

Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита

Никишина И.П., Каледа М.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Ирина Петровна Никишина;
irpetnik@yandex.ru

Contact:

Irina Nikishina
irpetnik@yandex.ru

Поступила 10.10.14

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) входит в число самых тяжелых соматических заболеваний детского возраста. Актуальность проблемы сЮА определяется трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности, неблагоприятным прогнозом с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. Она сохраняется, несмотря на значительные успехи фармакотерапии, позволившие существенно изменить прогноз сЮА. Использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а затем и появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) принципиально изменили лекарственную модель, применяемую для лечения сЮА. В статье рассмотрены аспекты применения при сЮА различных БПВП и ГИБП с позиций доказательной медицины на основе анализа литературных данных.

Ключевые слова: системный вариант ювенильного артрита; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):84–93.

CURRENT PHARMACOTHERAPY FOR SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS

Nikishina I.P., Kaleda M.I.

Systemic juvenile arthritis (sJA) is one of the severest childhood somatic diseases. The relevance of the problem associated with sJA is determined by difficulties in early diagnosis, by the rapid development of disability, and by poor prognosis with a high risk for life-threatening conditions. It still persists despite the fact that a notable advance has been made in pharmacotherapy, which could substantially change the prognosis of sJA. The use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and then the advent of biological agents (BAs) have fundamentally changed the drug regimen for the treatment of sJA. The paper considers the aspects of using different DMARDs and BAs in sJA in the context of evidence-based medicine, by analyzing the data available in the literature.

Key words: systemic juvenile arthritis; disease-modifying anti-rheumatic drugs; biological agents.

For reference: Nikishina I.P., Kaleda M.I. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):84–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>

С именем основоположника научной педиатрии в России С.Ф. Хотовицкого (1794–1885) связана мысль о том, что ребенок – это не взрослый в миниатюре, и детскому организму свойственны анатомические и физиологические особенности, а следовательно – особые детские болезни. Именно к числу особых тяжелых соматических заболеваний детского возраста относится системный вариант ювенильного артрита (сЮА). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) сЮА включен в рубрику M08 как юношеский (ювенильный) артрит с системным началом (M08.2). Существует еще три классификации заболевания: согласно версии Американской коллегии ревматологов (ACR) сЮА рассматривается как системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, Европейская антиревматическая лига (EULAR) считает его субтипом ювенильного хронического артрита, по определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) сЮА – субтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Вместе с тем сЮА занимает особое положение среди всех ювенильных артритов по целому ряду факторов: у 25–50% пациентов прогрессирует деструктивный артрит с ранней инвалидизацией [1, 2]; сЮА характеризуется самым высоким

среди всех ювенильных артритов риском развития жизнеугрожающих состояний. На первом месте среди них стоит синдром активации макрофагов (САМ), частота которого, по данным разных авторов, колеблется от 6,7 до 30% [3, 4]. Общая смертность при сЮА соответствует почти 2/3 всех случаев смерти среди детей с артритом, у 20% больных при непрерывно рецидивирующем течении сЮА к периоду достижения взрослого возраста развивается амилоидоз [5]. По мере накопления новых сведений об особенностях иммунопатогенеза сЮА все более очевидным становится его принципиальное отличие от других ювенильных артритов, позволяющее рассматривать сЮА как аутовоспалительное заболевание [6, 7], требующее принципиально иных подходов к терапии.

До настоящего времени проблема поиска эффективных методов лечения сЮА остается одной из приоритетных задач медицины. Первым безусловным достижением фармакотерапии на этом пути стало смещение акцентов с нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), среди которых при сЮА чаще других используются метотрексат (МТ), циклоспорин А (ЦсА), циклофосфан, лефлуномид (ЛЕФ), талидомид.

Лидирующие позиции среди БПВП занимает МТ, который входит в различные алгоритмы лечения сЮА, начиная с первого успешного применения в 1986 г. Н. Truckenbrodt и R. Hafner [8] и до настоящего времени [9–11]. Однако, по результатам ряда исследований, МТ, «золотой стандарт» базисной терапии ювенильных артритов, оказался менее эффективным как для системных, так и для суставных проявлений сЮА [12, 13].

Циклофосфан в настоящее время крайне редко используется педиатрами-ревматологами, так как его положительный эффект при сЮА, выявленный рядом авторов [14, 15], не был подтвержден в более поздних работах [16, 17], и, кроме того, препарат не изучался в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Считавшийся до недавнего времени перспективным для лечения сЮА ЦсА не позволяет индуцировать устойчивую ремиссию у большинства больных [18]. Комбинация МТ и ЦсА при сЮА продемонстрировала достоверно лучший ответ, чем каждый препарат в отдельности, однако указанная комбинация не всегда оказывалась эффективной и хорошо переносимой при тяжелом течении заболевания [19–21]. Основной точкой приложения ЦсА при сЮА в настоящее время считается терапия САМ [22].

Продемонстрировавший в РКИ эффективность при полиартикулярном ЮИА ЛЕФ не нашел широкого применения при сЮА и не имеет зарегистрированных показаний для пациентов младше 18 лет, однако в ряде исследований по применению этого препарата успешно участвовали пациенты с сЮА с текущим полиартритом при отсутствии на момент назначения системных проявлений заболевания. Кроме того, ЛЕФ вошел в рекомендации по лечению сЮА, предложенные АСР [23–26].

Опыт положительного применения талидомида у детей с сЮА в настоящее время также весьма ограничен [27, 28]. Кроме того, данный препарат не зарегистрирован к применению в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации.

Попытки аутологичной трансплантации стволовых клеток [29, 30] у пациентов с рефрактерными к стандартной терапии клиническими проявлениями сЮА также не дали однозначных результатов.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прогрессом в изучении патогенеза ревматических заболеваний, что позволило внедрить в клиническую практику препараты принципиально нового механизма действия – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие или моделирующие эффекты биологически активных веществ самого организма (см. таблицу).

С момента своего появления в конце 90-х годов прошлого столетия первыми из ГИБП у этих пациентов стали использоваться ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), одного из ведущих факторов патогенеза ювенильных артритов [53, 54]. Согласно имеющимся литературным источникам, из препаратов этой группы при сЮА применялись ЭТЦ (растворимые рецепторы к ФНО α), ИНФ (химерные моноклональные антитела – мАТ – к ФНО α) и, значительно реже, адалимумаб (АДА, гуманизированные мАТ к ФНО α).

Наибольшее число исследований ингибиторов ФНО α у детей посвящено применению ЭТЦ. Согласно данным литературы, при сЮА ЭТЦ менее эффективен, чем при других вариантах ЮИА [55, 56]. Р. Quartier и соавт. [31] продемонстрировали, что в сравнении с олигоартикулярным или полиартикулярным ЮИА при сЮА на

Международный опыт клинических исследований эффективности и безопасности ГИБП при сЮА

Авторы, год публикации результатов, источник	Препарат	Дизайн исследования	Число больных с ЮА/ЮИА
Quartier P. et al., 2003 [31]	ЭТЦ	Открытое проспективное	22*/61
Lovell D.J. et al., 2008 [32]	«	Открытое проспективное	17*/69
Horneff G. et al., 2004 [33]	«	Открытое наблюдательное (регистр)	66/322
Kimura Y. et al., 2005 [34]	«	Ретроспективное	82
Russo R., Katsicas M., 2009 [35]	ЭТЦ, при неэффективности – переключение на АДА, ИНФ	Открытое ретроспективное	45
Алексеева Е.И. и соавт., 2006 [36], 2008 [37]	ИНФ	Открытое проспективное	21/80
Ruperto N. et al., 2008 [38], 2010 [39]	АБЦ	Рандомизированное контролируемое	37*/190
Алексеева Е.И. и соавт., 2012 [40]	РТМ	Открытое ретроспективное	75
Yokota S. et al., 2008 [41], 2009 [42]	ТЦЗ	Рандомизированное контролируемое с открытой продолженной фазой	56
Woo P. et al., 2005 [43]	«	Открытое проспективное	18
De Benedetti F. et al., 2012 [44], 2014 [45, 46]	«	Рандомизированное контролируемое (TENDER)	112
Алексеева Е.И. и соавт., 2013 [47]	«	Открытое ретроспективное	75
Quartier P. et al., 2011 [48]	Анакинра	Рандомизированное контролируемое (ANAJIS)	24
Nigrovic P.A. et al., 2011 [49]	«	Открытое проспективное	46
Lovell D.J. et al., 2013 [50]	Рилонацепт	Открытое проспективное	24
Ilowite N.T. et al., 2014 [51]	«	Рандомизированное контролируемое с открытой продолженной фазой (RAPPORT)	71
Ruperto N. et al., 2012 [52]	Канакинумаб	Рандомизированное контролируемое	84
Ruperto N. et al., 2012 [52]	«	Рандомизированное контролируемое с открытой начальной фазой и открытой продолженной фазой	177

Примечание. ЭТЦ – этанерцепт, ИНФ – инфликсимаб, АБЦ – абатацепт, РТМ – ритуксимаб, ТЦЗ – тоцилизумаб. * – без текущих системных проявлений.

30% пациентов меньше достигает 30% ответа на терапию ЭТЦ при большем числе неблагоприятных реакций (НР). G. Hogneff и соавт. [33] установили низкую эффективность ЭТЦ у пациентов с сЮА (30%, 50% и 70% улучшение по критериям ACR после 3 мес лечения было отмечено у 63; 39 и 24% пациентов соответственно, 21,2% пациентов выбыли из исследования по причине неэффективности). Согласно сообщению Y. Kimura и соавт. [34], наблюдавших 82 пациента с рефрактерным сЮА, только 33% из них продемонстрировали отличный эффект на лечение ЭТЦ, 35% прекратили терапию в основном из-за первичной или вторичной неэффективности. D.J. Lovell и соавт. [32] на основании 8-летнего исследования пришли к выводу, что пациенты с сЮА демонстрируют лишь частичный ответ при долгосрочном использовании ЭТЦ (к концу 8-го года терапию продолжили только 26,3% пациентов).

Публикаций, посвященных применению у пациентов с сЮА ИНФ значительно меньше. В Российской Федерации на базе ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» под руководством профессора Е.И. Алексеевой [36, 37] сопоставлялись результаты применения ИНФ у двух групп пациентов (21 – с сЮА и 59 – с суставным вариантом ЮИА). Эффективность ИНФ при суставном варианте артрита была значительно выше. В группе с системным вариантом у 88% пациентов уже после первых трех инфузий нарастала активность системных проявлений, в связи с неэффективностью лечение прекратили 50% пациентов, у 25% препарат отменен из-за НР.

R. Russo и M. Katsicas [35] опубликовали результаты лечения 45 пациентов с сЮА, которые получали различные ингибиторы ФНО α более 6 мес. Замена одного ингибитора ФНО α на другой в ходе исследования была выполнена у 49% детей. Только 24% пациентов достигли ремиссии в среднем после 26 мес терапии: при использовании ЭТЦ – 8, ИНФ – 2, АДА – 1. Обострения отмечались в 45% случаев в сроки от 2 до 14 мес после начала ремиссии. Таким образом, только 24% пациентов с сЮА достигли ремиссии на фоне лечения ингибиторами ФНО α , и лишь у 13% она носила устойчивый характер. Аналогичные результаты получены в исследовании P. Tynjälä и соавт. [57]. Через 24 и 48 мес от начала лечения 46 и 76% пациентов с сЮА прекратили терапию ингибиторами ФНО α , в основном по причине вторичной неэффективности.

В качестве альтернативного ГИБП для лечения сЮА в ряде исследований рассматривается АБЦ, который представляет собой гибридный белок, блокирующий взаимодействие CD80 и CD86 с CD28, изменяя ко-стимуляторный сигнал, тем самым препятствуя активации Т-клеток. При назначении АБЦ больным сЮА N. Ruperto и соавт. [38, 39] наблюдали улучшение в 65% случаев, из этих пациентов 30%, 50%, 70%, 90% ответ и ремиссия по критериям ACR_{predi} отмечались у 88; 88; 63; 13 и 25% больных соответственно, однако авторы не включали детей с активными системными проявлениями за предыдущие 6 мес. Доказательная база этого РКИ позволила обосновать включение АБЦ как допустимой опции в схемы терапии сЮА в рекомендациях ACR 2011 и 2013 гг.

Эмпирический опыт применения РТМ, химерных мАТ к CD20, при сЮА основан на выявленной С. Wouters

и соавт. [58] В-клеточной активности при всех субтипах ЮИА и носит очень ограниченный характер. Описаны отдельные случаи успешного применения РТМ при сЮА [59–61]. Наибольший интерес представляет работа Е.И. Алексеевой и соавт. [40] по изучению применения РТМ у 75 пациентов с сЮА (36 мальчиков и 39 девочек) в возрасте от 2,3 года до 17 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 5,3 [0,6; 7,0] года. РТМ вводился в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель. Следующий курс проводили через 24 нед, если у пациентов были признаки активности заболевания: системные проявления, активный артрит, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Всего проведено от 1 (75 пациентов) до 5 (23 пациента) курсов лечения. Ремиссия достигнута у 25; 48; 65; 80 и 90% пациентов на 24, 48, 72, 96 и 120-й неделях соответственно. Наиболее частыми НР были нейтропении, ЛОР-инфекции, реже встречались кожные инфекции, герпетическая инфекция и пневмония.

На основании исследований последних лет становится очевидным, что важную роль в патогенезе сЮА играют нарушения в системе врожденного иммунитета. Благодаря уникальному профилю цитокинов при сЮА ни блокада ФНО α , ни подавление активации Т- и В-лимфоцитов не могут служить оптимальным терапевтическим подходом для детей с тяжелым течением сЮА. В связи с этим наиболее перспективным стало появление ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и ИЛ6, показавших значительно большую эффективность в клинических исследованиях.

К настоящему времени установлено, что многие клинические и лабораторные проявления заболевания при сЮА вызваны высоким уровнем ИЛ6 [62–64]. Гиперпродукция ИЛ6 приводит к развитию лихорадки, стимулирует выработку острофазовых белков гепатоцитами, а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина, вызывает тромбоцитоз, способствует возникновению дефицита железа при эритропоэзе и развитию анемии. Повышение концентрации ИЛ6 способствует снижению выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к развитию астенодепрессивных состояний и задержке роста у детей с сЮА. Амилоидоз, тяжелое осложнение этого заболевания, также ассоциируется с активностью этого цитокина. Все это свидетельствует об актуальности ингибирования ИЛ6 для лечения сЮА. Препаратом с таким механизмом действия является ТЦЗ – рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к рецептору ИЛ6, которое селективно связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6. Впервые ТЦЗ был успешно применен у четырех детей с сЮА в 2005 г. S. Yokota и соавт. [65]. В последующем двойном слепом исследовании S. Yokota и соавт. [41, 42, 66] приняли участие 56 японских детей в возрасте от 2 до 19 лет с резистентным к предшествующей терапии сЮА, которые получали ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 6-недельной открытой фазы, по завершении которой 30%, 50% и 70% улучшение по критериям ACR_{predi} было достигнуто у 91; 86 и 68% пациентов соответственно. 43 пациента продолжили двойную слепую фазу, где только 17% в группе плацебо (ПЛ) сохранили 30% ответ и уровень СРБ <15 мг/л по сравнению с 80% в группе, получавшей ТЦЗ (p<0,0001). К 48-й не-

деле открытой продолженной фазы 98; 94 и 90% пациентов соответственно достигли 30%, 50% и 70% улучшения по критериям ACRpedi. Наиболее распространенными НР были легкие инфекции и кратковременное повышение уровней трансаминаз. Серьезные НР включали анафилактические реакции, желудочно-кишечные кровотечения, бронхит и гастроэнтерит. P. Woo и соавт. [43] исследовали эффективность и безопасность ТЦЗ у 18 детей с активным сЮА в Великобритании и Франции. Пациенты получали ТЦЗ в дозе 2, 4 или 8 мг/кг на инфузию. Ответ на терапию был быстрым, у 11 пациентов отмечалось 30%, у 8 — 50% улучшение по критериям ACR. Не наблюдалось заметных различий в ответе на терапию в зависимости от возраста, эффект сохранялся в сроки до 8 нед после инфузии. К сожалению, при оценке эффективности авторы не учитывали системные проявления заболевания.

Эти работы стали основанием для проведения 5-летнего непрерывного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ТЦЗ у пациентов с сЮА с активными системными проявлениями (TENDER) [44–46]. В первой его части оценивались безопасность и эффективность ТЦЗ, вводившегося в течение 12 нед 112 пациентам с активным сЮА, не ответившим на «стандартную» противоревматическую терапию на протяжении не менее 6 предшествовавших месяцев. Значительная часть пациентов имели опыт неэффективного применения ингибиторов ФНО α и ИЛ1. Следует отметить, что только у 58% присутствовала лихорадка и только 36% имели сыпь. Основным показателем эффективности была доля пациентов, достигших по крайней мере 30% ответа по критериям ACRpedi в сочетании с отсутствием лихорадки на 12-й неделе. Дозы препарата определялись по результатам изучения фармакокинетики в предыдущих двух исследованиях (при массе тела <30 кг препарат использовался в дозе 12 мг/кг, >30 кг — 8 мг/кг внутривенно каждые 2 нед). На 12-й неделе 30% ответ по критериям ACRpedi был зафиксирован у 85% участников, получавших ТЦЗ, и у 24% детей в группе ПЛ. 71 и 37% детей, получавших ТЦЗ, достигли 70% и 90% улучшения по критериям ACR на 12-й неделе по сравнению с соответственно 8 и 5% детей в группе ПЛ. Во второй части исследования, через 52 нед после начала его открытой фазы, 48% пациентов не имели признаков активности артрита, 80% достигли 70% улучшения и 59% — 90% ответа по критериям ACR. Кроме того, средняя доза пероральных ГК снизилась с 0,3 до 0,06 мг/кг; более чем у половины пациентов ГК были отменены. Результаты лечения на 52-й неделе не зависели от предварительного использования МТ и были сходны у пациентов, получавших и не получавших ранее другие ГИБП. После 2 лет наблюдения у 88% из оставшихся 65 пациентов сохранялось 70% и у 46% больных — 90% улучшение по критериям ACRpedi. 55% пациентов не имели активных суставов, и около 1/3 находились в ремиссии. Наиболее частыми НР были инфекции (верхних дыхательных путей, пневмония, гастроэнтерит, ветряная оспа, отиты), головная боль и диарея. Во время двойной слепой фазы частота НР была одинаковой в обеих группах, но на фоне лечения ТЦЗ зафиксированы четыре серьезных НР. Следует отметить, что ТЦЗ блокирует синтез СРБ, поэтому мониторинг СРБ как маркера инфекции (или

активности заболевания) оказался неинформативным. В начале исследования были зарегистрированы инфузионные реакции у 16% пациентов в группе получавших ТЦЗ и у 5% в группе ПЛ (в том числе два случая анафилактической реакции на введение ТЦЗ). У двух пациентов сформировались антитела к ТЦЗ, что послужило основанием для исключения их из исследования. Наблюдались три эпизода САМ, однако только один из них, вероятно, связан с препаратом. Среди других НР, зафиксированных в исследовании, следует отметить нейтропению 3-й степени (n=17) и 4-й степени (n=2), которая не была ассоциирована с присоединением инфекции. У 21 пациента наблюдалось повышение уровней трансаминаз, более чем в 2,5 раза превышавшее норму. О случаях оппортунистических инфекций и туберкулеза не сообщалось. За время наблюдения погибли трое больных, в двух случаях нельзя исключить связь с исследуемым препаратом (напряженный пневмоторакс, стрептококковый сепсис). Положительные результаты, полученные при изучении эффективности и безопасности ТЦЗ у детей с сЮА, послужили основанием для одобрения его использования при сЮА у пациентов старше 2 лет в апреле 2011 г. в США и Западной Европе, а в ноябре 2012 г. — в Российской Федерации. В 2013 г. Е.И. Алексеевой и соавт. [47] были опубликованы результаты открытого ретроспективного исследования ТЦЗ у 75 пациентов с сЮА, рефрактерных к предшествующей терапии. Ремиссия была достигнута у 64% пациентов через 6 мес, у 73% — через 12 мес от начала терапии. НР включали интеркуррентные инфекции, нейтропению и повышение уровней трансаминаз. Было зарегистрировано три случая целлюлита, который описан при исследовании ТЦЗ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. О случаях отмены препарата из-за развития инфекционных НР не сообщается.

Многообещающим, по данным большого числа публикаций, выглядит применение ингибиторов ИЛ1 β , первым из которых стал препарат анакинра. Первоначально в неконтролируемых исследованиях у пациентов с сЮА, рефрактерных к МТ и ингибиторам ФНО α , лечение анакинрой привело к быстрой и стойкой ремиссии в течение нескольких дней [67, 68]. P. Nigrovic и соавт. [49] сообщают о значительной эффективности данного препарата по результатам многоцентрового клинического исследования у 46 пациентов с сЮА. Монотерапия анакинрой проводилась у 22% из них. В то время как 67% остальных пациентов получали анакинру в сочетании с ГК, 33% получали дополнительно БПВП. Средний период наблюдения составил 14,5 мес. В течение 1 мес терапии лихорадка и сыпь купированы более чем у 95% больных, уровни СРБ и ферритина нормализовались более чем у 80%. Активность артрита сохранялась через 1 мес у 39% пациентов, через 3 мес — у 27% и более чем через 6 мес — у 11%. Примерно у 60% больных достигнут полный ответ без эскалации дозы анакинры. Не выявлено достоверных различий течения заболевания и проводимой терапии в группах с полным и частичным ответом на терапию, но частичный ответ отмечался у пациентов, заболевших в более раннем возрасте (средний возраст дебюта у больных с частичным и полным ответом — 5,2 и 10,2 года соответственно). Среди НР выявлены случаи бактериальной инфекции у двоих и гепатит В у одного больного. Анафилактических реакций не зарегистриро-

вано. P. Quartier и соавт. [48] получили быстрый положительный ответ при проведении двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности анакинры (ANALIS), в котором приняли участие 24 ребенка. Среди 12 детей, получавших анакинру, через 1 мес от начала терапии 30% улучшение по критериям ACRpedi зарегистрировано у 8, и только у одного больного в группе ПЛ, однако ответ не был устойчивым; из 17 пациентов, продолживших терапию через 1 мес от начала исследования, только у 7 сохранился хороший эффект к 12-му месяцу. Авторы обращают внимание на меньшую эффективность терапии анакинрой при большей активности полиартрита и при отсутствии лихорадки на момент начала терапии. Более поздние сообщения также свидетельствуют о неоднозначной эффективности анакинры при сЮА. Кроме того, получивший широкое применение в Западной Европе и в США препарат анакинры не зарегистрирован в настоящее время в Российской Федерации.

На преодоление рефрактерности было направлено создание новых длительно действующих ГИБП, эффективнее блокирующих ИЛ1. Один из этих новых агентов, рилонацепт, представляет собой гибридный белок, состоящий из двух человеческих внеклеточных доменов – ИЛ1-рецептора и Fc-фрагмента человеческого IgG1. D.J. Lovell и соавт. [50] опубликовали результаты терапии рилонацептом у 24 пациентов с сЮА в возрасте от 4 до 20 лет. По адаптированным критериям ACRpedi 30%, 50% и 70% ответ на 3-м месяце от начала лечения рилонацептом был достигнут соответственно у 78,3; 60,9 и 34,8% пациентов. Результаты плацебоконтролируемого двухлетнего исследования рилонацепта RAPPORТ, опубликованные в 2014 г., также подтвердили эффективность терапии: у 57% пациентов, получавших препарат, отмечалось более чем 30% улучшение по критериям ACRpedi по сравнению с 27% в группе ПЛ при хорошей переносимости терапии [66].

Еще один ингибитор ИЛ1, канакинумаб, – полностью человеческие антитела к ИЛ1 β . В настоящее время канакинумаб является первым ингибитором ИЛ1 β , который одобрен для лечения сЮА (2013), и единственным средством, вводимым подкожно один раз в месяц. Регистрация препарата основана на успешных результатах двух клинических испытаний III фазы, проведенных среди пациентов с сЮА в возрасте 2–19 лет [52]. В плацебоконтролируемой стадии исследования продемонстрировано, что у 84% пациентов, которым подкожно вводили одну дозу препарата, было достигнуто 30% улучшение по адаптированным критериям ACRpedi на 15-й день, тогда как в группе ПЛ такой эффект был получен только у 10%. В открытой стадии исследования у 92 из 128 пациентов осуществлена попытка снижения дозы пероральных ГК, которая оказалась успешной у 62% больных; 46% смогли полностью прекратить прием ГК. На этой стадии было зафиксировано 64% относительное снижение риска воспаления у пациентов, получавших канакинумаб, по сравнению с группой ПЛ. Следует отметить, что, несмотря на впечатляющие результаты исследования, использование канакинумаба имеет ограниченные перспективы в связи с очень высокой стоимостью препарата на сегодняшний день, хотя он зарегистрирован к применению при сЮА в Российской Федерации в марте 2013 г.

С учетом торпидности к различным терапевтическим комплексам у наиболее тяжелых пациентов с сЮА, по данным отдельных публикаций, использовалась комбинация двух ГИБП с различным механизмом действия. J. Record и соавт. [69] описаны 4 пациента с сЮА, получавшие высокие дозы ГК, базисную терапию МТ и циклоспорином, а также анакинру в дозе от 5,1 до 11 мг/кг в день с недостаточной эффективностью, что послужило основанием для включения в терапевтический комплекс АБЦ в дозе от 10 до 18 мг/кг на инфузию каждые 3–4 нед на протяжении 8–17 мес. На фоне терапии АБЦ удалось снизить дозу анакинры и пероральных ГК без активации системных проявлений заболевания. При этом отмечалась хорошая переносимость лечения.

В настоящее время не существует единого подхода к лечению сЮА, что связано как с гетерогенностью клинической картины и непредсказуемым течением заболевания, так и с различиями в практике педиатров-ревматологов, доступностью тех или иных препаратов на фармацевтическом рынке и, до недавнего времени, отсутствием полноценных клинических исследований и научно обоснованных руководств. В 2012 г. Североамериканским ревматологическим альянсом CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) были опубликованы результаты анализа используемых препаратов на основании опроса педиатров-ревматологов и предложены рекомендации по терапии впервые выявленного сЮА [70]. Согласно полученным данным, спектр используемых препаратов достаточно широк и варьирует в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, НПВП используют 85,7% респондентов при умеренной и 39,7% – при высокой активности заболевания. МТ назначают 37,9–43,3% респондентов. На основании анализа всего спектра используемых препаратов и частоты использования были разработаны 4 схемы терапии, одобренные более чем 78% членов CARRA. Согласно представленным рекомендациям при впервые выявленном сЮА равнозначными являются следующие схемы: 1) применение на начальном этапе заболевания только ГК; 2) сочетание МТ и ГК; 3) первоначальное назначение анакинры; 4) первоначальное назначение ТЦЗ. Все схемы предполагают возможные переключения в пределах очерченного круга препаратов в зависимости от динамики состояния пациента. После регистрации канакинумаба для лечения сЮА в предложенные рекомендации были внесены изменения, согласно которым применение анакинры или канакинумаба рассматривается как равнозначно альтернативный выбор [71].

С целью упорядочения терапевтической тактики при сЮА в 2013 г. опубликовано дополнение к рекомендациям ACR по лечению ювенильного идиопатического артрита, вышедшим в 2011 г. [26]. Согласно рекомендациям 2013 г. выделены три основных фенотипа сЮА: 1) активные системные проявления заболевания и разной степени синовит; 2) отсутствие активных системных проявлений и разной степени синовит; 3) системный артрит с САМ. Для каждого фенотипа разработаны рекомендации по лечению с учетом появления новых препаратов на основе изучения 1226 сценариев. Обобщенная схема терапии, модифицированная авторами на основе предложенных рекомендаций, представлена на рис. 1 и 2. На начальном этапе терапии при активных системных проявлениях рекомендуются анакинры, монотера-

пия ГК (перорально либо внутривенно), НПВП. Для пациентов без активных системных проявлений, но с разной степенью синовита как начальный вариант терапии рекомендуется использование НПВП, внутрисуставных инъекций ГК при ЧАС ≤ 4 , раннее назначение БПВП (МТ или ЛЕФ) при большем числе активных суставов. При сохранении активности заболевания используются ингибиторы ИЛ1 (в том числе рилонацепт и канакинумаб), ТЦЗ, АБЦ, ингибиторы ФНО α , МТ или ЛЕФ. В число основных лекарственных препаратов при САМ включены анакинра, ингибиторы кальциневрина (ЦсА и такролимус) и внутривенное введение ГК; следует отметить, что использование внутривенного иммуноглобулина не было рекомендовано. Авторы отмечают, что разработка рекомендаций для лечения этого фенотипа представляла сложную задачу, учитывая, что на сегодняшний день нет оптимальных диагностических критериев САМ и его этиология, вероятнее всего, весьма гетерогенна. Представляется, что именно этот раздел рекомендаций, скорее всего, может быть изменен и расширен по мере получения новой информации об особенностях и методах лечения данного состояния. Из соображений безопасности применение комбинированной терапии ГИБП не рекомендуется.

В последние годы с учетом расширения спектра используемых ГИБП с различными механизмами действия актуальным является также вопрос эффективности и безопасности переключения с одного биологического препарата в случае первичной, вторичной, парциальной неэффективности либо непереносимости на другой с позиций достижения терапевтического ответа и безопасности [72, 73]. В исследовании TENDER результаты применения ТЦЗ к 52-й неделе оказались сходны у пациентов, получавших и не получавших ранее другие ГИБП. Тем не менее большая доля пациентов, не получавших ранее биологическую терапию, достигли 90% ответа по критериям ACRpedi [46]. Вопросу переключения с одного ГИБП на другой посвящена статья А.А. Баранова и соавт. [74], в которой проводится анализ применения в качестве второго ГИБП у 22 пациентов с сЮА

и активными системными проявлениями ТЦЗ, у 5 – РТМ, у 14 больных с сЮА без системных проявлений и активным артритом ингибиторов ФНО α – АДА и ЭТЦ. Переключение на второй ГИБП пациентов с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью первого ГИБП позволило достигнуть состояния ремиссии системных проявлений у больных с сЮА вне зависимости от предшествующего опыта биологической терапии и способствовало практически полному восстановлению функции суставов у пациентов с активным артритом. Наряду с высокой терапевтической эффективностью второй ГИБП обладал хорошей переносимостью и не повышал риск развития НР.

На решение вопроса о назначении ГИБП существенный отпечаток накладывает тот факт, что тяжелое течение сЮА нередко связано с развитием такого грозного осложнения, как САМ. На сегодняшний день отсутствует однозначная точка зрения на взаимосвязь между проводимой терапией ГИБП и САМ. С одной стороны, применение ГИБП нередко ассоциируется с развитием САМ, что служит фактором, ограничивающим применение этих препаратов у данной категории пациентов [46, 75–77]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития САМ при использовании ГИБП, в частности ТЦЗ [78]. В ряде случаев применение ГИБП в терапевтическом комплексе для лечения САМ оказывается очень эффективным. Так, например, опубликованы наблюдения по успешному использованию анакинры в терапии САМ [79, 80]. Р. Miettunen и соавт. [81] описали 12 пациентов детского возраста с различными ревматическими заболеваниями, в том числе с сЮА, у которых в связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии высокими дозами ГК, внутривенным иммуноглобулином и ЦсА была назначена анакинра, позволившая купировать проявления САМ в сроки от 2 до 19 дней. Имеются отдельные публикации по эффективному применению ТЦЗ при САМ [82].

Основываясь на данных литературы, можно сделать вывод, что сЮА требует более изысканной, завися-

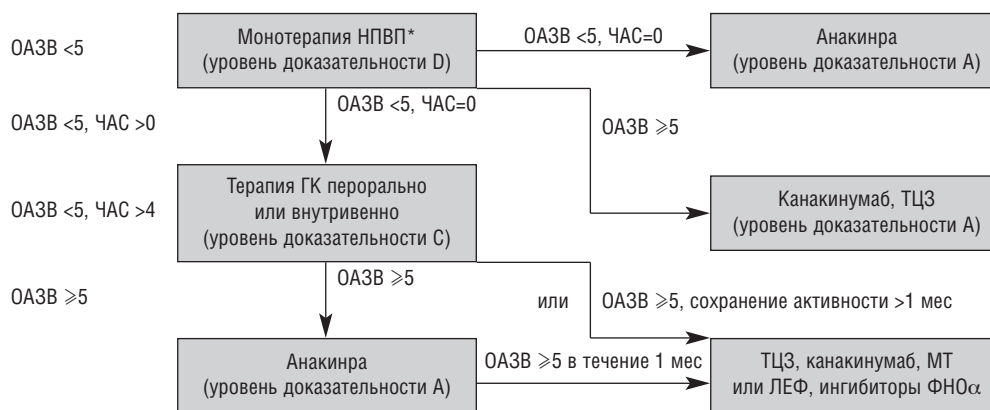


Рис. 1. Схема терапии сЮА с активными системными проявлениями и разной степени выраженности артритом. OA3B – общая оценка активности заболеваемости врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10; ЧАС – число активных суставов (активный сустав согласно определению ACR – припухший сустав или, в случае отсутствия припухлости, сустав с ограничением объема движений в сочетании с болью при движении и/или пальпации, не связанной с деформацией). * – при сохранении активности – монотерапия НПВП ≤ 1 мес; ** – при сохранении активности – монотерапия ГК ≤ 2 нед; *** – назначение ингибиторов ФНО α при ЧАС <4

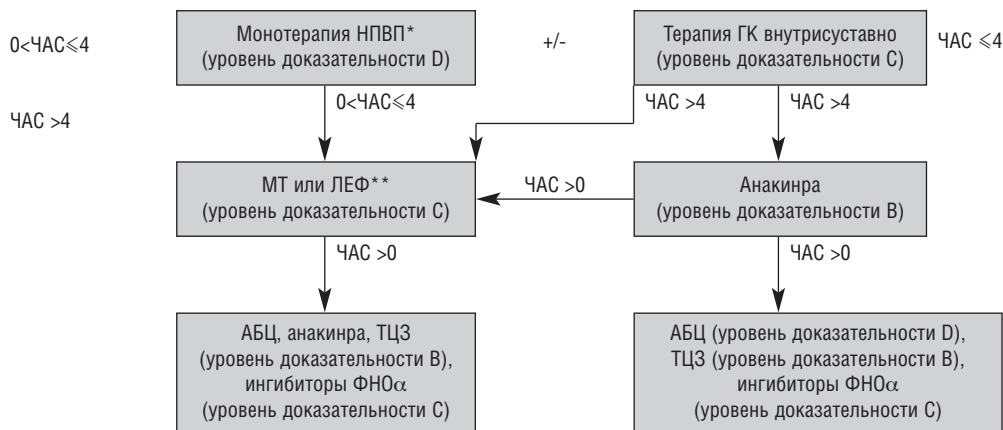


Рис. 2. Схема терапии сЮА без активных системных проявлений, но с активным артритом разной степени выраженности. * – при сохранении активности – монотерапия НПВП ≤1 мес; ** – при сохранении активности – монотерапия БПВП+НПВП ≤3 мес; *** – назначение канакинумаба только при ЧАС >4 в случае, когда исчерпаны остальные терапевтические опции

шей от стадии заболевания терапевтической стратегии. К сожалению, в клинических исследованиях зачастую не учитывается, что некоторые пациенты с сЮА имеют моноциклическое течение болезни со спонтанными ремиссиями, и в них не включаются пациенты в дебюте заболевания. Кроме того, на ранних стадиях болезни, когда исключаются злокачественные новообразования и инфекции, пациенты не наблюдаются педиатром-ревматологом. Для клиницистов эта группа часто является наиболее сложной с точки зрения постановки диагноза, лечения и риска развития САМ. Важным аспектом при выборе терапевтической тактики является цитокиновый профиль, меняющийся на различных стадиях болезни и определяющий вероятность ответа на тот или иной препарат [83].

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что сохраняющийся повышенный интерес к проблеме лечения сЮА представляется обоснованным с учетом тяжелого течения заболевания, рефрактерного к различным схемам

терапии. Рассматривая терапию сЮА в исторической перспективе, следует подчеркнуть, что внедрение в практику педиатров-ревматологов новых препаратов не должно приводить к безосновательному отказу от ранее используемых и требует взвешенного и индивидуального подхода к назначению терапии каждому пациенту в зависимости от спектра клинических проявлений заболевания на текущий момент.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, Petty RE, editors. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. P. 218–322.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под ред. А.А. Баранова. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms. Guidelines for doctors, teachers, researchers]. Baranov AA, editor. Moscow: VEDI; 2007. 368 p.]
- Sawhney S, Woo P, Murrey KJ. Macrophage activation syndrome: A potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):421–6. DOI: 10.1136/adc.85.5.421
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491–6.
- Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1350–3. DOI: 10.1093/rheumatology/keh710
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:416–26. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.68
- Truckenbrodt H, Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis Rheum*. 1986;29(6):801–7. DOI: 10.1002/art.1780290616
- Speckmaier M, Findeisen J, Woo P, et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(6):647–50.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al, for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med*. 1992;326(16):1043–9. DOI: 10.1056/NEJM199204163261602
- Никишина ИП, Родионовская СР. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей. Москва; 2006 [Nikishina IP, Rodionovskaya SR. Metotrexat v terapii yuveni-

- nil'nogo artrita. Posobie dlya vrachei [Methotrexate in the treatment of juvenile arthritis. A guide for physicians]. Moscow; 2006].
12. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9(3):297–302.
 13. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1849–57. DOI: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F
 14. Shaikov AV, Maximov AA, Speransky AI, 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.
 15. Wallace AA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1852–5. DOI: 10.1002/art.1780401019
 16. Lehman TJ. Clinical trials for the treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis–juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Reports.* 2000;2(4):313–5. DOI: 10.1007/s11926-000-0068-9
 17. Chen CY, Chen LC, Yeh KW, et al. Sequential changes to clinical parameters and adhesion molecules following intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2004;22(2):259–64.
 18. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology(Oxford).* 2001 Aug;40(8):907–13.
 19. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG); Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep–Oct;24(5):599–605.
 20. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Апаева ДВ. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(2 Прил. Ревматические болезни):19–27 [Alekseeva EI, Valieva SI, Apaeva DV. The efficacy and safety of combination immunosuppressive therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with severe juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2006;5(2 Suppl Revmaticheskie bolezni):19–27(In Russ.)].
 21. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Апаева ДВ. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):29–34 [Alekseeva EI, Valieva SI, Apaeva DV. The effectiveness of different modes of immunosuppressive therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2007;6(2):29–34(In Russ.)].
 22. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr.* 1996 Nov;129(5):750–4. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70160-9
 23. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al for the Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005;352:1655–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041810
 24. Foeldvari I, Wierka A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *J Rheumatol.* 2010 Aug 1;37(8):1763–7. DOI: 10.3899/jrheum.090874
 25. Alcantara AC, Leite CA, Leite AC, et al. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Feb;41(2):338–44. DOI: 10.3899/jrheum.130294
 26. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(10):1551–63. DOI: 10.1002/acr.22087.
 27. Lehman TJ, Striegel KH, Onel KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 2002 Jan;140(1):125–7. DOI: 10.1067/mpd.2002.120835
 28. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr.* 2004;145(6):856–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.08.020
 29. Brinkman DM, de Kleer IM, ten Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2410–21. DOI: 10.1002/art.22656
 30. Wulffraat NM, van Rooijen EM, Tewarie R, et al. Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity.* 2008 Dec;41(8):632–8. DOI: 10.1080/08916930802200224
 31. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1093–101. DOI: 10.1002/art.10885
 32. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1496–504. DOI: 10.1002/art.23427
 33. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al; Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1638–44. DOI:10.1136/ard.2003.014886
 34. 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.
 35. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol.* 2009;36:1078–82. DOI: 10.3899/jrheum.090952
 36. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Бзарова ТМ и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(2):20–9 [Alekseeva EI, Alekseeva AM, Bzarova TM, et al. The effectiveness of treatment with infliximab resistant forms of juvenile rheumatoid arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2006;5(2):20–9 (In Russ.)].
 37. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Валиева СИ и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(2):42–54 [Alekseeva EI, Alekseeva AM, Valieva SI, et al. Effect of infliximab on clinical and laboratory indicators of activity in different types of juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2008;7(2):42–54 (In Russ.)].
 38. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in chil-

- dren with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):383–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14.
39. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1792–802. DOI: 10.1002/art.27431
 40. Alekseeva E, Valieva S, Denisova R, et al. Efficacy and safety of rituximab for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):428. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2795
 41. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
 42. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 3):715.
 43. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1281–8. DOI: 10.1186/ar1826
 44. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802
 45. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. A6: tapering and withdrawal of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in inactive disease: results from an alternative dosing regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S8–9. DOI: 10.1002/art.38417
 46. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S23–S24. DOI: 10.1002/art.38422
 47. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab treatment in patients with severe systemic-onset juvenile idiopathic arthritis followed for 12 months. *ISRN Immunology*. 2013;2013:548312. DOI: 10.1155/2013/548312
 48. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747–54. DOI: 10.1136/ard.2010.134254
 49. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545–55. DOI: 10.1002/art.30128
 50. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2486–96. DOI: 10.1002/art.38042
 51. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;2570–9. DOI: 10.1002/art.38699
 52. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1205099
 53. Müller K, Herner EB, Stagg A, et al. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1998;37(5):562–9. DOI: 10.1093/rheumatology/37.5.562
 54. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. *Paediatr Drugs*. 2004;6(3):137–46. DOI: 10.2165/00148581-200406030-00001
 55. Schmelting H, Mathony K, John V, et al. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:410–2. DOI: 10.1136/ard.60.4.410
 56. Ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Brinkman DM, et al. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(2):228–9. DOI: 10.1093/rheumatology/41.2.228
 57. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):552–7. DOI: 10.1136/ard.2007.087130
 58. Wouters CH, Ceuppens JL, Stevens EA. Different circulating lymphocyte profiles in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Mar–Apr;20(2):239–48.
 59. 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 Apr;48(4):445–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken492
 60. Narvaez J, Diaz-Torne C, Juanola X, et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):607–8. DOI: 10.1136/ard.2008.092106
 61. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to tnf alpha antagonists. *J Clin Rheumatol*. 2009 Oct;15(7):363–5. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181ba3c6f
 62. 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. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1158–63. DOI: 10.1002/art.1780340912
 63. Cazzola M, Ponchio L, De Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*. 1996;87(11):4824–30.
 64. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998;25(2):203–7.
 65. 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. *Arthritis Rheum*. 2005;52:818–25. DOI: 10.1002/art
 66. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2005;28(3):231–8. DOI: 10.1385/CRIAI:28:3:231
 67. Verbsky JW, White AJ. 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.
 68. 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;67:302–8. DOI: 10.1136/ard.2007.076034
 69. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic

- juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):180–1. DOI: 10.3899/jrheum.100726
70. Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1001–10. DOI: 10.1002/acr.21625
 71. Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, et al, and members of the Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Specific Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014 Sep;66(9):1430–1. DOI: 10.1002/acr.22343
 72. Russo R, Katsicas M. Tocilizumab in JIA patients who have inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Pediatric Rheumatology*. 2011;9 Suppl 1:186.
 73. Otten MH, Prince FH, Anink J, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):721–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201060. Epub 2012 Jun 23.
 74. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ и др. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(1):33–51 [Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva CI, et al. Therapy genetically engineered biological agents: efficacy and safety switch. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;13(1):33–51 (In Russ.)].
 75. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):401–3.
 76. Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Macrophage activation syndrome (MAS) during anti-IL1 receptor therapy (anakinra) in a patient affected by systemic onset idiopathic juvenile arthritis (soJIA): A report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2005;3(2):79–85.
 77. Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 Aug 29;10(1):30. DOI: 10.1186/1546-0096-10-30
 78. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2014 Mar;66 Suppl 11:S83–4. DOI: 10.1002/art.38472
 79. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Nov;4(11):615–20. DOI: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
 80. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):879–80. DOI: 10.3899/jrheum.091046
 81. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
 82. Митенко ЕВ, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Слепцова ТВ. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013;(4):154–8 [Mitenko EV, Alekseeva EI, Denisova RV, Sleptsova TV. Clinical case of the use of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;(4):154–8 (In Russ.)].
 83. Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther*. 2012 Feb 1;2:1. DOI: 10.1007/s13554-012-0001-6

**Ответы на вопросы
к лекции А.В. Волкова
«Легочная артериальная
гипертензия при системных
заболеваниях соединительной
ткани» (с. 77)**

- 1 – А, Б
- 2 – А
- 3 – А, В
- 4 – Б
- 5 – А
- 6 – Г
- 7 – А
- 8 – Г