

Х. Михельс¹, И.П. Никишина², Е.С. Федоров², С.О. Салугина²

¹Педиатрическая ревматологическая клиника, Гармиш Партенкирхен (Германия); ²Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Контакты: Ирина Петровна Никишина irpetnik@yandex.ru

Механизмы действия используемых в настоящее время генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) включают ингибирование цитокинов, интерлейкинов и Т-клеток, а также деплецию В-клеток. Первоначально ГИБП были доступны главным образом для лечения рефрактерных вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), включая системный ЮИА (болезнь Стилла), что давало возможность отказаться от длительного использования высоких доз глюкокортикоидов или цитостатических препаратов. Начиная с 2000 г. ряд рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых пилотных исследований убедительно продемонстрировал эффективность ГИБП у детей и подростков. Хотя ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцепт и адалимумаб используются главным образом для лечения рефрактерного полиартрикулярного варианта ЮИА, блокаторы интерлейкина 1 и 6 показали удовлетворительные результаты в лечении системного ЮИА. Абацепт рассматривается как вариант лечения полиартрикулярного ЮИА, когда болезнь-модифицирующие препараты и ингибиторы ФНО α неэффективны. Место ритуксимаба в лечении ЮИА до сих пор окончательно не определено.

Однако, несмотря на достигнутый прогресс, терапия ГИБП по-прежнему не способна вызвать полное излечение. ГИБП потенциально обладают рядом серьезных побочных эффектов, среди которых тяжелые инфекции, а также возможность развития злокачественных новообразований и аутоиммунных процессов. Их применение требует тщательного мониторинга для того, чтобы рано выявить развитие серьезных побочных реакций и таким образом предотвратить неблагоприятный исход.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты у детей, ювенильный артрит, биологическая терапия ювенильного артрита

GENE ENGINEERING BIOLOGICAL THERAPY FOR JUVENILE ARTHRITIS

H. Michels¹, I.P. Nikishina², E.S. Fedorov², S.O. Salugina²

¹Rheumakinderklinik (Pediatric Rheumatology Clinic), Garmisch Partenkirchen (Germany);

²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Irina Petrovna Nikishina irpetnik@yandex.ru

The mechanisms of action of currently used genetic engineering biological agents (GEBAs) include inhibition of cytokines, interleukins, and T cells and depletion of B cells. GEBAs were originally accessible mainly for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis (JIA), including systemic-onset JIA (Still's disease), which allowed one to do away with the long-term use of high doses of glucocorticoids or cytostatics. Since 2000, a number of randomized double-blind placebo-controlled and open-label pilot studies have convincingly demonstrated the efficacy of GEBAs in children and adolescents. Although the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors etanercept and adalimumab are chiefly used to treat refractory polyarticular JIA, interleukin 1 and 6 blockers showed satisfactory results in treating systemic JIA. Abacept is regarded as a treatment option for patients with polyarticular JIA when disease modifiers and TNF- α inhibitors are ineffective. The place of rituximab in the management of JIA has not certainly defined so far.

However, GEBA therapy cannot completely cure the disease as before despite the progress achieved. GEBAs have potentially a number of serious side effects, among which there are severe infections and there is a risk of developing malignancies and autoimmune processes. Their administration requires careful monitoring to reveal the early development of serious adverse reactions, thus preventing a poor outcome.

Key words: genetic engineering biological agents in children, juvenile arthritis, biological therapy for juvenile arthritis

Публикация данного обзора посвящается известному российскому педиатру, ученому международного уровня, одному из первооткрывателей эры доказательной медицины в педиатрической ревматологии, многолетнему руководителю детского отделения НИИР РАМН профессору Кузьминой Нине Николаевне в знак огромного уважения, благодарности за наставничество и признания ее заслуг в развитии международного сотрудничества детских ревматологов и детской ревматологии в целом.

Введение

После десятилетий стагнации применение так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в конце 90-х годов XX в. существенным образом изменило парадигму фармакотерапии хронических артритов как у взрослых, так и у детей. Этанерцепт (ЭТЦ) был первым ГИБП, зарегистрированным для лечения ювенильного ревматоидного артрита (США — май 1999 г., Европейский Союз — февраль 2000 г.). С этого времени на фармацевтическом рынке чуть ли не ежегодно стали появляться один или более новых ГИБП.

Каково отличие ГИБП от общепринятых антиревматических агентов? По химической природе они являются белками или же другими макромолекулами, специфически воздействующими на определенные этапы развития воспалительного процесса. Данный механизм действия включает блокирование цитокинов, таких как фактор некроза

опухли α (ФНО α) и интерлейкины (ИЛ) 1, 6, подавление Т-клеточной активации и деплецию В-клеток.

Прочно вошедший в англоязычную литературу термин «biologics», или «biologics agents» (биологические агенты), может быть ложно истолкован. Не следует считать, что он означает «природно существующие молекулы». Скорее этим термином объединен класс медикаментов, включающий белковые молекулы, создаваемые с помощью технологий, «воспроизводящих» природные процессы, таких, например, как гибридные технологии или с применением рекомбинантной ДНК [1, 2]. Номенклатура ГИБП может прямо указывать на их механизм действия, а также на их состав в отношении включения мышинового белка (табл. 1–3).

ГИБП обычно относятся к одному из трех типов (см. табл. 1, 2):

1. **Вещества, почти идентичные соответствующим белкам человека.** Такие молекулы получают с использованием

Таблица 1

Обзорная характеристика ГИБП, используемых в настоящее время для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)

Препарат	Применение при ЮИА		Литературный источник	
	показания	регистрация	пилотные испытания	контролируемые испытания
Ингибиторы цитокинов				
Ингибиторы ФНО α:				
Этанерцепт	Полиартрит	Увеит		[13]
Адалимумаб	Полиартрит	ЕС, США		[41]
	Увеит	Нет	[42, 43]	
Инфликсимаб	Полиартрит	Нет		[45]
	Увеит	Нет		
Цертолизумаб	Нд			
Голimumаб	Нд			
Ингибиторы ИЛ 1β:				
Анакинра	Системный ЮИА	Нет	[24–28, 61–63, 65–67]	
Рилонацепт	Нет	(США: CAPS*)		
Канакинумаб	Системный ЮИА	Нет	[171]	
Ингибиторы ИЛ 6				
Тоцилизумаб	Системный ЮИА	Япония		[30]
	Полиартрит			
Блокаторы активации Т-клеток				
Абатацепт	Полиартрит	ЕС, США		[96]
	Увеит	Нет	[98]	
Индукторы деплеции В-клеток				
Ритуксимаб	Системный ЮИА	Нет	[106, 107]	
	Полиартрит	Нет	[104, 105]	

Примечание. * – CAPS — Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (криопирин-ассоциированные периодические синдромы); Нд – нет данных.

ДНК-технологии. В качестве примера можно указать анакинру – растворимый антагонист рецепторов к ИЛ 1, который, однако, несколько отличается от естественного человеческого ИЛ 1РА, поскольку молекула анакинры не гликозилирована и имеет дополнительный единичный остаток метионина на N-конце.

2. Моноклональные антитела (АТ). Данная группа препаратов включает моноспецифические антитела (АТ), каждое из которых представлено совершенно идентичными молекулами, направленными к одному и тому же эпитопу «молекулы-мишени», поскольку продуцируются одним единым типом плазматических клеток. Практически моноклональные АТ производятся с помощью гибридомных технологий [3].

Таблица 2

Номенклатура (виды) генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)

Тип	Суффикс	Примеры
Моноклональные антитела	-mab	Адалимумаб, канакинумаб, цертолизумаб, голimumаб, инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб
Рецепторные структуры (соединенные белки)	-cept	Абатацепт, этанерцепт, рилонацепт
Антагонист рецептора	-ra	Анакинра

Названия таких генерических препаратов, применяемых в клинической практике, содержат суффикс «-маб», производный от сокращения «Monoclonal AntiBody» (см. табл. 2). Моноклональные АТ могут рассматриваться как метод специфического противодействия или блокады ряда веществ в организме человека или же целенаправленного

Таблица 3

Номенклатура (виды) моноклональных антител

Тип моноклональных антител	Состав молекулы иммуноглобулина	Процент мышинного белка	Инфикс	Примеры
Химерные	Fc-фрагмент человеческий, Fab-фрагмент мышинный	~33	-кси-	Инфликсимаб, ритуксимаб
Гуманизированные	Fc-фрагмент и часть Fab-фрагмента человеческие	~10	-зу-	Цертолизумаб, тоцилизумаб
Полностью человеческие	Вся молекула иммуноглобулина человеческая	0	-у-	Адалимумаб, канакинумаб, голimumаб

Примечание. Fab – Fragment antigen binding; Fc – Fragment crystallizable.

воздействия на определенные специфические типы клеток. Примерами подобных препаратов являются инфликсимаб, адалимумаб, тоцилизумаб и ритуксимаб.

3. Рецепторные структуры. Это искусственно соединенные белки, получаемые с помощью ДНК-технологий, обычно на основе природно-существующих рецепторов, которые соединяются с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (IgG) [4]. Рецепторный фрагмент молекулы придает подобным структурам высокую специфичность, в то время как иммуноглобулиновый фрагмент обеспечивает стабильность всей молекулы и придает ей ряд других полезных с точки зрения фармакокинетики свойств. Названия таких генерических препаратов, применяемых в клинической практике, содержат суффикс «-цепт» (см. табл. 2). Примерами данных препаратов могут служить абатацепт, этанерцепт и рилонацепт.

В педиатрической ревматологии, несмотря на ряд специфических проблем, включающих «off label»-статус ряда ГИБП для детей, значение этих новых медикаментов постоянно возрастает. В первую очередь мы получили препараты, способные эффективно лечить системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — болезнь Стилла — и полиартикулярный ЮИА тяжелого течения. В данной статье представлен короткий обзор ГИБП, используемых в настоящее время для лечения ЮИА.

ГИБП — ингибиторы цитокинов

Важная роль цитокинов в патогенезе ЮИА [5] привела к мысли использовать блокаторы цитокинов в лечении данного заболевания. Похоже, антицитокиновая терапия обеспечивает вполне удовлетворительные результаты и способна существенно улучшить прогноз даже при тех тяжелых формах ЮИА, при которых общепринятые терапевтические стратегии лечения часто не давали положительного результата.

Ингибиторы ФНО α

Роль ФНО α в развитии воспаления

ФНО α — цитокин, участвующий в формировании системного воспалительного процесса [6, 7]. Первично он оказывает регулирующее воздействие на рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы [8–10]. Биологические функции ФНО α включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, равно как и самого ФНО α, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграцию из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекулы клеточной адгезии. ФНО α способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, обеспечивать запуск процессов воспаления, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов. Он играет очень важную роль в патогенезе ревматического воспаления, запуская каскад воспалительных и деструктивных процессов, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, что приводит к развитию боли, отека, формированию костных эрозий и сужению суставной щели. Блокируя действие ФНО α, мы можем рассчитывать на ингибирование вышеуказанных процессов. К семейству ингибиторов ФНО α относятся следующие препараты: этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб и голимумаб.

Этанерцепт (торговое название Энбрел)

Этанерцепт (ЭТЦ) — соединенный белок, состоящий из двух рецепторов ФНО α (pФНО 2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG 1. Таким образом, он состо-

ит из человеческих компонентов, но в целом представляет собой искусственную молекулу, не существующую в природе. ЭТЦ связывается с молекулой ФНО α, блокируя таким образом ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности. В отличие от антител к ФНО α, таких как инфликсимаб (ИФ) или адалимумаб (АДА), ЭТЦ не способен нейтрализовать ФНО α, находящийся в связанном с рецептором состоянии. Кроме того, АТ к ФНО α способны лизировать клетки, вовлеченные в процесс воспаления, тогда как молекула ЭТЦ, созданная на основе рецептора к ФНО α, по-видимому, не обладает этим свойством [11]. Хотя клиническое значение подобных различий полностью не установлено, оно может объяснять ряд отличий в действии этих агентов в плане как развития терапевтического эффекта, так и формирования побочных реакций. Является бесспорным факт, что ЭТЦ, воспроизводя ингибирующий эффект природно существующих растворимых рецепторов к ФНО (ppФНО), отличается от них. Будучи соединенным белком, в отличие от простых pФНО, ЭТЦ обладает более продолжительным периодом полужизни в крови (период полувыведения после подкожного введения при ревматоидном артрите составляет около 70–130 ч) [12] и, следовательно, отличается более выраженным и длительно существующим эффектом по сравнению с естественными ppФНО. Он начинает действовать вскоре после инъекции, однако клинически это проявляется примерно через 2–3 нед или даже ранее.

Этанерцепт: дозирование и применение

ЮИА (США): дети 2–17 лет, подкожное введение.

Дважды в неделю в дозе 0,4 мг/кг массы тела.

Доза вводится с интервалом 72–96 ч дважды; максимальная доза 25 мг.

Альтернативный вариант: 1 раз в неделю [7]; доза

0,8 мг/кг/нед; максимальная доза 50 мг/нед (максимальное количество препарата, вводимое в одно место инъекции, — 25 мг).

ЮИА (Европейский Союз), полиартикулярный ювенильный артрит (Россия): дети 4 лет и старше — 2 раза в неделю в дозе 0,4 мг/кг с интервалом 72–96 ч; максимальная доза 25 мг.

Клинические исследования этанерцепта

ЭТЦ был первым ГИБП, разрешенным к применению при ЮИА (США — 1999 г., Европейский Союз — 2000 г.) [11]. Основанием для выдачи разрешения послужили результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного на 69 пациентах с ЮИА [13]. В период плацебоконтролируемой фазы (дизайн «с выбыванием») у 21 (81%) из 26 пациентов, получавших плацебо, развилось обострение, при том что среди продолжавших получать ЭТЦ число пациентов с обострением составило 7 (28%) из 25 пациентов (p<0,03). 69 исходно включенных пациентов наблюдались в катамнезе в течение 8 лет, из них 26 (38%) продолжали получать ЭТЦ через 8 лет (табл. 4) [13–16]. 10-летний опыт применения ЭТЦ в педиатрической ревматологии убедительно доказал удовлетворительную эффективность препарата при приеме по профилю безопасности [17–19]. Следует, однако, заметить, что эффективность ЭТЦ зависит от клинического варианта ЮИА. Около 80% пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА достигают хороших результатов лечения, тогда как только 30–50% детей с системным вариантом демонстрируют удовлетворительные результаты применения ЭТЦ.

Выводы

После 10-летнего периода применения у детей ЭТЦ продолжает играть важную роль в лечении ЮИА. Показанием к его назначению служит полиартикулярный вариант заболевания тяжелого или средней тяжести течения в случае неэффективности терапии метотрексатом (МТ) или же невозможности применения указанного препарата из-за развития побочных реакций. Комбинация с МТ может быть более эффективна, чем изолированное применение ЭТЦ, но это пока не доказано в клинических исследованиях [19]. ЭТЦ менее эффективен при системном ЮИА [20–23], в то время как другие ГИБП (ингибиторы ИЛ 1β и 6) могут быть средствами выбора при данной форме заболевания [24–30]. Данные в отношении эффективности при ревматоидном увеите противоречивы. У отдельных пациентов может быть достигнуто существенное улучшение в течении увеита на фоне лечения ЭТЦ, тогда как у других пациентов возможно отсутствие эффекта, развитие обострения увеита или даже появление первой манифестации увеита у пациентов, ранее его не имевших [20, 31–39]. Согласно постмаркетинговым данным, в целом начиная с февраля 2009 г. примерно 13 850 детей были пролечены ЭТЦ, что составило приблизительно 44 600 пациенто-лет.

Адалимумаб

(торговое название Хумира)

Адалимумаб (АДА) представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО α, которые, связываясь с ФНО α в организме человека, препятствуют таким образом связыванию указанной молекулы с соответствующим рецептором, чем предотвращают развитие последующего цитокин-опосредованного воспалительного процесса [7]. В результате этого взаимодействия происходит уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, ограничение миграции лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах. АДА также ограничивает активацию и, соответственно, функциональную активность нейтрофилов и эозинофилов. Он также ограничивает продукцию энзимов тканевой деградациии синовиоцитами и хондроцитами. Кроме того, *in vitro* АДА в присутствии комплемента лизирует клетки, экспрессирующие на своей поверхности ФНО α. Период полувыведения препарата составляет около 2 нед (от 10 до 20 дней).

Адалимумаб: дозирование и применение

ЮИА (США): дети 4 лет и старше.

При массе тела от 15 до 30 кг — 20 мг подкожно 1 раз в 2 нед; у детей с массой тела более 30 кг — 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед.

ЮИА (Европейский Союз), полиартикулярный ювенильный артрит (Россия): дети и подростки 13 лет и старше — 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед (у детей младше 13 лет не разрешен).

Клинические испытания адалимумаба

Выполнено одно международное РКИ — «32-недельное рандомизированное контролируемое исследование с

Таблица 4

Этанерцепт в лечении ЮИА: ключевые исследования

Авторы	Ссылка*	Количество пациентов	Тип исследования	Результат
Lovell D.J. et al.	[13]	69	RCWT ¹	Плацебо: обострения у 21 (81%) из 26 ЭТА ² : обострения у 7 (28%) из 25 (p<0,03)
Lovell D.J. et al.	[14]	43	OLE ³	Сохранение клинического улучшения >2 лет; приемлемая безопасность
Lovell D.J. et al.	[15]	32	OLE ³	Сохранение клинического улучшения ≥4 лет; приемлемая безопасность
Lovell D.J. et al.	[16]	26	OLE ³	Сохранение клинического улучшения >8 лет; приемлемая безопасность
Quartier P. et al.	[20]	61	Open label	Системный ЮИА: высокая частота неэффективности

Примечание. 1 — рандомизированное контролируемое испытание с выбыванием; 2 — исследование с продленной открытой фазой; 3 — этанерцепт. * — № литературного источника.

выбыванием, с 16-недельной предшествующей открытой фазой и последующей 104-недельной открытой фазой пролонгированного наблюдения», в которое был включен 171 пациент с ЮИА в возрасте 4–17 лет [41]. После предшествующей открытой фазы 133 из 171 исходно включенного пациента были рандомизированы в 32-недельную двойную слепую плацебоконтролируемую фазу:

а) из 75 пациентов, продолжавших получать МТ, после рандомизации 37 получали плацебо и 38 — АДА в дозе 24 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 нед;

б) из 58 пациентов, не получавших МТ (или другие базисные противовоспалительные препараты — БПВП), 28 после рандомизации получали плацебо и 30 — АДА в дозе 24 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 нед. Среди пациентов, не получавших МТ, обострение отмечалось у 13 (43%) из 30 пациентов, леченных АДА, и у 20 (71%) из 28 детей, получавших плацебо (p<0,03). Среди пациентов, получавших МТ, обострение развилось у 14 (37%) из 38 пациентов, леченных АДА, и у 24 (65%) из 37 детей, получавших плацебо (p=0,02).

Серьезные побочные явления имели место у 14 детей, чаще всего это были тяжелые инфекции. Не отмечено развития демиелинизирующих заболеваний и злокачественных новообразований, также не было случаев туберкулеза. АДА, похоже, также эффективен в лечении ревматоидного увеита, хотя данное осложнение не входит в перечень показаний (см. табл. 1) [42, 43].

Выводы

Как в США, так и в Европейском Союзе АДА является наиболее часто используемым для лечения ревматоидного артрита ингибитором ФНО α. Его эффективность, похоже, соответствует эффективности ИФ, однако полностью человеческий состав белковой молекулы данного препарата и подкожный способ введения создают ему преимущества по сравнению с ИФ. Кроме того, он имеет более приемлемый профиль безопасности [44]. При ЮИА АДА представляется наиболее привлекательным по сравнению с ЭТЦ выбором у детей с полиартикулярным вариантом в сочетании с увеитом, хотя рандомизированных двойных слепых исследований, в которых бы непосредственно сравнивались АДА и ЭТЦ, не проводилось.

Инфликсимаб (торговое название Ремикейд)

Инфликсимаб (ИФ) представляет собой химерное моноклональное тело, которое связывается с человеческим ФНО α (см. табл. 1, 3), препятствуя, таким образом, действию эндогенного ФНО α . Оно нейтрализует биологическое действие ФНО α путем связывания с растворимыми и трансмембранными формами ФНО α с высокой аффинностью, подавляя связывание ФНО α с его рецепторами. Кроме того, *in vitro* ИФ в присутствии комплемента лизирует клетки, экспрессирующие на своей поверхности ФНО α . Он не способен нейтрализовать ФНО α (лимфотоксин α) – родственный цитокин, связывающийся с теми же рецепторами, что и ФНО α . Период полувыведения ИФ – около 7–12 дней. ИФ не имеет зарегистрированных показаний для применения у детей, страдающих ЮИА, ни в США, ни в России, ни в странах Европейского Союза.

Инфликсимаб: дозирование и применение

ИФ вводится путем внутривенных инфузий. Целесообразна премедикация (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды) для предотвращения инфузионных реакций. Дозирование при ЮИА (незарегистрированное показание): 3–4 мг/кг в режиме: 0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед. Болезнь Крона (в США и России при данном заболевании ИФ зарегистрирован для детей с 6-летнего возраста, в Канаде и в Европейском Союзе – с 9 лет): 5 мг/кг массы тела в режиме: 0, 2, 6-я недели, далее каждые 8 нед.

Клинические испытания инфликсимаба

В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование пациентов с ЮИА с персистирующим полиартритом, несмотря на предшествующее лечение МТ, было включено и рандомизировано 122 ребенка, которые получали ИФ или плацебо в течение 14 нед [45]. В последующем, до 52-й недели, все пациенты получали ИФ в дозе 3 или 6 мг/кг. Не было выявлено статистически достоверных различий как между группами, получавшими ИФ в дозе 3 мг/кг и плацебо в период двойной слепой фазы (первичная точка ответа на лечение – достижение улучшения по критерию АСР_{pedi} 30), так и между группами, получавшими препарат в дозе 3 и 6 мг/кг. Вывод авторов: «...применение ИФ у детей требует дальнейших исследований». В последующей открытой продленной фазе до 204-й недели был продемонстрирован, прежде всего, «...высокий процент выбывших пациентов» [45]. Из 122 первоначально включенных в исследование пациентов до открытой продленной фазы дошли 78 пациентов, из числа последних 42 прервали лечение ИФ. Наиболее частыми причинами выбывания были «согласованная отмена препарата» преимущественно за счет достижения стойкого эффекта (11 пациентов), неэффективность (8 пациентов) или «решение пациента/врача/спонсора» (8 пациентов). Инфузионные реакции наблюдались у 32% (у 25 из 78 детей).

Выводы

Несмотря на разочаровывающие результаты двойного слепого плацебоконтролируемого испытания ИФ с последующей открытой продленной фазой у пациентов с ЮИА [45, 46], опыт применения препарата у больных ЮИА в условиях реальной клинической практики демонстрирует сходную эффективность ИФ и других ингибиторов ФНО α [47]. Вместе с тем то обстоятельство, что ИФ является химерной молекулой и вводится путем внутривенных инфузий, дает основание предпочесть ему ЭТЦ или АДА в качестве препаратов выбора, тем более

что существуют убедительные данные об их эффективности [13, 41].

Цертолизумаб (торговое название Цимзия/Cimzia)

Цертолизумаба пэгол является пегилированным гуманизированным Fab-фрагментом моноклонального АТ к ФНО α . Термин «пегилирование» означает наличие ковалентно присоединенного к молекуле полиэтиленгликоля. Это может удлинить период полужизни молекулы и замедлить ее элиминацию (период полужизни цертолизумаба составляет около 2 нед), а также может уменьшить ее иммуногенность. Цертолизумаб связывается с человеческим ФНО α и селективно нейтрализует его биологическое действие. В силу отсутствия Fc-фрагмента молекула цертолизумаба не является полным АТ. Таким образом, она не способна индуцировать активацию комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и апоптоз. Цертолизумаб разрешен FDA и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) в США и странах Европейского Союза у взрослых пациентов с РА и активной болезнью Крона средней тяжести или тяжелого течения, у которых общепринятая терапия неэффективна. В России недавно (2010) осуществлена регистрация препарата для применения по аналогичным показаниям. Несколько рандомизированных контролируемых испытаний продемонстрировали его высокую эффективность у пациентов с РА и болезнью Крона [48–51]. В отношении ЮИА данные об опыте применения цертолизумаба отсутствуют.

Голимумаб (торговое название Симпони).

Голимумаб – полностью человеческое моноклональное АТ (см. табл. 3), связывающееся с ФНО α и, таким образом, препятствующее соединению этого цитокина с соответствующим рецептором и последующей активации цитокин-зависимого воспалительного процесса. Это приводит к уменьшению продукции других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1 и 6, а также ограничивает миграцию лейкоцитов и экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах. Кроме того, голимумаб ограничивает активацию нейтрофилов и функциональную активность эозинофилов, уменьшает продукцию ферментов деградации тканей синовиоцитами и хондроцитами. Также голимумаб *in vitro* в присутствии комплемента лизирует клетки, экспрессирующие на своей поверхности ФНО α . Период полувыведения препарата составляет около 2 нед. Препарат зарегистрирован FDA США для лечения средней тяжести и тяжелого РА, активного псориатического артрита и активного анкилозирующего спондилоартрита с апреля 2009 г., а Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) по тем же показаниям – с октября 2009 г. Ряд рандомизированных контролируемых испытаний продемонстрировали эффективность препарата у пациентов с указанными заболеваниями [52–56]. Данные в отношении пациентов с ЮИА в настоящее время отсутствуют, но планируется в 2010–2011 гг. начать проведение международного рандомизированного контролируемого исследования голимумаба у пациентов различных категорий с ЮИА, имеющих полиартикулярное течение болезни.

Ингибиторы ИЛ 1

Анакинра

(Anakinra; торговое название Кинерет – Kineret)

Антагонист рецептора ИЛ 1. Это рекомбинантный негликозилированный аналог нативного человеческого антагониста ИЛ 1 рецептора (ИЛ 1РА); белковая структура, которая отличается от нативного человеческого ИЛ

1РА тем, что имеет дополнение одиночного остатка метионина на его аминоконце. Как и нативный ИЛ 1РА, анакинра блокирует биологическую активность ИЛ 1β путем конкурирующего угнетения связывания ИЛ 1β с ИЛ 1-рецептором, который выражен во многих тканях и органах [57, 58]. Анакинра одобрена для лечения умеренно выраженного и высокоактивного РА у взрослых пациентов, которые не ответили на применение одного или более болезнь-модифицирующих антиревматических — базисных противовоспалительных — препаратов (БПВП). Период полувыведения составляет 4–6 ч.

Анакинра: дозирование и применение

Ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых: 100 мг подкожно 1 раз в день ежедневно примерно в одно и то же время.

Системный ЮИА (применение «off label», так как зарегистрированные показания отсутствуют): 1–2 (3) мг/кг массы тела в сутки подкожно (максимальная доза 100 мг/сут).

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (применение «off label»): 1–2 мг/кг массы тела в сутки.

Клинические исследования анакинры

До появления анакинры не было эффективного лечения системного ЮИА за исключением высоких доз глюкокортикоидов (ГК) или цитостатиков, применение которых ассоциировалось с такими серьезными побочными реакциями, как ятрогенный (медикаментозный) синдром Иценко–Кушинга, задержка роста, серьезные инфекции, бесплодие или развитие рака [59, 60]. Между тем в значительном числе пилотных исследований эффективность анакинры была впечатляюще высокой [24–27, 61–67]. Было выполнено одно рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у пациентов с системным ЮИА, но окончательные его итоги пока не подведены [28]. Оказалось, что у пациентов с полиартикулярным ЮИА анакинра не отличалась от плацебо, как это было продемонстрировано в одном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [68].

Выводы

Несмотря на то что использование анакинры по зарегистрированным показаниям при РА у взрослых в условиях обычной клинической практики обнаружило несколько разочаровывающие результаты [69], его хорошая эффективность стала весьма очевидной у пациентов с такими системными воспалительными заболеваниями, как болезнь Стилла у взрослых и детей (системный ЮИА), наследственные аутовоспалительные синдромы (криопирин-ассоциированные периодические синдромы — CAPS; дефицит ИЛ 1РА — DIRA) или синдром Шнитцлера [70–79]. Таким образом, незарегистрированное применение анакинры у пациентов с болезнью Стилла взрослых (БСВ) и системным ЮИА в случае недостаточного ответа на ГК или потребности в их неадекватно длительном приеме, обусловленными неэффективностью БПВП (как правило, МТ), вошло в клиническую практику. CAPS были включены в дополнительные показания для терапии блокаторами ИЛ 1.

Рилонацепт (Rilonacept; торговое название Arcalyst)

Рилонацепт — димерный соединенный белок, состоящий из экстрацеллюлярного лиганд-связывающего домена рецептора к ИЛ 1 и добавочного белка к рецептору ИЛ 1, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1 (см. табл. 2). Это уменьшает воспаление за счет связывания

ИЛ 1α (частичного связывания ИЛ 1 и ИЛ 1РА), тем самым препятствуя его взаимодействию с рецепторами на поверхности клеток. В соответствии с имеющимися литературными данными [80–83], в США рилонацепт одобрен в статусе орфанного препарата («orphan drug») для лечения CAPS (семейный холодовой аутовоспалительный синдром — FCAS; Макла–Уэльса синдром — MWS), исключая CINCA/NOMID-синдром (хронический воспалительный неврологический кожный артикулярный / мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом), с февраля 2008 г. Этот препарат не имеет зарегистрированных показаний для лечения ЮИА.

Канакинумаб (Canakinumab; торговое название Ilaris)

Канакинумаб — человеческие (см. табл. 3) анти-ИЛ 1β моноклональные антитела, которые нейтрализуют биологическую активность ИЛ 1β. Препарат одобрен FDA и EMEA для лечения CAPS в июне 2009 г. и в октябре 2009 г. соответственно. Он отличается от других представителей семейства ИЛ 1. Подкожное лечение канакинумабом однократно каждые 8 нед ассоциировалось с быстрым исчезновением симптомов у большинства пациентов с CAPS [84]. Во II фазе РКИ 13 из 23 пациентов с системным ЮИА ответили на канакинумаб, 4 из 13 достигли статуса ремиссии (отсутствие активного артрита, лихорадки, нормальный уровень СРБ, отсутствие активности заболевания по мнению врача). Наблюдалось 2 серьезных нежелательных явления (1 — гастрит с язвенным кровотечением, 1 — инфицирование вирусом Эпштейна–Барр). В связи с этими вполне позитивными результатами в настоящее время проводится международное плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование, первые успешные результаты которого докладывались на Европейском ревматологическом конгрессе в 2010 г.

Ингибиторы ИЛ 6

Роль ИЛ 6 в воспалении

ИЛ 6 — многофункциональный интерлейкин, секретируемый Т-клетками, макрофагами и другими типами клеток. Он вызывает много эффектов, относящихся к системному ревматическому воспалению [85]. Кроме того, он является связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. Среди других функций ИЛ 6 — способность активировать Т- и В-клетки, стимуляция острофазового ответа с повышением уровня сывороточного амилоида А (SAA), СРБ и гепсидина, индукция тромбоцитоза, активация остеокластов. При системном ЮИА уровни сывороточного ИЛ 6 коррелируют с суставным синдромом, лихорадкой, тромбоцитозом, остеопорозом и задержкой роста [86, 87]. Эффекты ИЛ 6 передаются через комплекс рецепторов, который является белковым комплексом, состоящим из мембранных и растворимых ИЛ 6-рецепторов подъединиц (ИЛ 6R=CD126) и сигнал-передающего фрагмента рецептора к ИЛ 6 гликопротеина 130 (gp130=CD130). Три протеина: ИЛ 6, CD126 и CD130 — объединены в форме гексомерного комплекса, который передает сигналы к информационным молекулам нижележащего уровня [88–90].

Тоцилизумаб (Tocilizumab; торговое название Актемра или Ро-Актемра)

Тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные (см. табл. 3) моноклональные антитела к человеческому ИЛ 6-рецептору. Установлено, что через одновременное подавление мембрано-связанной и растворимой формы ИЛ 6R обеспечивается специфичная ингибиция действия ИЛ 6 [91]. ТЦЗ одобрен в 2009 г. в странах Европейского Союза и в Российской Федерации в комбинации с МТ для лечения тяже-

лого активного РА, если лечение двумя БПВП и/или ингибиторами ФНО α было неэффективным. Одобрение в США для тех же показаний было получено лишь в январе 2010 г. В Японии ТЦЗ был одобрен для лечения болезни Кастлемена в 2005 г. и для лечения РА и ЮИА (системного и полиартикулярного) в апреле 2008 г.

Тоцилизумаб: дозирование и применение

У взрослых больных РА: 8 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии с интервалом в 4 нед.

Системный ЮИА (незарегистрированное показание):

8 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии с интервалом в 4 (или 2) нед

Клинические исследования тоцилизумаба

Эффективность ТЦЗ при лечении системного ЮИА была показана в открытых исследованиях [92, 93] и в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании [30]. В начальной открытой фазе этого исследования 56 японских пациентов с системным ЮИА (возраст 2–19 лет; длительность 4,5±3,6 года) получили ТЦЗ 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Для включения в 12-недельную двойную слепую плацебоконтролируемую фазу исследования было необходимо иметь улучшение ACR_{pedi} 30 и уровень СРБ в сыворотке 5 мг/л. 13 из 56 пациентов ответили на терапию недостаточно, в то время как 43 пациента соответствовали показателям ответа. Из 43 пациентов 20 были рандомизированы получать ТЦЗ, 23 получали плацебо. На первичных конечных точках было отмечено сохранение улучшения по критериям ACR_{pedi} 30 и сывороточного уровня СРБ 5 мг/л. 4 (17%) из 23 пациентов из группы плацебо и 16 (80%) из 20 пациентов, получавших ТЦЗ, завершили эту фазу исследования ($p < 0,0001$). 48 пациентов участвовали в следующей 48-недельной открытой расширенной фазе, из них 47 (98%) достигли 30% улучшения, 45 (94%) ACR_{pedi} 50 и 43 (90%) ACR_{pedi} 70. Частыми нежелательными явлениями в этих исследованиях были гастроинтестинальные, назофарингеальные и воздушно-капельные инфекции, повышение уровня АЛТ, АСТ и ЛДГ. На фоне лечения ТЦЗ имеется риск «пропустить» бактериальную инфекцию, поскольку острофазовый ответ подавлен ТЦЗ. Поэтому следует иметь в виду, что во время лечения ТЦЗ уровень СРБ может не нарастать во время бактериальной инфекции. Среди 16 серьезных нежелательных явлений (2 – во время открытой начальной фазы, 1 – в течение плацебоконтролируемой двойной слепой фазы, 13 – в открытую расширенную фазу) были случаи бронхита, гастроэнтерита, анафилактическая реакция, гастроинтестинальное кровотечение (1), вирусная инфекция ЭБ с констатированным повышением уровня печеночных ферментов (1). Среди других нежелательных явлений были отмечены повышение сывороточной концентрации холестерина (4) и, в другом исследовании [93], глюкозурия (2 из 11 пациентов).

Выводы

Если до недавнего времени у нас не было действительно эффективного лечения для системного ЮИА, сейчас в нашем распоряжении имеются два эффективных препарата – анакинра и ТЦЗ (табл. 1), со статусом «off label» при ЮИА. В случае недостаточной эффективности одного из двух указанных агентов при лечении системного ЮИА представляется резонным с учетом имеющегося опыта попробовать использовать другой.

Блокада Т-клеточной активации

Роль Т-клеток в воспалении

Т-клеточная активация играет важную роль в процессе воспаления при ЮИА. Для полной Т-клеточной активации необходимо связывание Т-клеточных рецепторов с антигеном главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующей клетке (АПК), а также ко-стимулирующий сигнал, передающийся путем связывания белка CD28 на поверхности Т-клетки с белком CD80/86, находящимся на поверхности АПК [94].

Абатацепт (Abatacept; торговое название Оренсия)

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4) – натуральный (естественно встречающийся) белок, который представлен на поверхности Т-клеток в течение нескольких часов или дней после полной Т-клеточной активации и способен к связыванию с CD80/86 на АПК с большим родством, чем CD28. Связывание CTLA4 с CD80/86 обуславливает обратный механизм, приводящий к Т-клеточной деактивации [95]. Аналогичный эффект имеет абатацепт (АБЦ), растворимый смешанный белок, который сцепляет экстрацеллюлярный домен человеческого CTLA-4 с модифицированным Fc-фрагментом человеческого IgG1 (CTLA4-Ig) (см. табл. 1, 2). Поскольку только CD28-белок на поверхности клетки присутствует лишь у 50% CD8-позитивных Т-клеток (цитотоксические Т-клетки) и более чем у 90% CD4-позитивных Т-клеток (Т-хелперы), АБЦ воздействует преимущественно на Т-хелперы. Период полувыведения АБЦ составляет 8–25 дней. В апреле 2008 г. препарат был одобрен FDA для лечения средне- и высокоактивного ЮИА и может быть использован в качестве монотерапии или в комбинации с МТ. В странах Европейского Союза АБЦ одобрен для лечения РА, рефрактерного к БПВП и с неэффективностью по крайней мере одного из ингибиторов ФНО. В начале 2010 г. АБЦ получил одобрение ЕМЕА для лечения полиартикулярного ЮИА, рефрактерного к БПВП и по крайней мере одному из ингибиторов ФНО. В России применение по зарегистрированным показаниям «ювенильный артрит с множественным поражением суставов» стало возможным с конца 2009 г., причем без обязательного условия неэффективности предшествующей терапии ингибиторами ФНО.

Абатацепт: дозирование и применение (США, Европа, Россия)

Внутривенное введение в течение 30 мин:

детям 6 лет и старше с массой тела <75 кг: 10 мг/кг, повторные инфузии через 2 и 4 нед после первой, далее каждые 4 нед.

Детям 6 лет и старше с массой тела >75 кг: доза в соответствии с массой тела (максимальная 1000 мг): 75–100 кг – 750 мг; >100 кг – 1000 мг.

Повторные инфузии через 2 и 4 нед после первой, затем каждые 4 нед.

Клинические исследования абатацепта

В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование АБЦ вошло 190 пациентов с полиартикулярным ЮИА [96, 97]. Пациенты с системным ЮИА (с текущими системными проявлениями) не включались. Исследование проводилось по традиционному для педиатрической ревматологии дизайну (с выбыванием во второй фазе исследования) и состояло из 4-месячной открытой вводной фазы, 6-месячной двойной слепой плацебоконтро-

лируемой фазы и третьей продолжительной открытой фазы. Из 190 пациентов исследование закончили только 80 вследствие различных причин (74 – неэффективность АБЦ, 31 – «неэффективность» в группе плацебо, 1 – неблагоприятные реакции, 2 – отзыв информированного согласия, 1 – выбывание из-под наблюдения, 1 – другие причины). В открытый 4-месячный вводный период исследования были включены 190 пациентов, завершили его 170 (89,5%) пациентов. На 113-е сутки положительный клинический ответ (30% улучшение по критериям ACR_{pedi}) наблюдался у 123 (64,7%) пациентов; при этом 50, 70 и 90% улучшение достигнуто у 49,5; 28,4 и 12,6% пациентов соответственно. Состояния ремиссии заболевания достигли 24 (12,6%) пациента. Примечательно, что более высокие, статистически достоверные ($p < 0,001$) показатели ответа наблюдались у пациентов, не имевших опыта предшествующей терапии ингибиторами ФНО, – 101 (75,9%) пациент против 22 (38,6%) из числа получавших ранее препараты группы ингибиторов ФНО. Всего 122 пациента смогли быть включены в плацебоконтролируемую двойную слепую фазу. Основная точка оценки – «время обострения артрита» – в данном исследовании не могла быть определена, поскольку наблюдалось недостаточное число случаев обострения в группе АБЦ, чтобы оценить «среднее время обострения». Различия в частоте обострений были значительными (в группе АБЦ 12 из 60, в группе плацебо 33 из 62, $p < 0,0003$). Что касается динамики значений основных клинических показателей ЮИА, то в группе плацебо и в группе АБЦ были незначительными различия по показателям в начале и к концу 6-месячной контролируемой фазы (группа АБЦ: число активных суставов 5,4 в начале и 4,4 в конце; число суставов с ограничением движений 8,8 против 8,8; ВАШ по оценке врача 14,7 против 12,5 мм; ВАШ по оценке родителей 17,9 против 17,1 мм; СНАО 0,8 против 0,8; СОЭ 22,2 против 25,1 мм/ч; СРБ 0,17 против 0,16 мг/дл). Среди 153 пациентов, изначально (в первой фазе) достигших 30% улучшения и включенных в расширенную открытую фазу, к 589-му дню >70% пациентов достигли улучшения по критерию ACR_{pedi} 70. В группе пациентов, у которых эффекта терапии в течение первой фазы не наблюдалось, этот показатель составил приблизительно 40%. Эти данные могут свидетельствовать о возможности потенцирования эффекта препарата при многомесячном его применении. Нежелательные явления отмечены у 23 (15%) из 153 пациентов, среди них серьезные инфекции и острые инфузионные реакции имели по 5 пациентов. У 1 ребенка в процессе лечения был диагностирован рассеянный склероз.

В литературе описаны наблюдения успешного лечения увеита у 16-летней девочки с ЮИА/псориазическим артритом [98].

Выводы

Наличие АБЦ в арсенале детского ревматолога увеличивает терапевтические возможности в лечении ЮИА. С точки зрения безопасности опыт применения этого препарата представляется пока небольшим.

В-клеточная деплеция

Роль В-клеток в воспалении

В-лимфоциты играют важную роль в подавлении воспаления при ревматических заболеваниях [99, 100]. Основными функциями В-клеток являются выработка антител (после их трансформации в плазматические клетки), действие в качестве антиген-презентирующих клеток, которые активируют Т-клетки с последующей трансформацией в В-клетки памяти [101]. Они обеспечивают регуляцию дендрит-

ных клеток и Т-клеточной функции посредством продукции цитокинов [102]. У пациентов с РА В-клетки присутствуют в синовии, где они окружены Т-клетками в фолликулоподобных структурах. Терапевтическая эффективность В-клеточной деплеции при РА анти-CD20 моноклональным антителом ритуксимабом иллюстрирует важность В-лимфоцитов в патогенезе этого заболевания [101, 102].

Ритуксимаб (Rituximab; торговое название в США – Ритуксан, в Европе – Mabгера)

Ритуксимаб (РТМ) – химерное (см. табл. 3) анти-CD20 антитело, которое имеет высокое сродство к CD20 [103]. CD20 экспрессируется на поверхности мембраны пре-В-лимфоцитов и зрелых лимфоцитов. Связывание РТМ с CD20-антигеном препятствует активации и дифференциации В-клеток. Стволовые гемопоэтические клетки, про-В-лимфоциты (более ранняя стадия дифференцировки, чем пре-В-лимфоциты) и плазматические клетки не экспрессируют CD20. Это позволяет осуществить специфическую элиминацию В-клеток без нарушения воспроизводства В-лимфоцитов из стволовых клеток и про-В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками. Таким образом, короткие курсы лечения РТМ не оказывают влияния на уровень сывороточного иммуноглобулина. Однако, так как плазматические клетки постоянно происходят из активированных В-клеток, длительное лечение анти-CD20 антителами в конечном итоге снижает уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. После инфузии РТМ наблюдается быстрая и устойчивая деплеция циркулирующих и тканевых В-клеток. Было установлено, что у пациентов с РА среднее конечное время полураспада РТМ составляет 19 дней. РТМ может определяться в сыворотке в продолжение 3–6 мес после проведенного лечения. Восстановление В-клеток начинается через 6 мес после завершения полного курса лечения, а средние уровни В-клеток возвращаются к нормальным значениям в течение 12 мес после завершения терапии [103]. РТМ одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА в комбинации с МТ (США, Европейский Союз, Россия). Является препаратом «off label» для лечения ЮИА.

Ритуксимаб: дозировка и применение

Взрослые при РА: внутривенная инфузия 1000 мг ритуксимаба в 1-й и 15-й дни; рекомендуется премедикация с ГК (метилпреднизолон 100 мг внутривенно) перед каждой инфузией ритуксимаба.

Клинические исследования ритуксимаба

Имеется небольшое количество исследований или описаний случаев лечения РТМ системного или полиартикулярного ЮИА с положительными результатами [104–107]. Сообщалось об аналогичных наблюдениях и у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани [108–114]. Препарат вводился в дозе 375 мг/м² двукратно с интервалом в 2 нед или по так называемой онкологической схеме 4-кратно с интервалом в 1 нед. Рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований РТМ у детей не выполнялось.

Выводы

Вследствие отсутствия РКИ и недостаточного опыта использования РТМ при ЮИА место этого агента в лечении ЮИА пока не определено. Кроме того, в равной мере для тяжелых случаев полиартрита, или для системного варианта ЮИА, или для резистентного к лечению ревматоидного увеита имеется хороший выбор других средств, та-

ких как ингибиторы ФНО или ИЛ 1 и 6. Следует отметить, что для лечения РА и других ревматических заболеваний проводятся клинические исследования третьей фазы новых моноклональных анти-CD20 антител, таких как окрелизумаб или офатумумаб, развивается несколько новых направлений анти-В-клеточной терапии, включая ингибцию В-клеточной активации или модуляции сигнализации В-клеточного рецептора [115].

Проблемы применения ГИБП у детей с ЮИА

Применение ГИБП в педиатрической ревматологии сопряжено с рядом сложностей, среди которых выделяют три вида проблем: побочные эффекты, проблемы рутинного применения этих препаратов и высокая стоимость лечения (затраты).

Неблагоприятные явления

Равно как и при приеме любых других препаратов, во время лечения ГИБП могут отмечаться желательные и нежелательные явления. К числу наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов относятся кожные реакции в месте подкожной инъекции (этанерцепт, адалимумаб, анакинра). Реакции в месте введения чаще всего наблюдаются в течение первого месяца лечения и сохраняются в течение 3–5 дней, но иногда они могут приводить к необходимости прерывания терапии. Возможную опасность представляют острые и отсроченные инфузионные реакции на ГИБП с внутривенным способом введения (инфликсимаб, тоцилизумаб, абатацепт) [116, 117].

Здесь мы не можем привести весь спектр возможных нежелательных явлений на фоне применения ГИБП, так как это требует предоставления специальной расширенной информации по безопасности для каждого соответствующего агента. Но даже от специальной информации по лекарствам, имеющейся у фармкомпаний, мы не можем ожидать исчерпывающих данных обо всех возможных побочных реакциях, поскольку с момента изобретения ГИБП в конце 90-х годов XX в. или начале 2000-х годов прошло сравнительно немного времени. Кроме того, изящного дизайна 20- или 32-недельные двойные слепые исследования с относительно малыми выборками пациентов, которые необходимы для оценки эффективности ГИБП, не способны выявить редкие, но потенциально серьезные побочные эффекты. Наличие созданных на добровольной основе при поддержке фармацевтических компаний регистров пациентов, получающих ГИБП, делает возможным выявление более широкого спектра нежелательных эффектов [118]. Кроме того, долгосрочную безопасность ГИБП необходимо интенсивно мониторировать с помощью продолжающихся постмаркетинговых исследований.

ГИБП «вмешиваются» в специфические процессы иммунной системы, которые развивались на протяжении миллионов лет эволюции для защиты от угроз со стороны окружающей среды, например, инфекций, или от опасности развития опухолей. В результате эволюции сформировалась оптимально спроектированная система защиты человеческого организма против любой микробиологической угрозы извне или изнутри. Вследствие длительного и сложного филогенеза нашей иммунной системы ее регулирование является очень непростым и к настоящему времени расшифровано лишь частично. Как следствие, практически невозможно предсказать точно, к какому эффекту приведет специфическое ингибирование цитокинов или иммунных клеток. Было бы на самом деле удивительным, если бы ятрогенное торможение важных звеньев иммунологически

опосредованного воспаления, которое является чрезвычайно эффективным и предназначено для нашей защиты, осталось без негативных последствий, т. е. нежелательных явлений. Основные проблемы связаны с серьезными инфекциями, развитием злокачественных опухолей и индукцией вторичных аутоиммунных заболеваний. Таким образом, из широкого спектра неблагоприятных явлений ГИБП эти три аспекта проблемы безопасности требуют обсуждения. Поскольку опыт применения при ЮИА ГИБП, отличных от ингибиторов ФНО, до сих пор невелик, основное внимание следует уделить анти-ФНО препаратам.

Серьезные инфекции

В соответствии с имеющимся к настоящему моменту опытом использования ГИБП у пациентов с ЮИА, который был извлечен из плацебоконтролируемых исследований, в том числе их неконтролируемых фаз, из специальных регистров разных стран, серьезные инфекции наблюдаются нечасто, но имеют значение [30, 41, 119, 120]. К примеру, в расширенном исследовании, в результате которого этанерцепт был разрешен к применению для ЮИА, D.J. Lovell и соавт. описали 10-летнюю девочку, у которой после двухлетнего лечения ЭТЦ с МТ развились сепсис, ДВС-синдром и фульминантная пурпура. Как следствие этих проблем развилась сухая ишемическая гангрена левой ноги и в последующем была выполнена ампутация [14]. Также вызывают беспокойство сепсис, туберкулез и оппортунистические инфекции. Поскольку блокаторы ФНО α , особенно моноклональные антитела (ИФ, АДА, голимумаб), препятствуют образованию гранулемы, они могут активировать латентный туберкулез [121], поэтому до и во время такого лечения необходим скрининг на туберкулез [122–124]. FDA США призывает к бдительности медицинского персонала в плане риска оппортунистической грибковой инфекции у пациентов, получающих какие-либо из разрешенных к применению анти-ФНО препаратов [125, 126].

Инфекции также являются серьезной проблемой при лечении анакинрой, ТЦЗ, РТМ и АБЦ [30, 68, 96, 127, 128]. При лечении РТМ отмечено развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие JC-вируса [103]. Это наблюдение заставило FDA вынести предупреждение (так называемое boxed warning) [129]. Самым лучшим способом для преодоления этих проблем является их своевременное выявление на основе тщательного, регулярного контроля со стороны педиатра-ревматолога и соглашения с пациентом или родителями о том, что любые тревожные признаки или симптомы, такие как немотивированная лихорадка, должны побудить их немедленно предупредить врача.

Злокачественные новообразования

Из-за механизма действия ГИБП, учитывая целевое торможение некоторых иммунологических этапов или иммунных клеток, увеличение числа злокачественных новообразований является предметом осторожности в ранние сроки после введения этих агентов [130]. Кроме того, новые данные о повреждении ДНК и ее восстановлении демонстрируют повышенный по сравнению с нормальными детьми базальный уровень повреждения ДНК у больных ЮИА, который при лечении этанерцептом имеет тенденцию к нарастанию [131].

Имеющиеся разрозненные данные по долгосрочному наблюдению пациентов с ЮИА в соответствии с клиническим опытом не обнаруживают нарастания базального уровня злокачественных новообразований у пациентов с ЮИА, что было найдено у взрослых пациентов с РА [132–136].

Таблица 5

Злокачественные новообразования при лечении ингибиторами ФНО у детей (по сообщениям Food and Drug Administration, США; n=48) [141]

Тип злокачественного новообразования	Число больных
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	10
Неходжкинская лимфома	7
Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)	6
Лейкоз	6
Злокачественная меланома	3
Рак щитовидной железы	3
Базально-клеточная карцинома	1
Почечно-клеточная карцинома	1
Рак желчного пузыря	1
Метастатический гепатоцеллюлярный рак	1
Колоректальный рак	1
Нейробластома	1
Нефробластома	1
Лейомиосаркома	1
Лимфома и острый миелобластный лейкоз	1
Злокачественный мастоцитоз	1
Злокачественные новообразования печени	1
Опухоль желточного мешка	1
Миелодисплазия	1
Всего ...	48

По сравнению с ситуацией у взрослых, при ЮИА в связи с задержкой получения разрешения для некоторых новых ГИБП и меньшей частотой встречаемости ЮИА и других детских ревматических заболеваний достаточное количество данных для точного подсчета риска развития злокачественных опухолей к настоящему времени имеется только в отношении ЭТЦ и ИФ [137].

В июне 2008 г. FDA опубликовала и разослала предварительное сообщение (так называемое Early communication) о развитии 30 случаев злокачественных опухолей у детей, подростков и молодых людей с ревматическими заболеваниями, которых лечили ингибиторами ФНО [138]. В последующем, в августе 2009 г., FDA сообщила о 18 дополнительных случаях [139] (табл. 5). Таким образом, FDA получила 48 сообщений о злокачественных опухолях в педиатрии на фоне применения ингибиторов ФНО более чем за 8-летний период (2001–2008) [140]. Показания для лечения ингибиторами ФНО 48 пациентов, из которых 21 были из США и 27 из других стран, в основном включали воспалительные заболевания кишечника (25 случаев) и ЮИА (16 случаев; табл. 6) [141]. Интервал от первого введения ингибиторов ФНО до выявления опухолевого процесса в среднем составил 2,5 года (от 1 мес до 7 лет) [140]. Боль-

Таблица 6

Показания для лечения ингибиторами ФНО у 48 больных, у которых развились злокачественные новообразования [140, 141]

Показания для терапии ингибиторами ФНО	Число случаев
Ревматические заболевания	
Ювенильный идиопатический артрит*	16
Анкилозирующий спондилит	3
Саркоидоз	1
Воспалительные заболевания кишечника	
Болезнь Крона	21
Язвенный колит	4
Другие	
Внутриматочное введение	2
Неизвестно	1
Всего ...	48

Примечание. * В том числе псориатический артрит (n=1).

шинство пациентов одновременно получали другие иммуносупрессивные препараты, такие как МТ, азатиоприн, 6-меркаптопурин или ГК, только 6 (12,5%) из 48 пациентов не получали иммуносупрессанты.

Наиболее примечательно, что в 10 из 48 случаев развилась редкая и очень злокачественная гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (HSTCL) [141] (см. табл. 5). Все 10 пациентов с HSTCL страдали воспалительным заболеванием кишечника и лечились анти-ФНО моноклональными антителами, 9 из 10 – ИФ, 1 – АДА [140]. Все 10 больных дополнительно получали азатиоприн или 6-меркаптопурин. Между тем 9 из 10 пациентов с HSTCL умерли. В общей сложности к настоящему времени умерли 11 из 48 пациентов. Причинами двух других летальных исходов были Т-клеточная лимфома (1 случай) и сепсис (1 случай, после достижения ремиссии лимфомы) [137].

Наиболее часто из опухолей наблюдалась лимфома (50%): 14 – неходжкинская или ходжкинская лимфома, 10 – гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (см. табл. 5). 5 случаев заболевания лимфомой были зарегистрированы у пациентов с ЮИА, получающих ЭТЦ (табл. 7). 13 847 детей с ЮИА получили лечение ЭТЦ по всему миру в течение февраля 2009 г., что составило примерно 44 600 пациенто-лет [40]. Эти данные соответствуют 11 лимфомам на 100 тыс. пациентов с ЮИА, леченных ЭТЦ, в год в сравнении с 2,4 лимфомы на 100 тыс. детей в год в нормальной популяции (возраст 0–19 лет; данные США) [140].

13 из 48 злокачественных опухолей были представлены единичными случаями редких видов рака (см. табл. 5). Наблюдением ближайшего будущего может стать факт, что 5 из этих 13 редких видов рака будут различными карциномами. Таким образом, вместе с раком щитовидной железы (3 случая) и злокачественными меланомами (3 случая), общее число карцином составило 11 (23%) из 48 злокачественных опухолей. Это чрезвычайно высокий показатель, поскольку карциномы крайне редко встречаются среди детей и подростков.

В качестве предварительного заключения, указания для использования ингибиторов ФНО должны даваться

Таблица 7

Типы опухолей, развившихся на фоне лекарственных средств [140]

Препарат	Лимфома	HSTCL*	Лейкоз	Другие	Всего
Инфликсимаб	8	9	3	11	31
Адалимумаб	1	1	—	—	2
Этанерцепт	5	—	3	7	15
Всего ...	14	10	6	18	48

Примечание. * HSTCL — гепатолиенальная Т-клеточная лимфома.

очень осторожно и требуют учета таких факторов риска, как семейные случаи рака, заболевания с повышенным риском развития рака (болезнь Крона или синдром Дауна) или предшествующее лечение цитотоксичными препаратами, такими как циклофосфамид. Это, в частности, необходимо в случае незарегистрированного показания и при комбинации ингибиторов ФНО с обычными иммуносупрессивными средствами, такими как азатиоприн. С другой стороны, эта терапия не должна применяться у пациентов, не имеющих ЮИА, если только у них нет к ней достаточных показаний. Настоятельно рекомендуются при назначении ГИБП предоставление адекватной информации пациентам и их семьям, тщательный долгосрочный последующий контроль, а также строгое ведение документации в регистре [137]. До тех пор пока не станут доступны достаточные данные относительно других ГИБП, таких как анакинра, ТЦЗ или АБЦ, настоятельно рекомендуется проявлять такую же осторожность при лечении этими агентами, как изложено для ингибиторов ФНО.

Возникновение симптомов аутоиммунных заболеваний

ФНО имеет широкий спектр воздействия на иммунную систему, в том числе оказывает провоспалительное действие и иммунорегуляторные эффекты. На его провоспалительные действия направлены ингибиторы ФНО, лечение которыми привело к смене парадигмы в лечении РА, ЮИА и других воспалительных заболеваний. Его иммунорегуляторные эффекты, однако, также подвержены воздействию блокаторов ФНО и могут привести к появлению аутоиммунных нарушений [8, 10, 142–144]. Эти побочные эффекты, похоже, не будут ограничением для ингибиторов ФНО [97, 145].

Среди аутоиммунных реакций, обсуждаемых как неблагоприятные явления в сочетании с лечением ингибиторами ФНО и другими ГИБП, такие нарушения, как увеит (ЭТЦ) [20, 146], воспалительные заболевания кишечника [20, 143, 146–150], демиелинизирующие заболевания ЦНС [20, 151–155], системная красная волчанка, в том числе волчаночноподобный синдром, положительные антинуклеарные антитела (с отрицательным исходным уровнем), позитивность по антителам к двуспиральной ДНК (15% при реакции иммунофлюоресценции, 3% при *Crithidia luciliae* анализах) [150, 156–158], сахарный диабет 1-го типа [11, 159], лейкоцитокластический васкулит [157] или псориаз (новое начало или его обострение, ладонно-подошвенный пустулез) [160]. Как ни парадоксально, ингибиторы ФНО рекомендованы для лечения псориаза и, в то же время, сами могут привести к его развитию или обострению [161]. Развитие побочных аутоиммунных реакций может также наблюдаться на фоне лечения другими ГИБП, такими как АБЦ (кожный васкулит, витилиго, рассеянный склероз) [97].

Нежелательные явления: заключительные выводы

Неблагоприятные реакции, связанные с ГИБП, потенциально серьезны, что обуславливает абсолютную необходимость пристального внимания при использовании этих препаратов. Потенциальный риск лечения не должен превышать риск самого заболевания. Тем не менее риски, связанные с использованием ГИБП, следует интерпретировать в контексте их пользы и, кроме того, неблагоприятных

реакций, связанных с традиционной терапией, так же как стратегии «воздержания от терапии» [44, 162].

Применение в клинической практике

В повседневной практике необходимое парентеральное применение является не только болезненным для детей, но также довольно трудным для выполнения в некоторых семьях. Биопрепараты являются хрупкими белковыми молекулами, которые должны храниться в постоянном холоде с соблюдением строгого температурного диапазона. Это, конечно, иногда трудно обеспечить, особенно в жарких странах или во время отпуска.

Стоимость

ГИБП добавили большие терапевтические возможности там, где ранее терапия часто оказывалась неудачной. Использование биопрепаратов, однако, также вызывает новые сложные вопросы, в том числе неблагоприятные реакции и значимые фармакоэкономические проблемы. Расходы на биологическую терапию оказались существенно выше, чем на традиционные медицинские препараты. Это особенно актуально для таких хронических заболеваний, как ревматоидный артрит или ЮИА, поскольку их лечение может длиться годами. Расходы на антиревматическую терапию имеющимися в настоящее время ГИБП на одного взрослого пациента в год составляют 12 000–24 000 евро (Германия). Высокая стоимость препятствует осуществлению такого лечения во многих странах. С другой стороны, если принимать в расчет все расходы, в том числе расходы на исправление последствий суставных разрушений, иного ущерба, а также другие прямые затраты, которых можно было бы избежать при применении ГИБП, то может показаться, что применение ГИБП не обязательно приведет к повышению общей стоимости лечения пациентов или даже может уменьшить их [163]. Однако, так как расчет общей стоимости является весьма сложным и опыт работы с долгосрочным использованием ГИБП является довольно небольшим, на эти вопросы пока трудно с уверенностью ответить [164–167].

Заключение

Введение ГИБП в клиническую практику чрезвычайно продвинуло лечение ЮИА и осуществило смену парадигмы. Несмотря на то что для лечения рефрактерного полиартикулярного ЮИА главным образом используются ингибиторы ФНО ЭТЦ и АДА, ингибиторы ИЛ 1, так же как и блокаторы ИЛ 6, оказались успешными в лечении системного ЮИА. АБЦ выступает в качестве альтернативы в ряду ГИБП, тогда как место РТМ в лечении ЮИА еще предстоит определить. Наличие этих новых терапевтических возможностей, безусловно, приведет к лучшим результатам. Во взрослой ревматологии в настоящее время все настоятельно

нее заявляется, что главной целью лечения должна быть ремиссия, а не только улучшение [168]. При современном оснащении такая цель, разумеется, также может быть достигнута у более высокого процента больных ЮИА по сравнению с эпохой до появления ГИБП. Наш клинический опыт, однако, свидетельствует, что случаи ремиссии при полиартикулярном и системном ЮИА развиваются по-прежнему у меньшинства, даже если используются ГИБП. Кроме того, терапия ГИБП остается неисцеляющим лечением и обычно работает только до тех пор, пока они применяются [11]. Поскольку ГИБП могут иметь серьезные нежелательные реакции, их использование в лечении ЮИА требует тщательного контроля в целях предотвращения таких побочных реакций или их как можно более раннего обнаружения. Немногочисленные данные о долгосрочной безопасности у больных ЮИА, получающих ГИБП, по-прежнему скудны. Поэтому попытки сформулировать четкие руководящие принципы, касающиеся продолжительности такого лечения, пока представляются преждевременными.

Если темпы развития нового генно-инженерного направления в терапии останутся такими же быстрыми, как в течение последних нескольких лет, мы можем ожидать дальнейших значительных улучшений в ближайшем будущем. Тем не менее два недостатка ГИБП, вероятно, останутся. Белковая структура этих молекул технологически трудно воспроизводима. Кроме того, необходимо парентеральное применение — процедура, которая очень непопулярна у детей. Таким образом, желательным перспективным направлением антиревматической терапии являются «маленькие молекулы» (small molecules), обладающие по крайней мере такой же эффективностью, как ГИБП, и с пероральным путем назначения. Учитывая отличные результаты применения ГИБП при ЮИА и других воспалительных заболеваниях, такие желания могут показаться почти дерзкими. Однако подобные средства уже появляются на горизонте и могут быть доступны в не столь далеком будущем [169, 170].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wikipedia. Recombinant DNA. http://en.wikipedia.org/wiki/Recombinant_DNA
2. Wikipedia. Hybridoma Technology. http://en.wikipedia.org/wiki/Hybridoma_Technology
3. Nelson P.N., Reynolds G.M., Waldron E.E. et al. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol* 2000;53(3):111–7.
4. Wikipedia. Fusion protein. http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_protein
5. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(6):452–7.
6. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334(26):1717–25.
7. Scott D.L., Kingsley G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355(7):704–12.
8. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl* 1999;57:16–21.
9. McDevitt H., Munson S., Ettinger R., Wu A. Multiple roles for tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin alpha/beta in immunity and autoimmunity. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3):S141–S152.
10. Sfikakis P.P., Kollias G. Tumor necrosis factor biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(4):380–6.
11. Dekker L., Armbrust W., Rademaker C.M. et al. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(2):252–8.
12. Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88(3):186–91.
13. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000;342(11):763–9.
14. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff 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. *Arthr Rheum* 2003;48(1):218–26.
15. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1987–94.
16. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58(5):1496–504.
17. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(9):2794–804.
18. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1638–44.
19. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. 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* 2009;68(4):519–25.
20. Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthr Rheum* 2003;48(4):1093–101.
21. Eberhard B.A., Ilowite N.T. Response of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis to etanercept: is the glass half full or half empty? *J Rheumatol* 2005;32(5):763–5.
22. Kimura Y., Pinho P., Walco G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(5):935–42.
23. Russo R.A., Katsicas M.M., Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5):723–6.
24. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201(9):1479–86.
25. Lequerre T., Quartier P., Rosellini D. et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):302–8.
26. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58(5):1505–15.
27. Ohlsson V., Baildam E., Foster H. et al. Anakinra treatment for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):555–6.
28. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. et al. Efficacy, safety and effect on gene expression profiling of anakinra in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis:

- final results of a randomised, placebo-controlled trial (ANAJIS). *Ped Rheumatol* 2008;6(Suppl. 1):27.
29. Ruperto N., Quartier P., Wulfraat N. et al. A phase II trial with canakinumab (ACZ885), a new IL-1-beta blocking monoclonal antibody, to evaluate safety and preliminary efficacy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):170.
30. 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.
31. Reiff A., Takei S., Sadeghi S. et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthr Rheum* 2001;44(6):1411–5.
32. Reddy A.R., Backhouse O.C. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):925.
33. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(8):1008–11.
34. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M. et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2005;53(1):18–23.
35. Galor A., Perez V.L., Hammel J.P., Lowder C.Y. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113(12):2317–23.
36. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34(5):1146–50.
37. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthr Rheum* 2007;56(10):3248–52.
38. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V. et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):548–50.
39. Lim L.L. Uveitis following the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors: Reply on comments. *Arthr Rheum* 2008;58:1556–7.
40. Amgen. Amgen and Wyeth Statement on FDA Announcement About Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers. 2009. http://www.amgen.com/media_pr_detail.jsp?ReleaseID=1316767.
41. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359(8):810–20.
42. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):319–24.
43. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):339–44.
44. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1863–9.
45. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(9):3096–106.
46. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis: Findings from an Open-Label Treatment Extension. *Ann Rheum Dis* 2009[Epub. ahead of print].
47. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):245–7.
48. Schreiber S., Rutgeerts P., Fedorak R.N. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807–18.
49. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):228–38.
50. Rutgeerts P., Schreiber S., Feagan B. et al. Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNFalpha, improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(3):289–96.
51. Smolen J.S., Landewe R.B., Mease P.J. et al. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis: The RAPID 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
52. Hutas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10(4):393–406.
53. Inman R.D., Davis J.C. Jr., Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthr Rheum* 2008;58(11):3402–12.
54. Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2008;58(4):964–75.
55. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2009;60(4):976–86.
56. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789–96.
57. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005;201(9):1355–9.
58. Dinarello C.A. Interleukin-1β and the Autoinflammatory Diseases. *N Engl J Med* 2009;360(23):2467–70.
59. Shaikov A., Maximov A., Speranskij A.I. et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis — preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol* 1992;19(4):612–6.
60. Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow-up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr* 1981;135(3):225–8.
61. Henrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(Suppl. 9):S438.
62. Irigoyen P.I., Olson J., Horn C., Ilowite N.T. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. *Arthr Rheum* 2004;50(Suppl. 9):S437–S438.
63. Verbsky J.W., White A.J. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(10):2071–5.
64. Adams A., Lehman T.J. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):612–6.
65. Von Lorentz J., Kropp A., Michels H. Anakinra — eine neue therapeutische Option für die systemische juvenile idiopathische Arthritis. *Akt Rheumatol* 2007;32(3):137–40.

66. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):281–2.
67. Zeft A., Hollister R., LaFleur B. et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009;15(4):161–4.
68. Ilowite N., Porras O., Reiff A. et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):129–37.
69. Mertens M., Singh J.A. Anakinra for Rheumatoid Arthritis: A systematic Review. *J Rheumatol* 2009;36(6):1118–25.
70. Kalliolias G.D., Liossis S.N. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(3):349–59.
71. Hawkins P.N., Bybee A., Aganna E., McDermott M.F. Response to anakinra in a de novo case of neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthr Rheum* 2004;50(8):2708–9.
72. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthr Rheum* 2004;50(2):607–12.
73. Lovell D.J., Bowyer S.L., Solinger A.M. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthr Rheum* 2005;52(4):1283–6.
74. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355(6):581–92.
75. Leslie K.S., Lachmann H.J., Bruning E. et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006;142(12):1591–7.
76. Mirault T., Launay D., Cuisset L. et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthr Rheum* 2006;54(5):1697–700.
77. De Koning H.D., Bodar E.J., van der Meer J.W., Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthr Rheum* 2007;37(3):137–48.
78. Ryan J.G., de Koning H.D., Beck L.A. et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):260–2.
79. Aksentijevich I., Masters S.L., Ferguson P.J. et al. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med* 2009;360(23):2426–37.
80. Goldbach-Mansky R., Shroff S.D., Wilson M. et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthr Rheum* 2008;58(8):2432–42.
81. Hoffman H.M., Throne M.L., Amar N.J. et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthr Rheum* 2008;58(8):2443–52.
82. Church L.D., McDermott M.F. Rilonacept in cryopyrin-associated periodic syndromes: the beginning of longer-acting interleukin-1 antagonism. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5(1):14–5.
83. Hoffman H.M. Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(4):519–31.
84. Lachmann H.J., Kone-Paut I., Kuehmerle-Deschner J.B. et al. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(23):2416–25.
85. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(11):619–26.
86. De Benedetti F., Massa M., Robbioni P. et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1991;34(9):1158–63.
87. De Benedetti F., Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthr Rheum* 2005;52(3):687–93.
88. Boulanger M.J., Chow D.C., Brevnova E.E., Garcia K.C. Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science* 2003;300(5628):2101–4.
89. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1–20.
90. Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80(2):227–36.
91. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* 2008;181:151–60.
92. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. 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. *Arthr Res Ther* 2005;7(6):R1281–R1288.
93. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52(3):818–25.
94. Grom A.A., Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(5):420–4.
95. Alegre M.L., Frauwirth K.A., Thompson C.B. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001;1(3):220–8.
96. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372(9636):383–91.
97. Ruperto N., Lovell D., Quartier P. et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62(6):1792–1802. DOI 10.1002/art.27431.
98. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis – a case report. *J Rheumatol* 2008;35(9):1897–8.
99. Mei H., Dörmner T. Translationale Aspekte zur Rolle von B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen. «From bench to bedside» and «from bed to benchside». *Z Rheumatol* 2009;68(5):364–9.
100. Morbach H., Girschick H.J. Do B cells play a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis? *Autoimmunity* 2009;42(4):373–5.
101. Tsokos G.C. B cells, be gone – B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2546–8.
102. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):318–28.
103. Roll P., Tony H.P. Anti-CD20-Therapie bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2009;68(5):370–9.
104. Kuek A., Hazleman B.L., Gaston J.H., Ostor A.J. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1448–9.
105. Denisova R.V., Alexeyeva E.I.,

- Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with juvenile idiopathic arthritis. *EULAR 2008*, OP-0063. 106. Kasher-Meron M., Uziel Y., Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):445–6.
107. Narvaez J., Diaz-Torne C., Juanola X. et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):607–8.
108. MacDermott E.J., Lehman T.J. Prospective, open-label trial of rituximab in childhood systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8(6):439–41.
109. Marks S.D., Tullus K. Successful outcomes with rituximab therapy for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2006;21(4):598–9.
110. Noss E.H., Hausner-Sypek D.L., Weinblatt M.E. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006;33(5):1021–6.
111. Willems M., Haddad E., Niaudet P. et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148(5):623–7.
112. Cooper M.A., Willingham D.L., Brown D.E. et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthr Rheum* 2007;56(9):3107–11.
113. Jansson A.F., Wintergerst U., Renner E.D., Belohradsky B.H. Rituximab-induced long-term remission in two children with SLE. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):177–81.
114. Nwobi O., Abitbol C.L., Chandar J. et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008;23(3):413–9.
115. Dorner T., Radbruch A., Burmester G.R. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(8):433–41.
116. Cheifetz A., Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72(4):250–6.
117. Kapetanovic M.C., Larsson L., Truedsson L. et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthr Res Ther* 2006;8(4):R131.
118. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008;27(1):67–76.
119. Horneff G., Augustin S. Evidenzbasierte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Med Monatsschr Pharm* 2008;31(9):326–36.
120. Pichlmeier E., Böhm H., Graf B. et al. Eitrige Spondylodisitis bei juveniler chronischer Arthritis: Komplikation unter Etanercept-Therapie. *Akt Rheumatol* 2003;28(5):275–6.
121. Wallis R.S., Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthr Rheum* 2005;34(5 Suppl. 1):34–8.
122. Keane J., Bresnahan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):443–9.
123. Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2009;68(5):411–6.
124. Ayaz N.A., Demirkaya E., Bilginer Y.N. et al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-tnf treatment. *Clin Rheumatol* 2010;29:389–92.
125. U.S. Food and Drug Administration. Tumor necrosis factor-alpha blockers (TNF blockers), Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). Sept 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm>
126. U.S. Food and Drug Administration. Simponi (golimumab). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm162802.htm>
127. Bader-Meunier B., Quartier P., Wouters C. Safety of rituximab in children with auto-immune diseases. *Pediatr Rheumatol* 2008;6(Suppl. 1):P255.
128. Ebert A., Horneff G. Rituximab bei einem 7-jährigen Mädchen mit seronegativer polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis. *Z Rheumatol* 2009;68(Suppl. 1):KR15.
129. U.S. Food and Drug Administration. Rituxan (rituximab) – PML. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187791.htm>
130. Camussi G., Lupia E. The future role of anti-tumour necrosis factor (TNF) products in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1998;55(5):613–20.
131. Demirkaya E., Cok I., Durmaz E. et al. Genotoxicity of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Care Res* 2010;62(1):73–7.
132. Thomas E., Brewster D.H., Black R.J., Macfarlane G.J. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000;88(3):497–502.
133. Baecklund E., Iliadou A., Askling J. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54(3):692–701.
134. Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):617–22.
135. Smedby K.E., Askling J., Mariette X., Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas – an update. *J Intern Med* 2008;264(6):514–27.
136. Bernatsky S., Rosenberg A., Oen K.G. et al. Malignancy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl.), Abstract 250.
137. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>
138. U.S. Food and Drug Administration. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). CDER Homepage. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm
139. U.S. Food and Drug Administration. Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174449.htm>
140. Diak P. Pediatric malignancies with TNF blocking agents. Philadelphia, 2009, American College of Rheumatology. <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/alerts/pediatricmalignancies.pdf>
141. U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers – TNF Blockers 8/25/2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm180694.htm>
142. Hyrich K.L., Silman A.J., Watson K.D., Symmons D.P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum*

- Dis 2004;63(12):1538–43.
143. Oh J., Arkfeld D.G., Horwitz D.A. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. *J Rheumatol* 2005;32(4):752–3.
144. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Soto M.J. et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):847–61.
145. Westhovens R., Kremer J.M., Moreland L.W. et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36(4):736–42.
146. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1145–52.
147. Van Dijken G.D., Gerloni V.M., Linnemann K. et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis while using etanercept. *EULAR 2009 Abstracts*, Abstract OP-0267.
148. Wiegering V., Morbach H., Dick A., Girschick H.J. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2010;30(6):801–4.
149. Ruummele F.M., Prieur A.M., Talbot C. et al. Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):203–6.
150. Pontikaki I., Gerloni V., Gattinara M. et al. Effetti collaterali del trattamento con inibitori del TNF α nell'artrite idiopatica giovanile. Side effects of anti-TNF α therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatismo* 2006;58(1):31–8.
151. Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R. et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthr Rheum* 2001;44(12):2862–9.
152. Sicotte N.L., Voskuhl R.R. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001;57(10):1885–8.
153. Tauber T., Daniel D., Barash J. et al. Optic neuritis associated with etanercept therapy in two patients with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):405.
154. Kunzmann S., Warmuth-Metz M., Girschick H.J. Cerebral demyelination in association with TNF-inhibition therapy in a 5-year-old girl with aseptic meningitis as the first symptom of Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2004;33:76–8.
155. Kobayashi K., Okamoto Y., Inoue H. et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med* 2009;48(15):1307–9.
156. Lepore L., Marchetti F., Facchini S. et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(2):276–7.
157. Mor A., Bingham C. III, Barisoni L. et al. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2005;32(4):740–3.
158. Costa M.F., Said N.R., Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthr Rheum* 2008;37(6):381–7.
159. Bloom B.J. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(11):2606–8.
160. Wöllina U., Hansel G., Koch A. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(1):1–14.
161. Ko J.M., Gottlieb A.B., Kerbleski J.F. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20(2):100–8.
162. Stone J.H., Furst D.E., Romain P.L. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. *UpToDate*[17.2]. Waltham, MA 02453, UpToDate, Inc., 2009.
163. Haapasari J., Kautiainen H.J., Isomaki H.A., Hakala M. Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2286–9.
164. Cummins C., Connock M., Fry-Smith A., Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technol Assess* 2002;6(17):1–43.
165. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):iii–xiii, 1.
166. Doan Q.V., Chiou C.F., Dubois R.W. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2006;12(7):555–69.
167. Brennan A., Bansback N., Nixon R. et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1345–54.
168. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. 3):iii2–25.
169. Coombs J.H., Bloom B.J., Breedveld F.C. et al. Improved pain, physical functioning, and health status in rheumatoid arthritis patients treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:413–6.
170. Kremer J.M., Bloom B.J., Breedveld F.C. et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthr Rheum* 2009;60(7):1895–905.
171. Ruperto N., Quartier P., Wulfraat N. et al. A phase II trial with canakinumab, a new IL-1beta blocking monoclonal antibody (ACZ885), to evaluate preliminary dosing, safety and efficacy profile in children with systemic Juvenile Idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatric Rheumatology* 2009;6(Suppl. 1):S2.

Поступила 22.12.10