии уменьшились частота подъемов температуры (1–2 раз в сут), интенсивность болевого синдрома, воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах.

Однако, при повторном поступлении в ревматологическое отделение в июне 2012 г. у мальчика сохранялась активность заболевания: персистировали фебрильная лихорадка, слабость, артралгии, выраженное ограничение функции и скованность в суставах. При лабораторном обследовании выявлен лейкоцитоз до 30×10^9 /л, тромбоцитоз до 800×10^9 /л, гипохромная анемия, повышение сывороточной концентрации СРБ в 30 раз, снижение концентрации иммуноглобулина G, повышение сывороточной концентрации креатинина и мочевины до 2 норм. Несмотря на высокую активность болезни, мы вновь решили воздержаться от назначения глюкокортикоидов, учитывая вышеперечисленные серьезные нежелательные эффекты их терапии. В связи с активностью воспалительного процесса был проведен второй курс терапии ритуксимабом. Развитие гипогаммаглобулинемии послужило причиной проведения заместительной терапии иммуноглобулином человеческого нормального, а развитие нефротоксичности — причиной для отмены циклоспоринона.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после второго курса в состоянии ребенка отмечена положительная динамика: число подъемов температуры тела уменьшилось до 1 раза в сут, сократилось время утренней скованности, уменьшилась интенсивность артралгий, уменьшились экссудативные изменения в суставах, выросла общая активность пациента. Однако в течение последующих 4 мес состояние ребенка не улучшалось: персистировала фебрильная лихорадка, воспалительные изменения в суставах, сохранялись высокие лабораторные показатели активности болезни.

При поступлении в ревматологическое отделение в октябре 2012 г. состояние ребенка было расценено как тяжелое за счет фебрильной лихорадки, хронической интоксикации и генерализованного суставного синдрома; при физикальном обследовании отмечены сыпь, выраженная мышечная и общая гипотрофия, экссудативные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей; резкое ограничение и болезненность движений во всех суставах, включая тазобедренные (сгибание, разведение 70°, ротация), челюстно-височные и шейный отдел позвоночника; веретенообразная деформация пальцев рук; отечность в области лодыжек, ахилловых сухожилий. Наблюдались

Рис. 1. Внешний вид больного до назначения канакинумаба (А); функциональная способность локтевых (Б, Е), лучезапястных (В, Г, Е), коленных (Д) суставов, мелких суставов кистей (Е) до назначения канакинумаба



ограничение функциональной активности, сгибательные контрактуры в коленных, локтевых суставах; до ушей, плеч и лопаток ребенок не доставал, не ходил, не садился на корточки, кулаки не собирал, самостоятельно себя не обслуживал (рис. 1 А–Е) В клиническом анализе крови выявлялись гипохромная анемия (Hb 76 г/л), лейкоцитоз (32×10^9 /л), тромбоцитоз (770×10^9 /л), повышение СОЭ до 65 мм/ч. В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 178 мг/л (N до 5).

С учетом раннего начала заболевания, признаков агрессивного течения сЮИА (внесуставные проявления, генерализованный суставной синдром, высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой ранее глюкокортикоидной, иммунодепрессивной и биологической терапии) у ребенка имелись показания для повышения дозы преднизолона или проведения терапии генно-инженерным биологическим препаратом иного механизма действия. В этот период в Российской Федерации был зарегистрирован препарат канакинумаб (ингибитор IL 1) для лечения аутовоспалительных заболеваний.

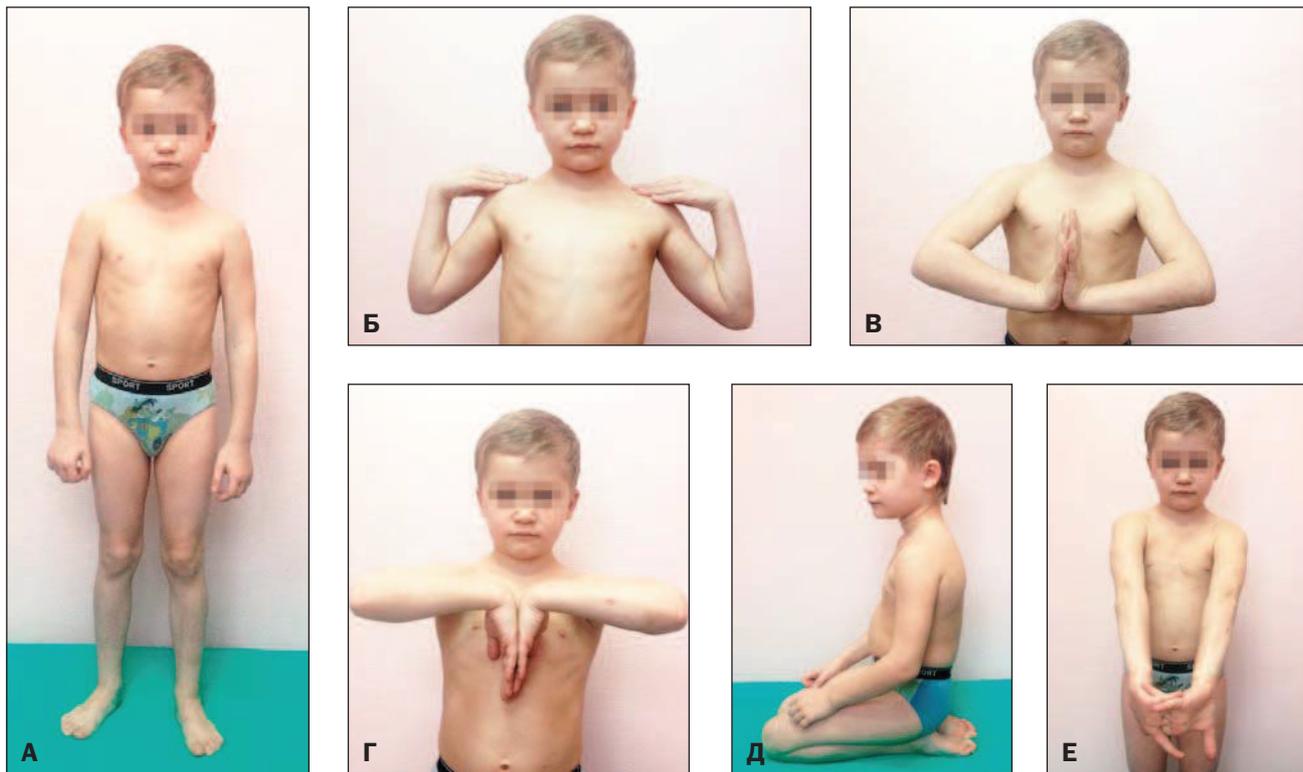
В последнее время было доказано, что ведущую роль в патогенезе сЮИА играют 2 цитокина — IL 6 и IL 1. Доказана эффективность и безопасность анти-IL1-терапии в лечении сЮИА [10–15]. В 2013 г. в Российской Федерации с возраста 2 лет по показаниям сЮИА зарегистрирован препарат канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее IL 1 β . Основанием для регистрации препарата послужили международные мультицентро-

вые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования [15].

В первом исследовании проводилась оценка эффективности однократной инъекции препарата по сравнению с плацебо. В исследование были включены 84 пациента с активным течением сЮИА (лихорадкой, артритом, повышением СРБ) в возрасте от 2 до 19 лет. Средняя продолжительность болезни составила около 2 лет; 58% пациентов ранее лечились биологическими агентами, 37% — анакинрой, 65% детей продолжали получать метотрексат в качестве сопутствующей терапии, 72% — глюкокортикоиды в дозе не более 1 г/кг в сут. В группу пациентов, лечившихся канакинумабом, были включены 43 ребенка, в группу плацебо — 41. Через 15 дней после первой инъекции препарата/плацебо отсутствие лихорадки и 30% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 84% пациентов, лечившихся канакинумабом, и лишь у 10% из группы плацебо; отсутствие лихорадки и 90% улучшение по критериям АКР — у 42 и 0%, стадия неактивной болезни — у 33 и 0% пациентов, соответственно ($p < 0,001$). Через 29 дней сохранялась такая же разница между группами. Пациенты, участвовавшие в данном исследовании, были включены во второе исследование эффективности и безопасности канакинумаба.

Исследование, включающее 177 детей с активным сЮИА, по дизайну было разделено на 2 части. Первая представляла собой открытое проспективное исследование со снижением дозы глюкокортикоидов. Все 128 пациентов лечились канакинумабом в течение

Рис. 2. Внешний вид больного через полтора года терапии канакинумабом (А); функциональная способность локтевых (Б, В), лучезапястных (В, Г, Е), коленных (Д) суставов, мелких суставов кистей (Е) через полтора года терапии канакинумабом



12–32 нед. При отсутствии лихорадки и 50% и более улучшении по критериям АКР разрешалось снижать дозу глюкокортикоидов. У 57 (45%) пациентов удалось снизить среднюю дозу преднизолона с 0,34 до 0,05 мг/кг в сут, а 42 (33%) больным полностью отменить глюкокортикоиды.

Вторая часть исследования по дизайну была двойной слепой плацебоконтролируемой с отменой терапии и регистрацией длительности периода между последней инъекцией препарата/плацебо и обострением. Всем пациентам, у которых регистрировалось обострение болезни, возобновлялась терапия канакинумабом. В группе пациентов, лечившихся плацебо, частота обострений была достоверно выше ($p = 0,003$) по сравнению с группой, лечившихся канакинумабом.

Профиль безопасности канакинумаба был сопоставим с плацебо. В первом исследовании было зарегистрировано по 2 случая серьезных нежелательных явлений, по 1 случаю синдрома активации макрофагов и по 1 случаю и инфекций в обеих группах. Во втором исследовании с отменой терапии число нежелательных явлений в группе, лечившихся канакинумабом, составило 2,34, в группе плацебо — 2,54 на 100 пациенто-дней.

Таким образом, результаты исследований канакинумаба продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с сЮИА, что позволило инициировать лечение канакинумабом нашему пациенту в ревматологическом отделении НЦЗД. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Препарат вводился внутривенно подкожно в дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта канакинумаба показал, что уже на следующий день после первого введения купировались лихорадка, сыпь (рис. 2 А–Е), мальчик стал более активным, удалось отменить нестероидные противовоспалительные препараты; через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности болезни (табл.); к 8-й нед наблюдения полностью купировались воспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений в них. К третьему введению препарата, через 12 нед терапии, у пациента был зарегистрирован статус неактивной болезни.

На фоне терапии канакинумабом в течение 1,5 лет у пациента сохраняется ремиссия болезни, удалось снизить дозу преднизолона до 2,5 мг/сут. На протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, не увеличилась частота острых респираторных инфекций.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, артритом, высокими лабораторными показателями активности, развитием вторичной резистентности к тоцилизумабу, недостаточной эффективностью ритуксимаба. Назначение человеческих моноклональных антител к IL 1 обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие стадии неактивной болезни, позволило снизить дозу глюкокортикоидов.

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии канакинумабом у больного, возраст 8 лет

Показатели	Длительность терапии канакинумабом					
	Фон	1 день	4 нед	8 нед	12 нед	1,5 лет
Температура тела, °С	38,8	36,6	36,6	36,6	36,7	36,8
Сыпь	+	нет	нет	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности, мин	240	нет	нет	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	31	17	9	0	0	0
Индекс функциональной недостаточности по опроснику SNAQ, баллы	2,5	-	1,25	0,5	0	0
СОЭ, мм/ч	65	35	8	4	2	2
Гемоглобин, г/л	76	84	104	118	124	128
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,7	3,8	4,02	5,2	5,1	4,9
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	770	580	390	330	280	310
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	28,4	18,5	11,4	9,7	8,8	5,7
СРБ, мг/л (норма до 5)	178	85	4,5	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Процент улучшения по критериям АКР _{педи}	-	-	70%	90% Неактивная болезнь	100% Неактивная болезнь	100% Ремиссия болезни
Доза преднизолона, мг/кг в сут	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,09

Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение канакинумаба. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препа-

рата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность канакинумаба для лечения системного варианта ювенильного идиопатического артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology. 6th Ed. J. Cassidy, R. Petty. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
2. Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N., Feldman B.M. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1595–1601.
3. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27: 491–496.
4. Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 15–24.
5. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005; 201: 1479–86.
6. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2013. 304 с.
7. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (5): 13–18.
8. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 37–56.
9. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Семикина Е.Л., Акулова С.С. Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (6): 96–100.
10. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A., Obici L., Barcellona R., Federici S. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1516–20.
11. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1505–15.
12. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R., Pillet P., Messiaen C., Bardin C. et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 747–54.
13. Nigrovic P.A., Mannion M., Prince F.H., Zeff A., Rabinovich C.E., van Rossum M.A. et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 545–55.
14. Nicolino R., Pierre Q., Nico W. et al. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Evaluating Dosing and Preliminary Safety and Efficacy of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With Active Systemic Features. *Arthritis & Rheumatism.* 2012; 64 (2): 557–567.
15. Nicolino R., Hermine I., Brunner et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2396–406.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «НовартисФарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «НовартисФарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «НовартисФарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции