

Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко, А.Ю. Спиваковская, О.В. Скупова, Е.Н. Шульгина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Спиваковский Юрий Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 39-08-02, e-mail: spivakovski65@mail.ru

Статья поступила: 04.12.2015 г., принята к печати: 25.12.2015 г.

В статье рассмотрен пример применения генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Лечение на первоначальном этапе характеризовалось резистентностью к высоким дозам глюкокортикоидов и цитостатиков. Описано успешное купирование висцеральных и суставных проявлений системного варианта ювенильного идиопатического артрита, нормализация лабораторных показателей активности болезни при применении препарата блокатора рецепторов интерлейкина 6. Отмечено стабильное улучшение состояния ребенка при наблюдении в течение года на фоне выбранной схемы противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, системный вариант, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

(Для цитирования): Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В., Спиваковская А.Ю., Скупова О.В., Шульгина Е.Н. Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (6): 672–676. doi: 10.15690/pf.v12i6.1491

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению, представленному в клинических рекомендациях Союза педиатров России, под ювенильным артритом следует понимать артрит неустановленной причины длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. В структуре ревматических болезней у детей в возрасте до 16 лет ведущее место занимает большая гетерогенная группа воспалительных заболеваний суставов, объединенных определением «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) и характеризующихся высоким риском инвалидизации [2, 3].

Классификация ювенильного идиопатического артрита

Несмотря на глубокую проработку проблем патогенеза, эпидемиологии, диагностики и терапии ЮИА, на протяжении последних десятилетий остаются нерешенными вопросы, связанные с классификацией этого заболевания и применением ее в реальной клинической практике. Наибольшее распространение из имеющихся международных (ACR, EULAR, ILAR) приобрела классификация ILAR (International League of Associations for Rheumatology; Всемирная лига ревматологических ассоциаций), принятая в г. Дурбан (1997), с последующими изменениями (г. Эдмонтон, 2001) [2, 4]. Эту классифика-

Y.M. Spivakovskiy, Y.V. Chernenkov, A.Y. Spivakovskaya, O.V. Skupova, E.N. Shulgina

Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of using genetically engineered biopharmaceutical tocilizumab in a child with systemic juvenile idiopathic arthritis. On the initial stage, the treatment was characterized by resistance to high doses of glucocorticoids and cytostatic drugs. Successful termination of visceral and articular manifestations of systemic juvenile idiopathic arthritis and normalization of laboratory indicators of disease activity in the setting of use of interleukin 6 receptor blocker were described. We observed stable improvement of the child's condition during a year-long follow-up in the setting of the selected anti-inflammatory therapy pattern.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, systemic variant, genetically engineered biopharmaceuticals, tocilizumab.

(For citation): Spivakovskiy Y.M., Chernenkov Y.V., Spivakovskaya A.Y., Skupova O.V., Shulgina E.N. Clinical Case of Tocilizumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (6): 672–676. doi: 10.15690/pf.v12i6.1491

цию широко используют в международных исследованиях, научных публикациях, что связано с четко очерченным кругом критериев принадлежности и критериев исключения, которые позволяют наиболее точно определять вариант заболевания [5]. В Российской Федерации установление диагноза ювенильный артрит, статистический учет и отчетность проводят согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [6].

Диагностика системного варианта ювенильного идиопатического артрита

Во всех упомянутых выше классификациях как отдельный вариант ЮИА выделяется системный вариант болезни (сЮИА). Первое описание сЮИА в медицинской литературе датировано 1897 г., когда английским врачом Д. Ф. Стиллом был описан клинический синдром, включающий артрит, лихорадку, спленомегалию и лимфаденопатию (синдром Стилла) [7]. В настоящее время диагноз сЮИА устанавливают согласно критериям классификации ILAR при наличии у ребенка в возрасте до 16 лет следующей симптоматики:

- ♦ артрит одного и более суставов и/или предшествующая или сопутствующая лихорадка продолжительностью не менее 2 нед, документированная в течение 3 сут ежедневно в сочетании с одним (или более) из следующих признаков:
 - мимолетные нефиксированные летучие эритематозные высыпания;
 - серозит;
 - генерализованная лимфаденопатия;
 - гепатомегалия и/или спленомегалия [5].

Патогенез системного варианта ювенильного идиопатического артрита

В настоящее время системный ЮИА рассматривается как аутовоспалительное заболевание, для которого типична активация врожденного иммунитета. Патогенез сЮИА отличает своеобразная цитокиновая реакция [8, 9]. На фоне снижения содержания интерферона γ отмечается значительное повышение концентрации ряда цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, Е-селектина [10, 11].

Особая роль в патогенезе сЮИА отводится ИЛ 1 и 6. Повышение содержания ИЛ 1 β связано с появлением таких симптомов, как лихорадка, анорексия и похудание, боль, с развитием местных явлений васкулита и тромбоза [12]. Повышение концентрации ИЛ 1 β , вероятно, играет решающую роль в механизмах, приводящих к повышению ИЛ 6, который, в свою очередь, играет важнейшую роль в формировании системной воспалительной реакции и воспалительного поражения суставов при сЮИА. Уровень повышения ИЛ 6 в периферической крови и синовиальной жидкости рассматривают как фактор прямой корреляции с активностью заболевания, уровнем лихорадочной реакции, содержанием белков острой фазы (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена, ферритина) [13]. Кроме того, ИЛ 6 активирует остеокласты, что ведет к остеопорозу, нарушению структуры и целостности хрящевой ткани [14].

При сЮИА значимую роль играют также другие цитокины — ИЛ 4 и 18, миелоидвысвобождающие белки 8 и 14, фактор ингибирования миграции макрофагов [15]. В целом выявляемые нарушения иммунной системы при сЮИА позволяют приблизить рассмотрение этого заболевания к группе аутовоспалительных болезней. Этот факт был отмечен на IV Международном конгрессе по систем-

ным аутовоспалительным заболеваниям (Бетезда, США, 2005), где сЮИА был причислен к группе мультифакториальных аутовоспалительных заболеваний [16, 17].

Лечение больных с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Вопросы лечения сЮИА всегда были крайне сложны. В разные периоды и с различной эффективностью в комплексной терапии этого заболевания в сочетании с традиционной иммуносупрессивной терапией использовали нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды (ГК), высокомолекулярные иммуноглобулины [18, 19].

С учетом преобладания в патогенезе сЮИА аутовоспалительных механизмов, обусловленных реакциями врожденного иммунитета, в терапии больных с этим заболеванием имеются и особенности в подходах к лечению генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Это связано с неэффективностью у пациентов с сЮИА базисных препаратов для иммуносупрессивной терапии и ингибиторов ФНО α . Поскольку ключевыми цитокинами аутовоспалительных реакций врожденного иммунитета служат ИЛ 1 и 6, их ингибирование позволяет достичь устойчивого терапевтического эффекта и остановить прогрессирование этой тяжелой болезни, что подтверждено многочисленными международными и российскими исследованиями, а также клиническим опытом [20–22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представленный клинический пример демонстрирует возможность использования различных подходов к терапии больных сЮИА и оценку их эффективности.

Пациент А., 5 лет 9 мес, поступил в стационар в апреле 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений (39–40°C), высыпания на коже, боль в нижних конечностях, в шее, резкую слабость, плохой аппетит.

Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на 28-й нед, хронической внутриутробной гипоксии плода, срочных родов. Ранний постнатальный период протекал без особенностей. Ребенок привит в родильном доме. С рождения находился на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 2–3 раза в год; детскими инфекциями не болел.

Из анамнеза заболевания: ребенок болен с последних чисел марта, когда появилось повышение температуры тела до субфебрильных значений (37,5–37,7°C). С 02.04.13 г. — температура поднималась до фебрильных цифр, мальчик получал амбулаторно последовательные курсы противовирусных препаратов, антибиотики (полусинтетические пенициллины), ситуационно — антипиретики. Температура тела снижалась до нормальных цифр, затем вновь повышалась (неоднократно в течение суток). Одновременно с гектической лихорадкой появилась пятнисто-папулезная необильная сыпь на бедрах, по поводу чего получал антигистаминные препараты I поколения без значительного эффекта. Сыпь носила летучий характер, элементы сыпи усиливались, и появлялись новые на фоне эпизодов повышения температуры тела. В течение последующих 3 сут отмечено появление обильной сыпи на лице с сохранением эпизодов гектической лихорадки (температура в течение дня повторно > 40°C), зафиксировано появление боли при движениях в конечностях (миалгии, артралгии).

В связи с наличием клинической картины сохраняющейся гипертермии пациент был госпитализирован в инфекционный стационар, где проведено обследование по алгоритму лихорадящего больного, не позволившее

обнаружить значимых инфекционных причин заболевания. Сохранились явления фебрилитета (до 40°C), «летучая» пятнисто-папулезная сыпь, местами сливающаяся, которая самостоятельно исчезала и появлялась вновь вне зависимости от приема медикаментов. Беспокоила боль в суставах нижних конечностей, в шее, в суставах рук. Ребенок не вставал на ноги, отмечалась выраженная слабость. В инфекционном стационаре в анализе крови — лейкоцитоз ($12,4\text{--}32,0 \times 10^9/\text{л}$ при норме $4,9\text{--}11,3 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом (8–19% при норме 1–5%), нейтрофилез (62–78% при норме 32–55%), резкое увеличение СОЭ (до 50 мм/ч при норме 4–12 мм/ч). В инфекционном стационаре проводилась комплексная антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения, аминогликозиды) без значимого эффекта. В течение 5 сут в условиях инфекционного стационара был назначен преднизолон парентерально из расчета 3 мг/кг массы тела, на фоне чего температура тела нормализовалась, ребенок стал вставать на ноги, появился аппетит, сыпь стала менее выраженной. На следующий день после отмены ГК вновь отмечено повышение температуры тела до 39,1°C. По результатам УЗИ брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. Для дальнейшего лечения и обследования мальчик был переведен в педиатрический стационар (КБ им. С. Р. Миротворцева Саратовского ГМУ).

При поступлении в педиатрический стационар: лихорадка до 39–40,2°C, ребенок не ходит, на коже пятнисто-папулезная, ярко-розовая, имеющая «летучий» характер сыпь, появляющаяся преимущественно на фоне температурной реакции; миалгии, артралгии. С 3-й нед наблюдения в стационаре дебютировал суставной синдром с вовлечением предплюсне-плюсневых суставов с обеих сторон, голеностопных суставов, левого коленного, правого локтевого, мелких суставов кистей и стоп (рис.) В клиническом анализе крови — гиперлейкоцитоз до $60 \times 10^9/\text{л}$, гипертромбоцитоз до $942 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), снижение концентрации гемоглобина до 70 г/л (при норме 120–140 г/л), СОЭ до 66 мм/ч, повышение содержания С-реактивного белка до 150 мг/л (при норме до 5 мг/л). В процессе обследования ребенку были исключены периодические синдромы, гемобластозы и неопластические процессы. Повторно проводилась стерильная пункция, неоднократно консультирован гематологом. Проведена

Рис. Проявления суставного синдрома у пациента А. в дебюте заболевания



компьютерная томография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и головного мозга — данных за объемное образование и лимфопролиферативный процесс не получено. Были описаны явления умеренной спленомегалии, увеличение лимфатических узлов грудной полости. После исключения септического процесса, онкологических заболеваний был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит с системным началом. Проведена комплексная терапия, в т. ч. пульс-терапия метилпреднизолоном (20 мг/кг в сут — 300 мг в/в) № 3, пульс-терапия мегадозами метотрексата ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед в/в № 7), массивная антибактериальная, симптоматическая, дезинтоксикационная терапия без положительного эффекта. Сохранялась лихорадка, отмечалось нарастание суставного синдрома, сохранялась сыпь, высокие лабораторные показатели активности болезни. В связи с вышеуказанным в условиях специализированного детского ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва), учитывая длительность течения заболевания, высокую активность воспалительного процесса, неэффективность пульс-терапии метотрексатом, ГК, прогрессирование суставного синдрома и системные проявления болезни, ребенку было назначено лечение препаратом — ингибитором рецепторов ИЛ 6, — тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг на введение каждые 2 нед.

Клиническая эффективность тоцилизумаба у нашего пациента выражалась в нормализации температуры тела уже после первой инфузии препарата. Динамика лабораторных показателей у пациента представлена в сводной табл. Суставной синдром имел более медленное обратное развитие и полностью купировался ко 2-му мес применения тоцилизумаба.

При наблюдении за пациентом в течение 18 мес на фоне лечения тоцилизумабом не отмечено возникновения значимых нежелательных явлений (инфузионных реакций, цитопений, трансфераземии). Переносимость препарата оставалась удовлетворительной. Ребенок продолжает получать терапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг с периодичностью 1 раз в 4 нед. На этом фоне значимые клинические симптомы сЮИА отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые научные публикации, позволившие с оптимизмом оценивать роль воздействия ГИБП на активность ИЛ 6 и, тем самым, значительно повысить эффективность лечения сЮИА, связаны с результатами исследования S. Yokota и соавт. [23]. Отмечено, что при применении ГИБП значительно уменьшалась зависимость пациентов от применения ГК, а следовательно, уменьшался риск развития потенциальных тяжелых осложнений как самого заболевания, так и осложнений, связанных с проводимой терапией.

Важной вехой в терапии сЮИА стала разработка и появление в реальной клинической практике препарата, способного связываться и блокировать рецепторы к ИЛ 6 [24, 25]. Этот препарат (тоцилизумаб) является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ 6. Он способен селективно связываться и подавлять как растворимые, так и мембранные рецепторы интерлейкина.

В рамках официальных протоколов лечения тоцилизумаб в настоящее время является одним из препаратов выбора наряду с ингибиторами ИЛ 1 в лечении системной формы ЮИА в разных странах [26]. Согласно утвержденным Стандартам медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом (Приказ МЗ РФ № 668н от 07.11.2012 г., № 777н от 09.11.2012 г.), единственным из ГИБП, который следует назначать пациентам с сЮИА при неэффективности стандартной терапии

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания пациента А. на фоне проводимой терапии

Показатели	Пульс-терапия метилпреднизолоном		После пульс-терапии высокими дозами метотрексата	Лечение тоцилизумабом				
	До	После		После 1-й инфузии	После 2-й инфузии	4 нед	26 нед	52 нед
Температура тела, °С	39–40	39–40	39–40	N	N	N	N	N
Наличие сыпи	+	+	+	–	–	–	–	–
Суставной синдром	+	+	+	+	±	–	–	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,57	3,52	3,28	4,00	4,71	4,5	4,5	4,4
Гемоглобин, г/л	97	99	77	82	105	112	115	122
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	18,9	37,9	15,4	8,99	8,82	7,01	6,55	6,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	459	827	706	820	369	332	298	310
СО ₂ , мм/ч	51	35	59	36	5	3	3	5
С-реактивный белок, мг/л	146	150	120,4	22,5	5,1	1,3	1,05	< 1
Улучшение по критериям АКР _{педи}	–	–	–	–	–	70%	Неактивная болезнь	Ремиссия

(нестероидные противовоспалительные средства и ГК), является блокатор рецепторов ИЛ 6 тоцилизумаб.

Во многом основанием к оформлению официальных рекомендаций стали результаты многолетних международных клинических исследований, самым крупным среди которых было исследование TENDER [20, 27]. В этом исследовании оценивали эффективность тоцилизумаба у пациентов с сЮИА ($n = 112$), у которых в течение не менее 6 мес не было получено эффекта от «стандартных» методов терапии данного заболевания. Следует указать, что у большей части пациентов предыдущее лечение другими ГИБП (ингибиторами ФНО α , блокаторами ИЛ 1) было неэффективно. К моменту начала лечения у 58% пациентов отмечалась лихорадка, у 36% — сыпь. Главным критерием эффективности служило число пациентов, которые к 12-й нед лечения не имели лихорадки и достигли как минимум 30% улучшения по критериям эффективности Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). К этому сроку указанный уровень положительного ответа был достигнут у 85% пациентов-участников исследования по сравнению с 24% в группе плацебо-контроля. Кроме того, более 70% детей, получавших тоцилизумаб, достигли к этому сроку 70, а более 35% детей — 90% улучшения по критериям АКР_{педи}, в то время как в группе, получавшей плацебо, этих уровней достигли 8 и 5% больных, соответственно.

Во второй части исследования, через год с момента начала открытой фазы, у 48% пациентов не было признаков активности заболевания, 70% уровня эффективности достигли 80% пациентов и чуть менее 60% достигли 90% уровня эффективности по критериям АКР_{педи}. Более чем у 1/2 пациентов, получавших тоцилизумаб, в данном исследовании удалось отменить ГК, а у тех, кто был вынужден продолжить их прием, доза была существенно снижена (с 0,3 до 0,06 мг/кг). Спустя 2 года у 88% пациентов из оставшихся в исследовании сохранялся 70% уровень улучшения по критериям АКР_{педи}, при этом статус ремиссии был достигнут у 1/3 пациентов. В ходе исследования было описано и некоторое число нежелательных явлений, наиболее частыми из которых были инфекции, головная боль и диарея. Инфузионные реакции зафиксированы у 16% больных в группе тоцилизумаба в сравнении с 5% в группе плацебо. Среди иных нежелательных явлений, зафиксированных в исследовании, следует отметить нейтропению различной степени выраженности, что характеризует особенность применения тоцилизумаба при сЮИА [28].

Что касается отечественных исследований, то в 2013 г. сотрудники Научного центра здоровья детей представили ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения тоцилизумаба у больных сЮИА по результатам 12-месячного наблюдения [22, 29]. В исследование были включены 75 детей с сЮИА. Через 6 мес лечения фаза неактивной болезни зафиксирована у 64% пациентов, а через 1 год — у 73%. Среди возможных нежелательных явлений отмечены нейтропения и лейкопения, трансфераземия. По результатам исследования авторы указали на высокую эффективность тоцилизумаба, в т. ч. у пациентов с самыми тяжелыми вариантами течения заболевания и предварительной медикаментозной рефрактерностью не только к классическим цитостатикам и ГК, но и к ГИБП иных групп (ингибиторы ФНО α , анти-В-клеточной терапии).

По данным исследований ученых Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, по результатам наблюдения за 33 пациентами с сЮИА предпринята попытка разработать клинко-лабораторные критерии, позволяющие выделять группы пациентов высокого и низкого риска, у которых возможно применение тоцилизумаба в режимах каждые 2 или 4 нед, соответственно, без ущерба оценки эффективности и безопасности [30].

Сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проведено наблюдение за 49 детьми с сЮИА, находившихся на лечении тоцилизумабом. Авторы оценили влияние на результаты лечения тоцилизумабом самых различных факторов, среди которых были возраст манифестации основных симптомов сЮИА, длительность лечения к моменту начала применения ингибитора рецепторов ИЛ 6, в т. ч. использование других ГИБП в анамнезе, выраженность суставных и висцеральных проявлений заболевания. При оценке результатов были проанализированы вопросы безопасности длительного использования данного лекарственного средства, причины его отмены и возможности возобновления терапии. Была отмечена высокая эффективность тоцилизумаба при сЮИА, рекомендовано проведение регулярного мониторинга состояния пациентов, соблюдение разумного подхода к вопросам изменения программ лечения. Кроме того, выделен ряд неблагоприятных факторов течения заболевания, наличие которых у пациента позволяет рассматривать вопрос о наиболее раннем использовании терапии блокаторами рецепторов ИЛ 6 [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример подтверждает эффективность тоцилизумаба в программной терапии сЮИА, возможность достижения низкой активности и ремиссии заболевания. Применение препарата требует неукоснительного соблюдения правил и режимов его введения. При этом необходим обязательный динамический лабораторный контроль показателей клинического и биохимического анализа крови, динамическая оценка клинического статуса пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева ЕИ, Баранов АА, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, Карагулян НА, Литвицкий ПФ, Митенко ЕВ, Слепцова ТВ, Фетисова АН, Чистякова ЕГ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. М.: Педиатръ. 2013. 120 с.
2. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edn. J Cassidy, R Petty, R Laxer, C Lindsley (eds.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011.
3. Ревматология: Клинические рекомендации Издание 2-е, исправленное и дополненное. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 752 с.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur A-M, Suares-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–392.
5. Ревматология: национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 720 с.
6. URL: <http://mkb-10.com> (доступно на 15.10.2015)
7. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47–65.
8. Muller K, Herner EB, Stagg A, Bendtzen K, Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheum.* 1998;37(5):562–569.
9. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, Lieuwen D, Passo MH, Glass DN. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheum.* 1998;25(7):1388–1398.
10. De Benedetti F, Pignatti P, Bernasconi S. Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Relation to onset types, disease activity, and synovial fluid leukocytes. *J. Rheum.* 1999;26(2):425–431.
11. De Benedetti F, Vivarelli M, Pignatti P et al. Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheum.* 2000;27(9):2246–2250.
12. Pascual V, Allantaz F, Patel P, Palucka AK, Chaussabel D, Banchereau J. How the study of children with rheumatic diseases identified interferon- α and interleukin-1 as novel therapeutic targets. *Immun Rev.* 2008;223(1):39–59.
13. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum.* 2009;21(5):533–537.
14. Wong PKK, Quinn JMW, Sims NA, Van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):158–168.
15. Moller JC, Paul D, Ganser G. et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheum.* 2010;28(6):912–918.
16. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res.* 2009;23(5):655–664.
17. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November, 2005. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):961–964.
18. Laxer RM, Schneider R. Systemic-onset juvenile chronic arthritis. Oxford Textbook of Rheumatology. 2004. Oxford University Press, Oxford, UK. P. 798–810.
19. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИЕ, Жолобова ЕС. Иммуноглобулин для внутривенного введения — необходимый компонент лече-

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Хоффманн-Ля Рош Лтд.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Ю. М. Спиваковский — получение авторского гонорара за подготовку статьи.

Ю. В. Черненко, А. Ю. Спиваковская, О. В. Скупова, Е. Н. Шульгина — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ния тяжелого системного ювенильного артрита. *Педиатрическая фармакология.* 2003;1(3):35–41.

20. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R., Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell DJ, Martini A. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Randomized Trial of Tocilizumab in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385–2395.

21. Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):204–213.

22. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ., Исаева КБ., Слепцова ТВ., Митенко ЕВ., Чистякова ЕГ., Фетисова АН. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(2):26–34.

23. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:818–825.

24. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371(9617):998–1006.

25. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1256–1257.

26. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Illovič NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1551–1563. Doi: 10.1002/acr.22087.

27. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, Grom A, Wulffraat N, Henrickson M, Jerath R, Kimura Y, Kadva AK, Wang J, Martini A. Tapering and withdrawal of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in inactive disease: results from an alternative dosing regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:8–9. Doi: 10.1002/art.38417.

28. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, Burgos-Vargas R, Horneff G, Huppertz HI, Minden K, Myones BL, Onel K, Wang J, Bharucha K, Lovell D, Martini A. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:23–24. Doi:10.1002/art.38422.

29. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Isaeva KB, Sleptsova TV, Mitenko EV, Taybulatov NI, Chistyakova EG, Fetisova AN. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology.* 2013;2013:548312. DOI: 10.1155/2013/548312.

30. Костик ММ, Дубко МФ, Снегирёва ЛС, Масалова ВВ, Корнишина ТЛ, Лихачёва ТС, Чикова ИА, Исупова ЕА, Кучинская ЕМ, Глебова НИ, Калашникова ОВ, Часнык ВГ. Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(5):18–23.