

Е.И. Алексеева^{1, 2}, С.И. Валиева^{1, 3}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹,
О.Л. Ломакина¹, А.М. Чомахидзе¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом

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, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 16.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

В статье описан случай успешного применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 тоцилизумаба у двухлетнего пациента с тяжелым течением системного ювенильного идиопатического артрита, резистентного к пероральным и парентеральным глюкокортикостероидам, нестероидным противовоспалительным препаратам, метотрексату. Уже после первого введения тоцилизумаба купировались лихорадка и болевой синдром, значительно уменьшилась утренняя скованность, к 4-й нед введения препарата нормализовались лабораторные показатели активности болезни, к 16-й нед полностью регрессировали воспалительные изменения в суставах, была констатирована фаза неактивной болезни. Длительность ремиссии суставного синдрома и системных проявлений после применения тоцилизумаба составила 20 мес. Нежелательных реакций на фоне проводимой терапии не зарегистрировано.

Ключевые слова: тоцилизумаб, ювенильный идиопатический артрит, дети.

(Для цитирования: Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Ломакина О.Л., Чомахидзе А.М. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 15 (4): 390–394. doi: 10.15690/pf.v13i4.1613)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое заболевание, характеризующееся развитием прогрессирующего артрита периферических суставов, сопровождающееся такими системными проявлениями, как лихорадка, сыпь (эритематозная, перемежающаяся, летучая), генерализованная лимфадено-

патия, гепатоспленомегалия, полисерозит. Отмечается значительное повышение уровня лабораторных маркеров воспалительной активности (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, фибриноген, лейкоциты, тромбоциты) [1, 2]. Течение заболевания характеризуется развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, прогрессирующим функциональной недо-

Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Tatyana M. Bzarova^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Tatyana V. Sleptsova¹,
Olga L. Lomakina¹, Alexandra M. Chomakhidze¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab: Clinical Case

This article describes a case of successfully used tocilizumab (interleukin 6 receptors monoclonal antibodies) in a two-year patient with severe systemic juvenile idiopathic arthritis resistant to oral and parenteral glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and methotrexate. Just after the first injection of tocilizumab, fever and pain ceased, morning stiffness decreased significantly; laboratory disease activity indices normalized by the 4th week of drug use; by the 16th week inflammatory changes in the joints regressed completely, the disease entered its inactive phase. After using tocilizumab, remission duration was 20 months for articular syndrome and systemic manifestations. No adverse reactions have been registered.

Key words: tocilizumab, juvenile idiopathic arthritis, children.

(For citation: Alekseeva Ekaterina I., Valieva Saniya I., Bazarova Tatyana M., Denisova Rina V., Sleptsova Tatyana V., Lomakina Olga L., Chomakhidze Alexandra M. Clinical Case: Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 15 (4): 390–394. doi: 10.15690/pf.v13i4.1613)

статочности и инвалидизации пациента, связанной с костно-хрящевой деструкцией в суставах, задержкой физического развития. Это значительно снижает качество жизни пациентов с ЮИА и их родителей [3, 4].

Лечение системного ЮИА представляет собой сложную задачу. Это связано с недостаточной эффективностью у таких пациентов иммунодепрессантов, в частности метотрексата [5, 6]. Применение пероральных и парентеральных глюкокортикостероидов часто приводит к развитию тяжелых побочных эффектов и обострению заболевания — при отмене или снижении дозы [2].

По данным многочисленных исследований последних лет, системный ЮИА относится к группе аутовоспалительных заболеваний, и одну из ключевых ролей в его патогенезе играет интерлейкин (Interleukin, IL) 6. Высокое содержание IL 6 в синовиальной жидкости и сыворотке крови приводит к развитию тяжелого деструктивного артрита и системных проявлений болезни, повышению лабораторных маркеров воспалительной активности, развитию гипохромной анемии. IL 6 блокирует выработку гормона роста, аденокортикотропного и соматотропного гормонов, с чем связывают задержку роста и когнитивные нарушения у этих пациентов. С активностью IL 6 связывают развитие амилоидоза — одного из наиболее тяжелых осложнений системного ЮИА [7, 8].

В результате многочисленных клинических исследований применения тоцилизумаба (гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6) у пациентов с системным ЮИА была показана высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата [9–11]. Иллюстрацией вышеизложенного является представленный нами клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент А.Т. наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей с диагнозом «Системный ювенильный идиопатический артрит» с декабря 2014 г.

Анамнез болезни. Мальчик заболел остро 31 июня 2014 г. (в возрасте 1 года 9 мес), когда у него отмечались повышение температуры тела до 39–40°C, покраснение горла, высыпания полиморфного характера, усиливающиеся на высоте лихорадки. Ребенок консультирован педиатром по месту жительства, поставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция. Аллергический дерматит». Назначены антигистаминные, жаропонижающие препараты, интерферон (в суппозиториях). Несмотря на проводимую терапию, сохранялись фебрильная лихорадка (до 3 подъемов в сут), сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки (рис. 1). Ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства. При обследовании выявлена гипохромная анемия (гемоглобин, Hb, 105 г/л), остальные показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы. Ребенку был выставлен диагноз «Аллергический дерматит». Назначены антигистаминные препараты, энтеросорбенты, местно — мази с глюкокортикостероидами; проводилась антибактериальная терапия. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохранялись фебрильная лихорадка и обильная пятнисто-папулезная сыпь), был назначен преднизолон для внутримышечного введения в дозе 10 мг/кг в сут в течение 3 дней с переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в сут (10 мг/сут). Доза преднизолона была постепенно снижена, и препарат отменен через 10 дней.

Рис. 1. Пятнисто-папулезная сливная сыпь в дебюте заболевания (июнь 2014 г.)



На фоне проводимой терапии купировались лихорадка, сыпь; до октября 2014 г. ребенок чувствовал себя удовлетворительно.

С 16 октября 2014 г. без очевидного провоцирующего фактора у ребенка вновь появилась лихорадка. Подъемы температуры (до 39,0°C) до 3 раз в сут сопровождались ознобом, плохо отвечал на прием жаропонижающих препаратов. В это же время у ребенка развился выраженный болевой синдром в коленных и голеностопных суставах, ребенок отказывался ходить. Мальчик был направлен на стационарное лечение в педиатрическое отделение Областной детской клинической больницы г. Рязани.

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Ребенок вялый, выраженная слабость. Отмечались развитие полиартикулярного суставного синдрома с поражением коленных, голеностопных, плечевых, мелких суставов кистей и стоп, а также лихорадки до фебрильных цифр (до 3 раз в течение суток).

При осмотре выявлена лимфаденопатия (пальпировались множественные лимфатические узлы в области шеи, подмышечные, паховые, подвижные, безболезненные, диаметром до 5–7 мм).

В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 40 мм/ч (норма до 15), лейкоцитоз до 17×10^9 (норма 6–11), анемия (Hb 96 г/л при норме 115–140); в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 60 мг/л. Мальчику проводилась антибактериальная терапия без эффекта. Сохранялись лихорадка, полиартрит.

Ребенку выполнены компьютерная томография органов грудной клетки, живота, биопсия костного мозга — патологии не выявлено. На основании данных анамнеза, клинической картины, проведенного лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом». Мальчику назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед (19 мг/м² площади поверхности тела в нед) внутримышечно; учитывая тяжесть состояния (сохраняющаяся фебрильная лихорадка, неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов), проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг/сут (25 мг/кг в сут) в течение 3 дней. Мальчик получил 3 введения метотрексата. На фоне лекарственной терапии сохранялись ежедневные подъемы температуры до 38–39°C, выраженные воспалительные изменения, болевой синдром

Рис. 2. Общий вид больного до начала лечения тоцилизумабом (А) и на фоне проводимой терапии (Б)



Рис. 3. Воспалительные изменения в коленных, голеностопных, мелких суставах стопы до начала (А) и на фоне терапии тоцилизумабом (Б)



и нарушение функции в коленных, голеностопных, мелких суставах кистей и стоп, значительное повышение лабораторных маркеров активности болезни. В связи с сохраня-

ющейся активностью болезни мальчик был госпитализирован в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (Москва).

При поступлении в отделение НЦЗД у ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр до 3 раз/сут, слабость, признаки поражения тазобедренных, коленных, голеностопных, мелких суставов кистей и стоп с выраженными экссудативными изменениями, болевым синдромом и утренней скованностью более 3 ч (рис. 2А, 3А). Также при поступлении у ребенка отмечался кашицеобразный стул до 3–5 раз/сут без патологических примесей.

При осмотре обращали на себя внимание отставание в физическом развитии (рост ребенка 87 см, вес 11 кг), лимфаденопатия.

В клиническом анализе крови — анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ; в иммунологическом — повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.).

При проведении инструментального обследования выявлена гепатоспленомегалия; признаки серозита не обнаружены.

Учитывая длительность лихорадки, наличие полиморфной сыпи в анамнезе, ребенку проведен полногеномный анализ на аутовоспалительные синдромы (CAPS, TRAPS) — мутаций не выявлено.

С целью исключения хронического воспалительного заболевания кишечника, учитывая наличие разжиженного стула до 5 раз/сут, повышенный уровень кальпротектина (955 мкг/г при норме 0–45), ребенку проведены колоноскопия, эзофагогастроуденоскопия под наркозом, морфологическое исследование материалов лестничной биопсии. Данных за развитие у ребенка неспецифического язвенного колита, болезни Крона не получено. Выявлены умеренно выраженные неспецифические воспалительные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прямой кишки. Учитывая данные анамнеза, клинической картины, проведенного обследования, диагноз «Юношеский артрит с системным началом» был подтвержден.

Лечение. Учитывая тяжелое течение заболевания, наличие маркеров неблагоприятного прогноза (ранний возраст пациента, длительная лихорадка, большое количество пораженных суставов, высокие лабораторные

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом у пациента А.Т., возраст 4 года

Показатели	Период наблюдения				
	Исходно	1 сут	4 нед	24 нед	20 мес
Температура тела, °С	39,5	36,6	36,6	36,4	36,7
Утренняя скованность, мин	180	30	5	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	88	52	3	5	3
Гемоглобин, г/л	81	93	109	115	125
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,82	4,01	4,73	4,95	4,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	717	521	329	326	264
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,1	7,4	7,6	8,1	6,0
С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 г/л)	71,1	4,3	< 1,0	< 1,0	< 1,0
Улучшение по критериям АКР _{педи}	-	-	90%	-	-
Рост, см	87	87	87	95	100

Примечание. АКР_{педи} — критерии активности Американской коллегии ревматологов (ACR, 2011).

показатели активности болезни), неэффективность терапии глюкокортикостероидами для внутривенного введения, метотрексатом в дозе 19 мг/м² в нед, ребенку был назначен тоцилизумаб, продолжена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед внутримышечно.

Тоцилизумаб зарегистрирован в Российской Федерации, США, Японии. Показаниями для его назначения является в том числе ювенильный идиопатический артрит — системный и полиартикулярный варианты [12–14]. К моменту назначения препарата ребенок достиг возраста 2 лет 5 мес, длительность болезни составляла 6 мес.

Тоцилизумаб вводился внутривенно, капельно, в дозе 12 мг/кг массы тела на введение 1 раз в 2 нед. Уже после первой инфузии препарата купировалась лихорадка, значительно уменьшились утренняя скованность, болевой синдром; ребенок стал активным, подвижным, значительно улучшился эмоциональный фон. В клиническом анализе крови нормализовалось количество лейкоцитов, тромбоцитов; уменьшилась СОЭ, нормализовалась сывороточная концентрация СРБ (см. табл.). Через 4 нед терапии купировались воспалительные изменения в коленных, голеностопных, мелких суставах кистей и стоп, значительно увеличился объем движений в них, нормализовался уровень гемоглобина, СОЭ (см. табл.). Через 6 мес от начала терапии состояние мальчика оставалось стабильным, полностью были купированы воспалительные изменения, нормализовался объем движений в суставах (рис. 2Б, 3Б). Лабораторные маркеры активности болезни полностью нормализовались, была констатирована стадия неактивной болезни. Ребенок вырос за первые 6 мес терапии на 8 см. Эффект от проводимой терапии сохраняется в течение 20 мес. В настоящее время увеличен интервал между введениями тоцилизумаба до 1 раза в 4 нед, без признаков обострения заболевания. За время лечения тоцилизумабом нежелательных реакций на введение препарата не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация диагноза ювенильного идиопатического артрита в дебюте заболевания — сложная клиническая задача. Развитие у ребенка системных проявлений (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия), сопровождающихся значительным повышением лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровня СРБ), даже при наличии признаков поражения периферических суставов требует проведения комплексного обследования с целью исключения гемобластозов, лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей, вирусных и бактериальных инфекций, ревматических болезней, аутовоспалительных синдромов [4, 15]. В представленном клиническом случае наличие у мальчика фебрильной лихорадки в течение 1 мес, не отвечающей на применение нестероидных противовоспалительных и антибактериальных препаратов, обильной пятнисто-папулезной сыпи, усиливающейся на высоте лихорадки и не сопровождающейся зудом, являлось основанием для проведения углубленного обследования с целью исключения вышеуказанных состояний. Более того, применение глюкокортикостероидных гормонов для парентерального и перорального приема до проведения необходимого обследования значительно отодвинуло сроки постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии.

При рецидивировании системных проявлений и развитии полиартрита по месту жительства были проведе-

ны необходимые обследования и выставлен диагноз «Ювенильный идиопатический артрит, системный вариант». Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза (ранний возраст дебюта, выраженность системных проявлений, значительное изменение лабораторных показателей активности болезни, развитие тяжелого полиартрита с поражением тазобедренных суставов) [1, 4, 15], мальчику вновь проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидными гормонами, был назначен метотрексат. Лечение не принесло результатов — сохранялась фебрильная лихорадка, прогрессировал полиартрит, ребенок практически не передвигался самостоятельно, что подтверждает информацию о невысокой эффективности метотрексата [4, 5] и глюкокортикостероидов при системном ЮИА.

В последнее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности тоцилизумаба при системном юношеском артрите. Так, одним из наиболее значимых исследований последних лет является международное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование TENDER с участием 43 центров в 17 странах [12, 14]. В Российской Федерации исследования по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным ЮИА проводились в Научном центре здоровья детей [16], НИИ ревматологии [17]. Результаты этих исследований оказались сопоставимыми и продемонстрировали высокую эффективность и безопасность тоцилизумаба. Эффект терапии зависел от длительности, возраста дебюта и степени активности болезни. Более медленный ответ на лечение отмечался у пациентов с серозитами, длительным полиартритом. Показано, что наилучшие результаты были достигнуты у пациентов, начавших терапию в ранние сроки болезни.

Наличие факторов неблагоприятного прогноза являлось основанием для назначения генно-инженерной биологической терапии с использованием гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумаба при поступлении ребенка в НЦЗД. Проводимая терапия позволила не только добиться ремиссии суставного синдрома и системных проявлений болезни, прогрессирования костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациента, но и избежать назначения глюкокортикостероидных гормонов, предотвратив тем самым развитие побочных эффектов такой терапии и вернув ребенка и его семью к нормальной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная верификация диагноза, назначение адекватной терапии в ранние сроки формирования болезни влияют на развитие тяжелых осложнений системного юношеского артрита, предотвращают прогрессирование заболевания и, очевидно, меняют прогноз данного заболевания. Тоцилизумаб является препаратом выбора для лечения системного юношеского артрита, о высокой эффективности которого свидетельствует в том числе и представленное клиническое наблюдение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer, Bristol-Myers Squibb, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

О. Л. Ломакина, А. М. Чомахидзе — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

А. М. Чомахидзе <http://orcid.org/0000-0002-9795-9335>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 218–322.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
3. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491–496.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общей ред. А.А. Баранова. — М.: Веди; 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by A.A. Baranov. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
5. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849–1857. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::aid-anr22>3.0.co;2-f.
6. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат — «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 42–49. [Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Denisova RV. Methotrexate — «gold standard» of juvenile rheumatoid arthritis treatment. *Current pediatrics*. 2011;10(1):42–49. (In Russ).]
7. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin-6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998; 25(2):203–207.
8. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):583–589. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202470.
9. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1281–1288. doi: 10.1186/ar1826.
10. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.

11. Sawhney S, Aggarwal M. Tocilizumab for the treatment of systemic onset JIA: a single centre experience from India. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(Suppl 1):A49. doi: 10.1186/1546-0096-10-S1-A49.

12. De Benedetti F, Brunner HI, Allen R, et al. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis across baseline demographic and disease characteristics and prior/baseline treatments: 52-week data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(Suppl):1029–1030.

13. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):715.

14. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.

15. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Детская ревматология* / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Yuvenil'nyi artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. *Detskaya revmatologiya*. Ed by A.A. Baranov, E.I. Alexeeva. Scientific Center of children's Health of RAMS, I.M. Sechenov First Moscow Medical University. Moscow: Pediatr; 2013. 120 p. (In Russ).]

16. Баранов А.А., Алексеева И.И., Денисова Р.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 26–34. [Baranov AA, Alekseeva II, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of Tocilizumab treatment in children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12-month follow-up. *Current pediatrics*. 2013;12(2):26–34. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v12i2.617.

17. Каледа М.И., Никишина И.П. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 236–245. [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the treatment of children with systemic juvenile arthritis: analysis of factors influencing the therapy efficiency in the long term. *Current pediatrics*. 2015;14(2):236–245. (In Russ).] doi:10.15690/vsp.v14i2.1292.