

Е.А. Лигостаева^{1, 2}, Н.А. Цурикова², Е.А. Алексеева^{3, 4}, С.И. Валиева³, Т.М. Бзарова³, Т.В. Слепцова³¹ Областная детская больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения тоцилизумаба у больной полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника

Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «Областная детская больница»

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 294-57-95, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Статья поступила: 22.06.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье описан случай полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита с поражением суставов шеи и височно-нижнечелюстных суставов, рефрактерного к терапии классическим иммунодепрессантом. Представленный клинический пример демонстрирует высокую эффективность тоцилизумаба у пациентки с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, сопровождающимся поражением осевого скелета. Уже после первого введения тоцилизумаба отмечено уменьшение боли в шейном отделе позвоночника и пораженных суставах, снижение выраженности функциональных нарушений в височно-нижнечелюстных и межфаланговых суставах, шейном отделе позвоночника; достигнуто 30% улучшение по индексам JADAS, Американской коллегии ревматологов (ACR_{pedi}30). К 8-й нед терапии у девочки уменьшились пролиферативные изменения в суставах кистей, артралгии, сократилась длительность утренней скованности. Через 3 мес отмечалось снижение активности ювенильного идиопатического артрита по индексу DAS28, а также скорости оседания эритроцитов и сывороточной концентрации С-реактивного белка. Нежелательных явлений на фоне терапии тоцилизумабом не отмечено. Снизилась активность болезни (по визуально-аналоговой шкале), уменьшилась функциональная недостаточность (по опроснику Children Health Assessment Questionnaire). Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита, шейный отдел позвоночника, тоцилизумаб.

(Для цитирования: Лигостаева Е.А., Цурикова Н.А., Алексеева Е.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В. Опыт применения тоцилизумаба у больной полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 467–470. doi: 10.15690/pf.v12i4.1430)

467

Е.А. Ligostaeva^{1, 2}, N.A. Curikova², E.I. Alekseeva^{3, 4}, S.E. Valieva³, T.M. Bzarova³, T.V. Sleptsova³¹ Regional Children's Hospital, Rostov-na-Donu, Russian Federation² Rostov State Medical University, Russian Federation³ Scientific Center of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation⁴ I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

Experience of Using Tocilizumab in a Patient with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis with Cervical Spine Lesions

The article describes a case of polyarticular juvenile idiopathic arthritis lesions of the cervical spine. This clinical example demonstrates the high efficiency of tocilizumab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis with lesions of the cervical spine. After the first injection of tocilizumab a decrease in the following was observed: pain in the cervical spine and affected joints, severity of functional disorders in the temporomandibular joint and the interphalangeal joints, cervical spine; a 30% improvement in the JADAS, ACR_{pedi}30 was achieved. By the 8th week of therapy the proliferative changes in the joints of the hands and arthralgia decreased, as well as the duration of morning stiffness. After 3 months there was a decrease in the activity of Jia (DAS28), and the erythrocyte sedimentation rate and serum concentrations of C-reactive protein. Adverse effects during therapy with tocilizumab were not observed. The disease activity decreased, (assessed using the visual analog scale (VAS)), as well as the functional impairment (assessed using the Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ)). The emotional status and quality of life of the child and her family improved significantly.

Key words: children, polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, cervical spine, tocilizumab.

(For citation: Ligostaeva E. A., Curikova N. A., Alekseeva E. I., Valieva S. E., Bzarova T. M., Sleptsova T. V. Experience of Using Tocilizumab in a Patient with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis with Cervical Spine Lesions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 467–470. doi: 10.15690/pf.v12i4.1430)

ВВЕДЕНИЕ

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в развитие мировой фундаментальной и клинической медицины [1]. Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении механизмов развития ювенильного идиопатического артрита, что способствовало расширению возможностей патогенетической терапии этого заболевания [2–5].

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний у детей, которое часто приводит к ограничению физической активности ребенка и значительному ухудшению качества его жизни [6–8]. По проведенным эпидемиологическим исследованиям в Российской Федерации, в структуре ЮИА доля полиартикулярного варианта составляет 15–30% и зависит от территориальных особенностей [9–11].

Современная концепция терапии ЮИА предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после идентификации диагноза. Препаратом первой линии в настоящее время считают метотрексат. Он обычно назначается парентерально в дозе 15 мг/м² площади поверхности тела в нед [12, 13]. В связи с выраженным болевым синдромом пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА часто вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты для уменьшения боли в суставах [14, 15].

В настоящее время при неэффективности или непереносимости метотрексата для лечения детей применяют генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия [16]. Принципиально важным является индивидуальный подход к выбору генно-инженерного биологического препарата, который складывается из клинического варианта и длительности болезни, наличия экстраартикулярных проявлений, пола, возраста пациента [17]. В последние годы наиболее часто применяются препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α . Однако, у ряда пациентов с ЮИА они показали свою неэффективность и/или непереносимость [18–22]. В настоящей статье мы представляем клинический пример эффективности лечения полиартикулярного варианта ЮИА с поражением шейного отдела позвоночника с использованием ингибитора сигнальных путей интерлейкина (IL) 6-зависимой клеточной активации тоцилизумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная С., возраст 14 лет, наблюдается в педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская больница» (ОДБ) с мая 2015 г., в ревматологическом отделении ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) — с июня 2015 г.

Из анамнеза. Девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, длина — 51 см. Закричала сразу. До возраста 4 мес находилась на грудном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику соответственно возрасту. Реакция Манту отрицательная. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа, желчно-каменная болезнь, хронические запоры, редко — острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по ревматическим болезням неотягощен.

Девочка заболела в возрасте 13 лет (январь, 2015), когда впервые появились боли в коленных суставах. К врачу не обращались. В феврале 2015 г. после эпизода острой респираторной инфекции состояние ухудшилось: появилась припухлость в коленных суставах, сопровождаемая повышением местной температуры, болезненностью и ограниче-

нием движений в них. Также отмечались артралгии в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей.

В апреле 2015 г. пациентка госпитализирована в педиатрическое отделение ГБОУ «РостГМУ» МЗ РФ.

При поступлении в стационар у девочки отмечались жалобы на боли в области шеи, в локтевых и лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, коленных суставах, а также выраженные головные боли, снижение остроты зрения. Длительность утренней скованности доходила до 120 мин. У девочки 2–3 раза в сут отмечались подъемы температуры тела до 37,8°C.

При объективном осмотре зафиксировано увеличение в объеме обоих локтевых и лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов I пальца левой кисти и II–V пальцев правой кисти, коленных суставов и плюснефаланговых суставов I пальца обеих стоп; боль, ограничение движений в пораженных суставах.

При лабораторном обследовании отмечены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25–33 мм/ч, сыывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 30 мг/л (норма до 5 мг/л), уровня антител к ДНК до 159 МЕ/мл (норма до 25).

По данным ультразвукового исследования коленных и лучезапястных суставов выявлены артрит, супрапателлярный бурсит, двусторонний подкапсульный синовит, кисты Беккера, теносиновит сухожилий длинных разгибателей пальцев правой кисти.

На рентгенограмме обеих кистей отмечалось уменьшение четкости суставных щелей.

Пациентка консультирована офтальмологом: данных за увеит не выявлено.

Учитывая возраст девочки (до 16 лет), длительность заболевания (> 6 нед), клиническую картину болезни, а также результаты проведенного обследования, выставлен диагноз: «Ювенильный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный, 2-я степень активности, рентгенологическая стадия 1, функциональный класс 2».

Начата противовоспалительная терапия классическим иммуносупрессантом — метотрексатом — для подкожного введения из расчета 12,5 мг/м² поверхности тела в нед (20 мг на инъекцию). Первое введение препарата произведено 13.04.2015: нежелательных реакций не отмечено. Через 2 нед выполнено повторное введение препарата, после чего пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжить терапию метотрексатом амбулаторно по месту жительства.

После выписки из стационара, несмотря на лечение метотрексатом, состояние девочки продолжало прогрессивно ухудшаться, развились явления правосторонней спастической кривошеи (25.04.2015). Больная повторно консультирована неврологом и ревматологом педиатрического отделения ГБОУ «РостГМУ» МЗ РФ.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника обнаружены признаки нарушения статики (выпрямление физиологического шейного лордоза, формирование минимальной кифотической деформации).

С целью купирования явлений спастической правосторонней кривошеи неврологом были назначены миорелаксанты центрального действия, седативные средства и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак *per os* и внутримышечно). Терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе. На фоне проводимого лечения видимой положительной динамики не отмечалось, в связи с чем родители пациентки самостоятельно обратились к мануальному терапевту: проведены 5 сеансов мануальной терапии без эффекта. Явления правосторонней кривошеи сохранялись и сопровождались выраженным болевым синдромом в шейном отделе позвоночника.

В мае 2015 г., учитывая прогрессирующее течение суставного синдрома, вовлечение в патологический процесс суставов шеи, неэффективность базисной противоревматической терапии, девочка госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО ОДБ.

При осмотре: суставной синдром носил полиартикулярный характер; отмечались пролиферативные изменения в коленных суставах, веретенообразная деформация III–IV пальцев обеих рук, умеренное ограничение движений в вышеперечисленных суставах, боль при ходьбе на носочках; выраженное поражение осевого скелета, правосторонняя спастическая кривошея за счет ограничения движений в шейном отделе позвоночника и, как следствие, ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах. Прием пищи осуществлялся с большим трудом.

В клиническом анализе крови: СОЭ 7 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ 12 мг/л (норма до 5).

В иммунологическом анализе крови: ревматоидный фактор не превышал нормальных величин, однако уровень сывороточной концентрации антител к ДНК был в 5 раз выше нормы.

Активность по индексу JADAS71 соответствовала 39; отмечалась выраженная функциональная недостаточность по вопроснику CHAQ (2,7).

Представление о диагнозе следующее: «Полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита».

Перед нами была поставлена сложная задача: несмотря на полиартикулярный характер суставного синдрома, а также анамнез заболевания, возникали сомнения относительно этиологии правосторонней кривошеи — являлась ли патология результатом агрессивного течения ЮИА или же проявлением другого заболевания. Пациентке проведена компьютерная томография (КТ) шейного отдела позвоночника. Подтверждена правосторонняя кривошея, выявлено вилкообразное расщепления остистых отростков на уровне С3–С7.

С целью уточнения диагноза пациентка консультирована неврологом, нейрохирургом и ортопедом-травматологом: высказано предположение о наличии у ребенка синдрома Гризеля, дисплазии или другой врожденной аномалии развития шейного отдела позвоночника, остеохондроза. Тем не менее полностью установить либо исключить взаимосвязь поражения шейного отдела позвоночника с вышеперечисленными заболеваниями на тот момент не представлялось возможным.

Пациентке помимо базисной терапии был назначен миорелаксант тизанидина гидрохлорид и продолжено лечение карбамазепином. На фоне проводимой терапии состояние девочки оставалось без изменений: сохранялись длительная утренняя скованность, постоянные интенсивные боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника и в пораженных суставах.

Принимая во внимание длительность заболевания, неуклонно прогрессирующее его течение, недостаточную эффективность метотрексата, функциональную недостаточность пациентки, выписка ребенка была направлена в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД», куда девочка госпитализировалась 10.06.2015. Известно, что накануне госпитализации ребенку, по рекомендации ревматолога с места жительства, проведено два внутривенных введения метипреднизолона. Со слов пациентки и ее родителей, эффекта от терапии глюкокортикостероидами не было.

При поступлении в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД» состояние девочки расценивалось как среднетяжелое. Обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, апатия, тени под глазами.

При осмотре: суставной синдром носил генерализованный характер; отмечались боль, ограничение движений в

шейном отделе позвоночника, височно-нижнечелюстных суставах; деформация и боль в коленных, локтевых и лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп; энтезопатии в крестцово-подвздошной области. Длительность утренней скованности составляла 15 мин. У девочки также отмечалось снижение остроты зрения.

При лабораторном обследовании: изменений в клиническом анализе крови не выявлено. Отмечалось повышение сывороточной концентрации С3-фракции комплемента (2,24 г/л при норме до 1,18), СРБ до 8,5 г/л.

С целью уточнения диагноза проведена МРТ шейного отдела позвоночника: выявлены выпрямление шейного лордоза с формированием кифотической деформации, значительное расширение просвета сустава Крювелье с наличием в нем жидкости, ротация I шейного позвонка влево, подвывих атланта. Убедительных данных в пользу наличия невралгической компрессии, дегенеративных изменений суставов и межпозвоночных дисков не выявлено.

При проведении МРТ головного мозга (по рекомендации невролога) также отмечались значительное нарушение статики шейного отдела позвоночника, выпрямление физиологического лордоза, отклонение оси позвоночника вправо, вынужденное положение головы и шеи в положении исследования, дислокация С2 относительно С1 вправо, значительное расширение суставной щели сустава Крювелье (8 мм) с наличием в нем жидкости.

По данным МРТ илеосакральных сочленений патологии не выявлено.

При проведении КТ коленных суставов: КТ-признаки артрита коленных суставов.

В отделении девочка осмотрена офтальмологом: установлены двусторонняя миопия средней степени, миопический астигматизм.

После дообследования пациентка консультирована неврологом: спастическая правосторонняя кривошея была расценена как вторичная на фоне основного заболевания.

Учитывая данные МРТ и КТ шейного отдела позвоночника пациентки, ревматологом и ортопедом-травматологом было установлено наличие подвывиха атланта-аксиального сочленения, который является результатом агрессивного течения полиартикулярного варианта ЮИА с поражением осевого скелета.

На основании данных анамнеза заболевания, клинического осмотра и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования диагноз «Юношеский идиопатический артрит» не вызывал сомнений.

Учитывая высокую активность заболевания, признаки агрессивного течения ювенильного идиопатического артрита, частичную утрату способности к самообслуживанию в связи с выраженным ограничением движений в шейном отделе позвоночника и височно-нижнечелюстных суставах, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, наличие деструктивных изменений в суставах, отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом, с целью повышения качества жизни и функционального класса, а также для предотвращения деструктивных изменений в суставах принято решение о назначении терапии моноклональными антителами к человеческому рецептору IL 6 — препаратом тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение по схеме 1 раз в 4 нед внутривенно. Терапия метотрексатом продолжена.

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG₁), которое, связываясь с mIL 6 P и pIL 6 P, ингибирует оба сигнальных пути IL 6-зависимой клеточной активации [23, 24]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения системного и полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита у детей в возрасте 2 лет и старше.

Первая инъекция препарата проведена 24.06.2015. Через 3 дня после введения тоцилизумаба значительно увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника и височно-нижнечелюстных суставах. Впервые за долгое время ребенок отказался от приема пероральных и внутримышечных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Через 8 нед активность болезни по индексу JADAS71 снизилась более чем в 2 раза (до 14), значительно выросла функциональная активность по вопроснику CHAQ (до 1,2). У девочки купировались боли, значительно возрос объем движений в шейном отделе позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь у нашей пациентки характеризовалась непрерывно рецидивирующим течением с выраженными артралгиями, поражением осевого скелета, персистирующей воспалительной активностью, быстрым развитием функциональной недостаточности, торпидности к базисной терапии метотрексатом. У девочки развился полиартрит с поражением шейного отдела позвоночника. Нестероидные противовоспалительные препараты и метотрексат были неэффективны, что явилось основанием для назначения тоцилизумаба.

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что тоцилизумаб безопасен и эффективен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. В настоящее время завершено семь широко-масштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых продемонстрирована эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, резистентным к метотрексату и другим иммуносупрессантам [25], а также у детей с ЮИА

[26]. Необходимо отметить, что в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании H.I. Brunner и соавт. по изучению эффективности и безопасности тоцилизумаба принимали участие пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА (CHERISH) [26]. Результаты наблюдения продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость тоцилизумаба у детей с полиартритом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение показывает быструю высокую эффективность тоцилизумаба у девочки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника, резистентным к базисной противоревматической терапии, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

Е. А. Лигостаева, Н. А. Цурикова подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. 2013. С. 123–136.
- 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.
- Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology. New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo. 2001.
- McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012; 365: 2205–19.
- Smolen J. S., Aletaha D., Redlich R. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insight from old clinical data? *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 235–43.
- Ruperto N., Levinson J., Ravelli A. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Outcome status. *J Rheumatol*. 1997; 24 (5): 945–951.
- Oliveira S., Ravelli A., Pistorio A. M. et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile rheumatoid arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (1): 35–43.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369 (9563): 767–778.
- Малиевский В. А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.39. Москва. 2006. 271 с.: ил.
- Соболева Н. Г. Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики). Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09. Москва. 2009. 168 с.: ил.
- Лигостаева Е. А. Особенности течения воспалительных заболеваний суставов у детей городской и сельской местности на примере Ростовской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Москва. 2010. 23 с.: ил.
- Ravelli A., Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol*. 2000; 27 (8): 1830–1833.
- Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (7): 2191–2201.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. *Лечащий врач*. 2011; 8.

- Клинические рекомендации для педиатров: детская ревматология. Лекарственные средства, применяемые для лечения ревматических болезней у детей. Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. 2011. С. 206–207.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. *Лечащий врач*. 2011; 9: 60–6.
- Зинчук И. Ю. *Фарматека*. 2014; 7: 77–82.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006; 342 (11): 763–769.
- Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1496–1504.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H. J. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* published online 15 Apr 2008. Doi:10.1136/ard.2007.087593.
- Horneff G., Schmeling H., Goodman S. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (12):1638–1644.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R., Olson Ju. C., Stein L. D., Gedalia A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan; 48 (1): 218–226.
- Sato K., Tsuchiya M., Saldanha J. et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin-6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res*. 1993; 53: 851–6.
- Nishimoto N., Yoshizaki R., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1426–35.
- Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1516–23.
- Brunner H. I., Ruperto N., Zuber Z. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomized, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. P. 1–8.