

М.Ш. Шингарова², Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева^{1, 3},
М.Л. Травина¹, К.Б. Исаева¹, М.А. Солошенко¹, О.Л. Ломакина¹

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

Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 10.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Остеопороз — типичное проявление системного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и осложнение глюкокортикостероидной терапии. Высокий риск возникновения переломов при остеопорозе остается актуальной проблемой ревматологии. **Цель исследования:** изучить влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ЮИА. **Методы.** Изучали истории болезни детей (< 18 лет) с системным ЮИА и известными результатами денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1–L4) до и после 12 мес терапии тоцилизумабом. **Результаты.** Проанализировано 49 историй болезни пациентов (из них 24 девочки) с системным ЮИА. Медиана возраста больных составила 14 (7; 21) лет, возраста дебюта заболевания — 4 (1; 14) года, длительности болезни — 9 (2; 19) лет. У всех детей отмечена высокая активность заболевания, у 23 (47%) — ограничения функциональной активности (оценка по вопросу СНАQ). Глюкокортикостероиды в дозе 0,5 мг/кг в сут перорально получали 36 (74%) детей, внутривенно — 32 (65%). У всех детей тоцилизумаб применяли в дозе 12 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. До назначения тоцилизумаба остеопороз (Z-score < -2,5 SD) был выявлен у 15 (30%) детей, остеопения (Z-score от -1 до -2) — у 14 (29%), переломы костей в прошлом — у 5 (11%). Через 1 год лечения стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была зарегистрирована у 100% больных, увеличилась физическая активность (оценка по СНАQ). Доза глюкокортикостероидов per os снижена у всех пациентов до 0,05 мг/кг в сут, пульс-терапия не проводилась. На фоне терапии наблюдалось увеличение значений Z-score с исходных -1,2 (-5,8; 1,9) до -0,7 (-4,7; 3,0) через 12 мес терапии ($p < 0,001$) и минеральной костной плотности — с 0,6 (0,3; 1,3) до 0,7 (0,4; 1,2) соответственно ($p < 0,001$). Новых переломов костей не отмечено. **Заключение.** У пациентов с системным ЮИА на фоне терапии, включавшей тоцилизумаб, отмечены положительные изменения состояния костной ткани.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб, остеопороз.

(Для цитирования: Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Валиева С.И., Травина М.Л., Исаева К.Б., Солошенко М.А., Ломакина О.Л. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 560–564. doi: 10.15690/pf.v13i6.1669)

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это артрит одного и более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 сут в течение минимум 2 нед в сочетании с кратковременной (летучей) эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией и/или серозитом (перикардит, плеврит и/или перитонит) [1]. Системный ЮИА — одно из самых распространенных заболеваний детского возраста в ревматологии [2].

У детей с системным ЮИА обычно отмечается задержка роста и повышенная продукция интерлей-

кина (Interleukin, IL) 6, который отвечает за манифестацию системного воспалительного ответа, а также влияет на метаболизм костной ткани, стимулирует дифференцировку остеокластов, вызывая таким образом резорбцию костной ткани [2]. Перемежающаяся лихорадка, задержка роста и остеопороз — все эти клинические проявления ЮИА можно объяснить гиперпродукцией IL6 [3].

До недавнего времени для лечения системного ЮИА требовалась длительная терапия глюкокортикостероидами (на протяжении 3 и более месяцев [4]) в высоких дозах [5, 6], что является одним из факторов риска развития остеопороза и вызывает серьезные побочные эффекты, в том числе остеопороз с обширными пере-

ломами [7, 8]. С внедрением в терапию ревматических заболеваний генно-инженерных биологических препаратов, которые избирательно воздействуют на иммунную систему и позволяют устранить необходимое звено в патогенезе, появилась возможность уменьшить частоту и длительность применения стероидных гормонов и, тем самым, избежать развития осложнений [6].

Целью настоящего исследования было изучить влияние терапии, включавшей тоцилизумаб — моноклональные антитела к рецептору IL6 — на состояние костной ткани у пациентов с системным ЮИА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст до 18 лет; подтвержденный диагноз системного ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology); лечение тоцилизумабом в стабильных дозах в течение минимум 12 мес; наличие результатов денситометрии до назначения тоцилизумаба и спустя 12 мес от начала терапии.

Критерии не включения: псориаз у пациента и родственников 1-й степени родства; анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом; сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника; синдром Рейтера; передний увеит у родственников 1-й степени родства; генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром; положительный результат генетического анализа на антиген HLA-B27.

Источники данных

В исследовании анализировали истории болезни пациентов, госпитализированных в специализированное

ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с 2009 по 2016 г.

Оценка состояния костной ткани

Минеральная плотность костной ткани оценивалась ретроспективно по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1–L4) на аппарате Lunar DPX-MD Plus. Уровень минерализации скелета оценивался по минеральной костной плотности (Bone mineral density, BMD) и стандартному показателю Z-score, который характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, нормальная минеральная плотность диагностировалась при Z-score > -1 SD, остеопения — при Z-score < -1 SD, но > -2,5 SD, остеопороз — при Z-score < -2,5 SD.

Оценка клинической эффективности терапии

Индивидуальную эффективность лечения оценивали согласно критериям ремиссии заболевания С. Wallace (2011) [9]:

- отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии; нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ);
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин.

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования с Этическим комитетом не согласовывалось. Применение тоцилизумаба у пациентов было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД. Перед началом терапии родители

Meyri S. Shingarova², Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}, Rina V. Denisova¹, Saniya I. Valieva^{1, 3}, Marina L. Travina¹, Kseniya B. Isaeva¹, Margarita A. Soloshenko¹, Olga L. Lomakina¹

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

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study

Background. Osteoporosis — a typical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) and aggravation of glucocorticosteroid therapy. High risk of fractures with osteoporosis remains an urgent issue of rheumatology. **Objective:** Our aim was to study the effect of tocilizumab on bone tissue with patients having systemic JIA. **Methods.** History of children's disease (< 18 years) with systemic JIA and known results of densitometry of the lumbar spine (L1–L4) before and after 12 months of tocilizumab therapy have been studied. **Results.** Anamnesis of 49 patients (including 24 girls) having systemic JIA have been analyzed. The median age of patients was 14 (7; 21), the age of onset of the disease — 4 (1; 14), disease duration — 9 (2; 19) years. High activity of the disease has been noted with all children; 23 (47%) had limitation of functional activity (score on the questionnaire CHAQ). 36 (74%) children took 0.5 mg/kg of glucocorticosteroids per day orally, 32 (65%) — intravenously. Tocilizumab was applied for all children in a dose of 12 mg/kg 1 time every 2 weeks. Prior to prescribing tocilizumab, osteoporosis (Z-score < -2.5 SD) was detected with 15 (30%) children, osteopenia (Z-score -1 and -2) — with 14 (29%) children, past bone fractures — with 5 (11%) children. After 1 year of treatment, inactive stage of the disease/remission according to the criteria of C. Wallace was recorded with 100% of patients; physical activity (assessed by CHAQ) increased. Glucocorticosteroids per os dose was decreased to 0.05 mg/kg per day for all patients; pulse therapy was not performed. Along with the therapy, increase in the values of Z-score from baseline -1.2 (-5.8; 1.9) to -0.7 (-4.7; 3.0) after 12 months of therapy ($p < 0.001$) and mineral bone density — 0.6 (0.3, 1.3) 0.7 (0.4, 1.2) respectively ($p < 0.001$) was observed. New bone fractures were not observed. **Conclusion.** Therapy that included tocilizumab resulted in positive changes in bone status with patients having systemic JIA. **Key words:** children, systemic juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, osteoporosis.

(For citation: Shingarova Meyri S., Alexeeva Ekaterina I., Bzarova Tatiana M., Denisova Rina V., Valieva Saniya I., Travina Marina L., Isaeva Kseniya B., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L. The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 560–564. doi: 10.15690/pf.v13i6.1669)

и пациенты в возрасте старше 14 лет подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Обработку данных производили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (95% доверительного интервала, ДИ). При нормальном распределении количественных данных их описание выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Изменение значений качественных показателей на фоне терапии оценивали с помощью критерия МакНемара, количественных показателей — с помощью теста Fridman ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены данные 49 пациентов с системным ЮИА, из них 24 (49%) девочки. Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев ювенильного идиопатического артрита, предложенных ILAR. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 14 (7; 21) лет, возраста дебюта системного ЮИА — 4 (1; 14) года, длительности болезни — 9 (2; 19) лет.

Активность заболевания

Высокая активность заболевания до начала терапии с использованием тоцилизумаба отмечена у всех пациентов. Медиана числа системных проявлений на одного больного составила 3 (3; 4), болезненных суставов — 9 (6; 12), припухших суставов — 5 (0; 10). Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ составила 80 (60; 90) баллов, общая оценка активности болезни врачом (по ВАШ) — 80 (70; 80) баллов. Полиартрит регистрировался у 25 (51%) пациентов, олигоартрит — у 12 (25%), артралгия — также у 12 (25%) больных. По данным лабораторных методов обследования у всех пациентов отмечалась высокая общевоспалительная

реакция: СОЭ была повышена у 42/49 (86%) пациентов, сывороточная концентрация СРБ — у 44/49 (90%) (табл.).

Гиподинамия

Снижение нормальной мышечной активности отмечалось у 23/49 (47%) детей, медиана длительности утренней скованности составляла 50 (30; 90) мин. По специальному вопроснику для определения функциональных нарушений (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) у 20/49 (41%) пациентов наблюдалась выраженная (индекс CHAQ > 1,5), у 29/49 (59%) — умеренная (индекс CHAQ < 1,5) функциональная недостаточность (см. табл.).

Лекарственная терапия

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания 36/49 (74%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе 0,5 (0,4; 0,7) мг/кг в сут; 32/49 (65%) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 12,5 (5; 30) мг/кг. Всем пациентам был назначен тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед (см. табл.). Все дети также дополнительно получали препараты кальция и витамина D.

Через 12 мес лечения, включавшего тоцилизумаб, ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 35 (71%) пациентов, стадия неактивной болезни/ремиссия — у всех больных. Высокая эффективность терапии тоцилизумабом характеризовалась купированием суставного синдрома, увеличением объема движений в суставах, а также сокращением продолжительности утренней скованности. Выраженность функциональной недостаточности (по индексу CHAQ) уменьшилась в 6 раз. На фоне терапии у всех пациентов нормализовались лабораторные показатели активности болезни и самочувствия (оценка пациентом или его родителем); показатели активности болезни (оценка врачом по ВАШ) характеризовались улучшением общего состояния пациентов. Доза глюкокортикостероидов *per os* была снижена у всех 36 пациентов, пульс-терапия метилпреднизолоном не проводилась (см. табл.).

Таблица. Характеристика пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом ($n = 49$) на фоне терапии тоцилизумабом

Показатель	Исходно	Через 12 мес	<i>p</i>
<i>Клинические признаки активности болезни</i>			
Число болезненных суставов, абс.	9 (6; 12)	0 (0; 3)	0,008
Число припухших суставов, абс.	5 (0; 10)	0,5 (0; 1)	0,010
Число системных проявлений на 1 больного, абс.	3,0 (3,0; 4,0)	0,06 (0; 0,5)	0,001
Длительность утренней скованности, мин	50 (30; 90)	10 (2; 15)	0,875
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	80 (70; 80)	7,5 (5; 15)	0,475
Общее самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	80 (60; 90)	10 (5; 15)	0,087
Функциональная способность (опросник CHAQ), баллы	1,5 (1,0; 2,5)	0,25 (0; 0,25)	0,379
<i>Лабораторные признаки активности болезни</i>			
СОЭ, мм/ч (норма 2–15)	52 (22; 62)	5 (2; 10)	0,047
СРБ, мг/л (норма 0–5)	78 (40; 90)	0,1 (0; 2)	0,081
<i>Глюкокортикостероидная терапия</i>			
Пероральная, мг/кг в сут	0,5 (0,4; 0,7)	0,05 (0; 0,2)	0,058
Внутривенная, мг/кг	12,5 (5; 30)	0	0,008

Примечание. Описание данных выполнено с указанием медианы и значений 95% доверительного интервала (в скобках).

Основной результат исследования

До назначения тоцилизумаба остеопороз по данным денситометрии имели 15/49 (31%) детей, остеопению — 14/49 (29%); нормальные показатели регистрировались у 20/49 (41%). Через 12 мес терапии, включавшей тоцилизумаб, остеопороз диагностировался у 8/49 (16%; $p = 0,012$), остеопения — у 12/49 (25%; $p = 0,065$), нормальные показатели — уже у 29/49 (59%; $p = 0,047$) детей. До назначения тоцилизумаба медианные значения показателя Z-score составили -1,2 (-5,8; 1,9), BMD — 0,6 (0,3; 1,3) г/см². Через 12 мес лечения отмечена положительная динамика: значения показателя Z-score увеличились до -0,7 (-4,7; 3,0) ($p < 0,001$; рис. 1), показателя BMD — до 0,7 (0,4; 1,2) г/см² ($p < 0,001$; рис. 2). Переломы костей в анамнезе были у 5/49 (10%) детей. В течение 12 мес терапии, включавшей тоцилизумаб, новых случаев переломов костей не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Настоящее ретроспективное исследование, выполненное в Российской Федерации, представляет данные, подтверждающие эффективность терапии тоцилизумабом у детей с системным ЮИА. Выраженные противовоспалительный и гормоносберегающий эффекты позволяют избежать возникновения таких осложнений, как остеопороз и компрессионные переломы. Результаты исследования показали, что через 12 мес терапии тоцилизумабом стадия неактивной болезни/ремиссия по критериям С. Wallace была зарегистрирована у всех больных. Доза глюкокортикостероидной терапии для орального приема была снижена, внутривенного введения метилпреднизолона не проводилось. В нашем исследовании были проанализированы данные показателей денситометрии, по результатам которой была выявлена статистически достоверная положительная динамика состояния костной ткани у детей с системным ЮИА.

Обсуждение основного результата исследования

Системный ЮИА является одной из самых тяжелых форм артрита в детском возрасте [6]. С появлением генно-инженерных биологических препаратов, которые

обладают высокой специфичностью и прицельно влияют на определенное звено в патогенезе болезни, произошли значительные изменения в терапии ревматических заболеваний. Основными препаратами для лечения сЮИА в течение многих лет были системные глюкокортикостероиды в высоких дозах, однако подобная длительная терапия приводила к многочисленным неблагоприятным побочным эффектам, в том числе к остеопорозу [5, 6, 10]. По данным литературы, проведен ряд исследований эффективности и безопасности применения тоцилизумаба у пациентов с системным ЮИА. Результаты исследований продемонстрировали высокую эффективность тоцилизумаба у этого контингента больных: ремиссия заболевания регистрировалась более чем в 70% случаев [10–12]. Однако, в указанных исследованиях не оценивали состояние минеральной плотности костной ткани до и на фоне лечения тоцилизумабом.

Известно, что остеопения и остеопороз чаще всего наблюдаются при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА, а снижение костной массы ассоциировано с высокой активностью заболевания и числом вовлеченных в патологический процесс суставов. У пациентов с системным ЮИА довольно часто отмечается уменьшение минеральной плотности костной ткани (BMD) и значений показателя Z-score, а наличие остеопороза нередко приводит к обширным переломам позвонков, что неизбежно ведет к инвалидизации пациента и снижению качества жизни ребенка [4].

В 2014 г. было проведено исследование, в котором оценивали изменение уровня остеокальцина — маркера активности остеобластов — и продукта деградации коллагена I типа С-телопептида (СТХ-1) — маркера активности остеокластов — у детей с системным ЮИА на фоне лечения тоцилизумабом. В исследование было включено 112 пациентов с системным ЮИА в возрасте от 2 до 17 лет. По данным исследования, исходные уровни сывороточного остеокальцина и СТХ-1 зависели от концентрации СРБ, что демонстрирует взаимосвязь между воспалительным ответом и процессами костного ремоделирования. На фоне терапии (2 года) было отмечено значительное увеличение сывороточного уровня остеокальцина и СТХ-1, а также соотношения остеокальцин/СТХ-1 [13].

Рис. 1. Изменение значений Z-score по данным денситометрии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом на фоне 12-месячной терапии, включавшей тоцилизумаб

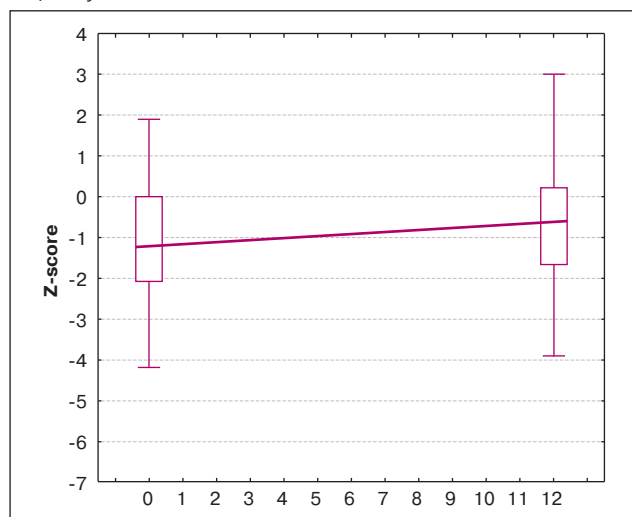
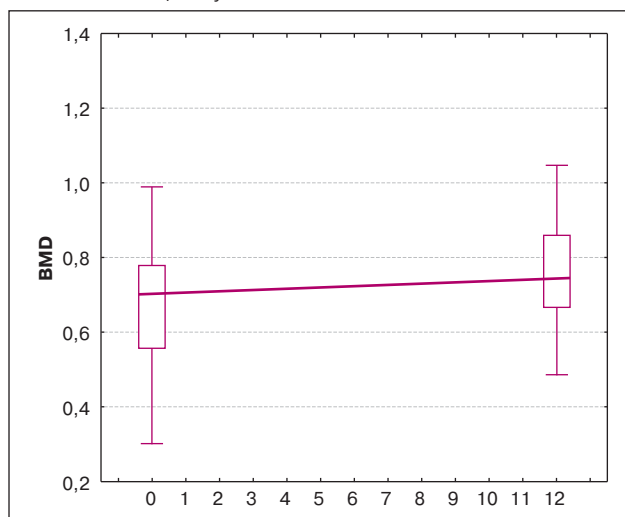


Рис. 2. Изменение значений минеральной плотности костной ткани (BMD) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом на фоне 12-месячной терапии, включавшей тоцилизумаб



Метаболизм кости характеризуется двумя противоположными процессами — образованием новой костной ткани остеобластами и деградацией старой — остеокластами. Масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости в данный период времени в зависимости от количества активированных участков ремоделирования. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной. При развитии остеопороза формирование кости может быть или снижено, или нормально, или даже повышено, но степень усиления формирования всегда меньше, чем степень усиления резорбции [14]. Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что увеличение соотношения остеокальцин/СТХ-1 ведет к формированию баланса между процессами образования кости и ее резорбцией, а терапия тоцилизумабом значительно уменьшает риск возникновения остеопороза у детей, страдающих системным ЮИА.

Денситометрия является наиболее чувствительным методом выявления остеопороза [4]. Однако, этот метод улавливает изменения в плотности костной ткани не раньше чем через 1 год и более. Поэтому при включении пациентов в исследование учитывали длительность терапии тоцилизумабом и наличие результатов денситометрии до начала терапии и через 1 год на фоне лечения. Оценивая полученные результаты, мы отметили положительную динамику значений Z-score и BMD, уменьшение числа детей с проявлениями остеопороза и остеопении. Помимо этого, был проведен анализ факторов риска возникновения остеопороза у пациентов с системным ЮИА, таких как высокая активность заболевания, гиподинамия и наличие длительной пероральной и внутривенной глюкокортикостероидной терапии в высоких дозах. Спустя 1 год от начала лечения отмечалось снижение активности болезни, т.е. нивелировались факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани, что оказывало положительное влияние на состояние скелета и уменьшало вероятность возникновения остеопороза.

Ограничения исследования

Исследование является ретроспективным с небольшой численностью исследуемой группы и относительно коротким периодом наблюдения. Следует указать, что все пациенты в исследовании получали дополнительную

терапию препаратами кальция и витамина D. Таким образом, данный факт мог повлиять на метаболизм костной ткани и результаты денситометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз является важной медико-социальной проблемой в детской ревматологии. У пациентов с системным ЮИА это осложнение наблюдается довольно часто, поэтому грамотно подобранная патогенетическая терапия ведет к минимизации данных нежелательных явлений. Моноклональные антитела к рецептору IL6 тоцилизумабу обладают выраженными противовоспалительными и гормоносберегающими эффектами, что положительно влияет на состояние костной ткани, а также снижает риск возникновения у детей остеопении и остеопороза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

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

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

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

М. Л. Травина, К. Б. Исаева, М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы принимали участие в подготовке статьи или пересмотре ее интеллектуального содержания, все авторы поддержали окончательный вариант, одобренный к публикации.

ORCID

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Детская ревматология. Атлас* / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Педиатр; 2015. — С. 66–69. [*Detskaya revmatologiya. Atlas*. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. 2nd ed. Moscow: Peditr; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
2. Murakami M, Tomiita M, Nishimoto N. Tocilizumab in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2012;4:71–79. doi: 10.2147/OARRR.S21969.
3. Wedderburn LR, Nistala K. *Rheumatic diseases of childhood*. In: Firestein GS, Kelley WN, Budd RC, et al. *Kelley's textbook of rheumatology*. Oxford: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1741–1751.
4. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011;2011:569417. doi: 10.4061/2011/569417.
5. Vannucci G, Cantarini L, Giani T, et al. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(5):343–349. doi: 10.1007/s40272-013-0038-0.
6. Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318:65–70. doi: 10.1111/nyas.12436.
7. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answer, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416–426. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
8. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):56–59. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
9. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 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. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
10. Beukelman T. Treatment advances in systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:21. doi: 10.12703/P6-21.
11. 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.
12. Herlin T. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(6):517–525. doi: 10.1586/eci.12.49.
13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):840–848. doi: 10.1002/art.38984.
14. Romero-Barco CM, Manrique-Ariza S, Rodriguez-Perez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3):149–152. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.010.