

# Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М.

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:** Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

**Contacts:** Maria Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 21.02.19

**Цель исследования** — оценить возможность использования варьирующего интервала между внутривенными инфузиями тоцилизумаба (ТЦЗ) в качестве инструмента для выбора оптимальной схемы лечения при системном варианте ювенильного артрита (сЮИА).

**Материал и методы.** В наблюдательное ретроспективное исследование было включено 72 пациента (29 мальчиков и 43 девочки) с диагнозом сЮИА, верифицированным согласно критериям ILAR, получавших ТЦЗ  $\geq 12$  мес, у которых предшествующая терапия различными противоревматическими препаратами оказалась неэффективной. Изучалась динамика основных клинических и лабораторных показателей активности сЮИА на фоне коррекции интервала между инфузиями.

**Результаты и обсуждение.** В исследованной группе медиана возраста дебюта составила 3,8 [2,1; 5,9] года, продолжительности заболевания перед назначением ТЦЗ — 26,5 [9,25; 62,25] мес. Терапию продолжают 70 пациентов, медиана продолжительности терапии 5,0 [2,75; 6,38] года. Исходный интервал между инфузиями ТЦЗ составил 2 нед у 49 (1-я группа) и 4 нед — у 23 пациентов (2-я группа). После 6 мес терапии во 2-й группе интервал сокращен до 2 нед у 15 (65,2%) пациентов в связи со снижением эффективности. При пролонгировании сроков между введениями ТЦЗ у пациентов 1-й группы, не достигших неактивного статуса болезни на 1-м году заболевания, выявлено достоверное повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и обострение системных проявлений сЮИА ( $p < 0,01$ ) при отсутствии статистически значимой динамики показателей суставного статуса ( $p > 0,05$ ). У 40% этих пациентов отмечено вовлечение «новых» суставов, в том числе тазобедренных. «Предвестниками» обострения в период увеличения интервалов между инфузиями являлись: артралгии (88%), миалгии (65%), боли в горле (30%), дисфория (50%, чаще у детей дошкольного возраста), нарастание уровня ферритина и числа лейкоцитов. У 90,3% больных, достигших неактивного статуса болезни, удалось постепенно увеличить интервал между инфузиями. У 6 пациентов ТЦЗ отменен путем постепенного увеличения интервалов, у 4 из них терапия возобновлена с исходным интервалом 2 нед через 3, 6, 21 и 22 мес соответственно, у двух пациенток сохраняется безмедикаментозная ремиссия 23 и 20 мес. Сокращение интервалов до исходных 2 нед выполнено у 13 (18,1%) пациентов. Развитие обострений с необходимостью сокращения интервала до исходного чаще всего наблюдалось на 24–35-м месяце терапии, что хронологически совпало с периодом активного роста. В настоящее время 15 пациентов получают ТЦЗ с интервалом 5–6 нед, 40 — с интервалом 4 нед, 9 больных — 3 нед, у 6 пациентов попытка увеличения интервала свыше 2–2,5 нед оказалась неудачной.

**Заключение.** Накопленный опыт свидетельствует о необходимости соблюдения двухнедельного интервала между инфузиями ТЦЗ на начальном этапе терапии у большинства больных сЮИА до достижения неактивной стадии болезни с последующим индивидуальным плавным увеличением интервала до 4 нед (по 2–3 дня под тщательным врачебным контролем), при появлении начальных признаков обострения необходимо сокращение интервала до 2 нед. До решения вопроса о полной отмене ТЦЗ целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем.

**Ключевые слова:** системный ювенильный идиопатический артрит; тоцилизумаб; ремиссия.

**Для ссылки:** Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М. Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):229–234

## OPTIMIZATION OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS TREATMENT REGIMENS WITH CORRECTION OF TOCILIZUMAB INTRAVENOUS ADMINISTRATION ACCORDING TO DATA OF OBSERVATIONAL RETROSPECTIVE STUDY

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Kostareva O.M.

**Objective:** to assess the possibility of using varying interval between intravenous infusions of tocilizumab (TCZ) as a tool for choosing the optimal treatment regimen in systemic juvenile arthritis (SJA).

**Subjects and methods.** The observational retrospective study included 72 patients (29 boys and 43 girls) with a SJA fulfilled ILAR criteria, who received TCZ  $\geq 12$  months, in which previous therapy with various anti-rheumatic drugs was ineffective. We studied the changes of the main clinical and laboratory parameters of the SJA activity after correction of the interval between infusions.

**Results and discussion.** In the studied group median age of onset was 3.8 [2.1; 5.9] years, duration of disease before the appointment of TCZ — 26.5 [9.25; 62.25] months. Therapy is continued by 70 patients, the median duration of therapy is 5.0 [2.75; 6.38] years. The initial interval between TCZ infusions was 2 weeks in 49 (group 1) and 4 weeks in 23 patients (group 2). After 6 months of therapy in group 2, the interval was reduced to 2 weeks in 15 (65.2%) patients due to decreased effectiveness. Prolongation of the period between the introduction of TCZ in patients of group 1 who did not reach the inactive status of the disease in the 1st year of the disease resulted in a significant

increase of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level and exacerbation of systemic manifestations of SJA ( $p < 0.01$ ) in the absence of statistically significant changes of joint status parameters ( $p > 0.05$ ). 40% of these patients had involvement of «new» joints, including hip joints. «Harbingers» of exacerbation in the period of increasing intervals between infusions were: arthralgia (88%), myalgia (65%), sore throat (30%), dysphoria (50%, more often in preschool children), increase of ferritin level and number of leukocytes. In 90.3% of patients who have reached the inactive status of the disease, it was possible to gradually increase the interval between infusions. In 6 patients, TCZ was canceled by gradually increasing the intervals, in 4 of them, therapy was resumed at an initial interval of 2 weeks after 3, 6, 21 and 22 months, respectively, in two patients, a drug-free remission was maintained during 23 and 20 months. Reduction of intervals to the initial 2 weeks was performed in 13 (18.1%) patients. The development of exacerbations with the need to reduce the interval to the initial one was most often observed at 24–35 months of therapy, which chronologically coincided with the period of active growth. Currently, 15 patients receiving TCZ with an interval of 5–6 weeks, and 40 – with an interval of 4 weeks, 9 patients – 3 weeks, in 6 patients attempt to increase the interval to more than 2–2,5 weeks was unsuccessful.

**Conclusion.** Experience suggests the need to comply with a two-week interval between infusions of TCZ at the initial stage of therapy in most patients with SJA until the inactive stage of the disease, followed by a smooth individual increase in the interval to 4 weeks (2–3 days under careful medical supervision). Appearance of initial signs of exacerbation, requires to reduce the interval to 2 weeks. Before deciding on the complete withdrawal of TCZ, it is advisable to increase the interval between infusions to 5–6 weeks under careful clinical and laboratory control.

**Keywords:** systemic juvenile idiopathic arthritis; tocilizumab; remission.

**For reference:** Kaleda MI, Nikishina IP, Kostareva OM. Optimization of systemic juvenile arthritis treatment regimens with correction of tocilizumab intravenous administration according to data of observational retrospective study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):229–234 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-229-234

Многие клинические и лабораторные проявления ревматоидного артрита (РА) взрослых, а также ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) обусловлены повышенным уровнем интерлейкина 6 (ИЛ6) [1]. Актуальность ингибирования ИЛ6 для лечения РА взрослых, ЮИА с системным началом (сЮИА) и полиартикулярного варианта ЮИА (пЮИА) доказана в многочисленных исследованиях. Для этого используется тоцилизумаб (ТЦЗ) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к рецептору ИЛ6, которое селективно связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6. В рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике у взрослых пациентов с РА и у больных сЮИА и пЮИА продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость ТЦЗ [2–8]. В Российской Федерации ТЦЗ является основным ГИБП, используемым для лечения сЮИА, что предполагает наличие большого практического опыта его применения [6, 7, 9], однако до настоящего времени четкие рекомендации по возможным схемам коррекции терапии у этих пациентов отсутствуют.

**Цель исследования** — оценить возможность использования варьирующего интервала между внутривенными инфузиями ТЦЗ для выбора оптимальной схемы лечения сЮИА.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 72 пациента с сЮИА, у которых сохранялась клиническая и лабораторная активность болезни, а предшествующая терапия различными противоревматическими препаратами оказалась неэффективной. Диагноз был верифицирован согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [10]. Основанием для включения в исследование была продолжительность терапии ТЦЗ  $\geq 12$  мес с возможностью регулярной оценки динамики состояния и надлежащим комплаенсом. До регистрации ТЦЗ при сЮИА в 2012 г. сроки проведения инфузии ТЦЗ обуславливались клинической картиной заболевания и регулировались в зависимости от полученного эффекта, в дальнейшем исходный начальный интервал у всех пациентов составлял 2 нед. В ходе исследования изучалась динамика клинических симптомов

(лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, суставной синдром) и лабораторных показателей (уровень гемоглобина, число лейкоцитов/гранулоцитов, тромбоцитов, СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ — и ферритина). У всех пациентов анализировалась возможность развития синдрома активации макрофагов (САМ) [11]. Эффективность терапии ТЦЗ оценивалась по динамике наиболее значимых клинических и лабораторных параметров, возможности уменьшения объема сопутствующей противоревматической терапии, времени и частоте ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace и соавт. [12]. В ходе наблюдения коррекция интервалов между инфузиями и дозы ТЦЗ проводилась в зависимости от активности заболевания, уровня и устойчивости достигнутого ответа на терапию, а также ее переносимости.

**Статистический анализ** данных проводился с использованием программы Statistica, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Мы использовали U-тест по методу Манна–Уитни для сравнения количественных переменных в двух группах, критерий  $\chi^2$  для сравнения качественных параметров и точный критерий Фишера, если число наблюдений в одной из подгрупп было менее 5. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице.

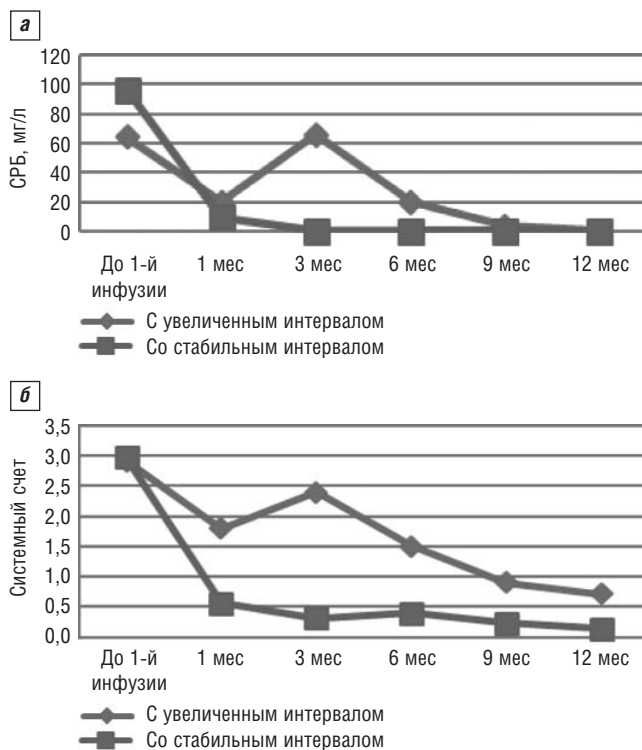
На момент начала терапии ТЦЗ у всех пациентов зафиксирован активный статус болезни: 64 (88,9%) больных имели системные проявления (средний системный счет был равен 4, варьируя от 1 до 7), 70 (97,2%) — суставной синдром, 14 (19,4%) ранее перенесли САМ. Терапию продолжают 70 пациентов, медиана продолжительности терапии 5,0 [2,75; 6,38] года. Исходный интервал между инфузиями ТЦЗ составил 2 нед у 49 (1-я группа), 4 нед — у 23 пациентов (2-я группа). Через 6 мес после начала терапии во 2-й группе интервал сокращен до 2 нед у 15 (65,2%) пациентов в связи

с ускользанием эффекта. При увеличении интервалов между введениями ТЦЗ на 1-м году заболевания среди пациентов 1-й группы до достижения статуса неактивной болезни нами выявлено достоверное повышение уровня СРБ ( $p=0,024$ ) и обострение системных проявлений сЮИА ( $p=0,007$ ; см. рисунок) при отсутствии статистически значимой динамики суставного статуса (для числа активных суставов  $p=0,652$ , для числа суставов с ограничением функции  $p=0,372$ ), однако у 40% этих пациентов на данном этапе отмечено вовлечение «новых» суставов, в том числе тазобедренных. В период

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	сЮИА (n=72)
Мальчики/девочки, n	29/43
Возраст дебюта, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,1; 5,9]
Возраст начала терапии ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,13 [4,5; 11,0]
Продолжительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [0,8; 5,2]
РФ+, n	0
АНФ+, n	0
Поражение глаз (увеит), n	0
Предшествующая терапия, %:	
НПВП	86
ГК <i>per os</i>	81,6
метотрексат	95,8
ГИБП	22,2

**Примечание.** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.



Динамика уровня СРБ (а) и системного счета (б) в первые 12 мес терапии в группах со стабильным и увеличенным интервалом между инфузиями

увеличения интервалов между инфузиями «предвестниками» обострения являлись: артралгии (88%), миалгии (65%), боли в горле (30%), дисфория (50%; чаще у детей дошкольного возраста), увеличение уровня ферритина и числа лейкоцитов.

За весь период наблюдения на фоне терапии ТЦЗ у 8 (11,1%) пациентов диагностирован САМ, двое из них не имели эпизодов САМ в анамнезе, и развитие САМ у них можно достоверно связать с превышением рекомендованного интервала между инфузиями на 1-м году терапии, у 6 других это были повторные эпизоды САМ. В исследуемой группе не было пациентов, у которых терапия ТЦЗ была прекращена в связи с развитием САМ.

У 90,3% больных, достигших неактивного статуса болезни, удалось плавно увеличить интервал между инфузиями. У 6 пациентов после постепенного увеличения интервалов максимально до 6 нед ТЦЗ отменен, у 4 из них терапия возобновлена с исходным интервалом 2 нед через 3, 6, 21 и 22 мес соответственно, у двух пациенток сохраняется безмедикаментозная ремиссия продолжительностью 23 и 20 мес. Сокращение интервалов до исходных 2 нед осуществлено у 13 (18,1%) пациентов, что было обусловлено частичной утратой эффекта и позволило восстановить контроль над активностью сЮИА. Максимальное число обострений с необходимостью сокращения интервала до исходного отмечалось на 24–35-м месяце терапии, что хронологически совпало с периодом активного роста. На настоящий момент 15 (20,8%) пациентов получают ТЦЗ с интервалом 5–6 нед, 40 (55,6%) – 4 нед, 9 (12,5%) – 3 нед, у 6 (11,1%) больных попытка увеличения интервала свыше 2–2,5 нед не увенчалась успехом.

## Обсуждение

сЮИА ввиду своей тяжести и высокого риска неблагоприятного исхода является заболеванием, которое требует своевременной и адекватной терапии. Наиболее крупное постмаркетинговое исследование, в которое было включено 417 пациентов с сЮИА, продемонстрировало, что применение ТЦЗ дает шанс для достижения ремиссии при хорошем профиле безопасности [13]. Однако не следует забывать о том, что сЮИА является хроническим заболеванием, требующим на сегодняшний день в подавляющем большинстве случаев очень длительной терапии, поэтому закономерно актуальным остается вопрос о том, как регулировать частоту инфузий и в каких случаях препарат можно отменить.

В данном фрагменте нашего исследования мы сконцентрировали свое внимание на пациентах, получавших ТЦЗ более 12 мес, что было обусловлено необходимостью оценки возможностей по коррекции терапии после достижения низкой активности сЮИА, в идеале – неактивного статуса болезни. По этой причине в исследование не вошли пациенты, которым ТЦЗ был отменен в связи с развитием неблагоприятных реакций (НР), так как во всех случаях инфузионные реакции мы наблюдали в течение первого года терапии, в основном на второе-третье введение ТЦЗ, чаще у детей с низкой массой тела, что соответствует данным других авторов [9, 13]. Указанное ограничение по минимальной длительности терапии ТЦЗ было введено, поскольку медиана периода достижения неактивной фазы болезни в нашем предыдущем исследовании составила 10,0 [1,0; 18,0] мес [14].

Мы начали применять ТЦЗ для лечения сЮИА в нашем центре в 2009 г. На тот момент методика его использования у детей базировалась исключительно на исследовании фармакокинетики у взрослых пациентов с РА и трех публикациях, посвященных изучению его эффективности при сЮИА [2, 15–17]. При РА использовался 4-недельный интервал между введениями ТЦЗ, тогда как при сЮИА его вводили каждые 2 нед. Позднее в исследовании SHERISH при пЮИА также использовался 4-недельный интервал между инфузиями [4]. С учетом этих данных у наших первых пациентов инфузии первоначально также планировались с интервалом в 4 нед. Применение ТЦЗ продемонстрировало быстрый положительный эффект у всех больных с купированием лихорадки, уменьшением других системных проявлений, активности полиартрита и снижением уровня лабораторных маркеров воспаления. Однако у подавляющего большинства пациентов практический опыт продемонстрировал быструю истощаемость первоначального эффекта, что требовало дополнительного назначения НПВП, коррекции дозы пероральных ГК, в ряде случаев внутрисуставного и внутривенного введения ГК и, в конечном итоге, сокращения интервала между инфузиями до 2–3 нед у 65,2% наших пациентов. Только у 8 пациентов, начинавших терапию ТЦЗ исходно с 4-недельным интервалом между инфузиями, удалось достичь неактивного статуса болезни при этом режиме введения. Следует отметить, что среди них не было тех, кто перенес САМ, имел серозиты и лихорадку на момент начала терапии ТЦЗ. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании М.М. Костика и соавт. [18], которые показали, что назначение ТЦЗ при сЮИА с начальным интервалом между инфузиями 4 нед возможно при относительно благоприятном течении заболевания: более низких суррогатных показателях активности, отсутствии висцеритов, эпизодов САМ.

Иная ситуация складывается в случае достижения неактивного статуса болезни. Исследования при РА у взрослых пациентов, достигших ремиссии, продемонстрировали возможность увеличения интервала между инфузиями ТЦЗ до 6 нед [19]. В исследовании Е.А. Kessler и соавт. [20] при сЮИА показано, что интервал между инфузиями может быть увеличен до 3 нед без потери эффективности терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании TENDER [21] и в исследовании, выполненном М.М. Костиком и соавт. [18], также продемонстрированы эффективность и безопасность постепенного увеличения интервалов у пациентов, достигших неактивного статуса болезни.

В нашем исследовании на фоне терапии ТЦЗ САМ перенесли 11,1% пациентов, что в целом соответствует имеющимся данным литературы (10,4% по данным исследования М.М. Костика и соавт. [9]). При этом только у двоих пациентов это были первые случаи развития САМ с момента начала заболевания, которые достоверно были связаны с превышением рекомендованного интервала между инфузиями. Все пациенты, перенесшие САМ, в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные литературы об отсутствии риска повышения частоты САМ на фоне лечения ТЦЗ, хотя нельзя игнорировать тот факт, что ТЦЗ существенно видоизменяет картину САМ [22].

У пациентов, получавших ТЦЗ более 12 мес, обострения сЮИА зафиксированы в 18,1% случаев. Эти результаты отличаются от данных исследования М.М. Костика и соавт. [9], в котором обострения наблюдались у 31,8% пациентов с исходно высокой активностью сЮИА, чаще при отклонении от стандартного протокола введения ТЦЗ, а не в связи с отменой сопутствующей терапии. Указанные различия могут быть обусловлены особенностями выборки пациентов; в ранее опубликованных нами результатах среди частых причин обострений отмечена не вполне оправданная коррекция сопутствующей терапии (26% обострений) с необоснованной отменой метотрексата (13% пациентов с обострениями, исходно имевших полиартрит), отменой низкой дозы ГК при сохранении эпизодов сыпи без иных признаков активности сЮИА (21% пациентов, имевших обострения) [14].

В результате выполненного в данном исследовании анализа подтвердилась выявленная нами ранее тенденция к большей частоте обострений на 24–35-м месяце терапии [14], требовавшая сокращения интервалов между инфузиями до исходных, перерасчета дозы ТЦЗ и коррекции сопутствующей терапии. Сходные результаты получены G. Horneff и соавт. [23] на основе анализа национального регистра BIKER, в котором зафиксировано некоторое нарастание активности к 24-му месяцу терапии. Как нами уже было отмечено, хронологически это совпадало с периодом более интенсивного линейного роста [14].

На настоящий момент 76,4% наших пациентов сохраняют неактивный статус болезни и получают терапию ТЦЗ с интервалом между инфузиями 4–6 нед, что согласуется с данными литературы об эффективности подобной терапии у 71–85% больных сЮИА [24].

В исследовании М.М. Костика и соавт. [9] терапию ТЦЗ удалось прекратить в связи с достижением ремиссии у 16,7% пациентов, тогда как в нашей когорте мы сочли возможным предпринять такую попытку только у 8,3% (n=6), оказавшуюся эффективной лишь у двоих пациентов с ранним началом терапии ТЦЗ, которые исходно не имели серозитов и САМ в анамнезе.

Возможность достижения неактивного статуса болезни, на наш взгляд, во многом определяется сроками верификации диагноза и, соответственно, начала терапии. По данным Общероссийского регистра пациентов с сЮИА Союза педиатров России, средняя продолжительность заболевания от дебюта до постановки диагноза составила  $2,0 \pm 15,5$  мес, у четверти больных диагноз был установлен спустя более 6 мес [25]. В нашей когорте медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии ТЦЗ составила 26,5 [9,25; 62,25] мес. Этот факт может иметь практическое значение для формирования сроков ответа на терапию и возможности ее отмены, обуславливая ее результативность.

Наше исследование имеет ряд других существенных ограничений в связи с ретроспективным характером, невозможностью выполнения сравнительного исследования с группой контроля ввиду тяжести и непредсказуемости течения сЮИА, исходными различиями по клинической активности у наших пациентов за счет наличия/отсутствия полисерозита, вовлечения легких, САМ в анамнезе, активности суставного синдрома. В качестве позитивной стороны этой работы может выступать ее безус-



ловная практическая направленность с анализом динамики течения сЮИА и возможностей оптимизации схемы терапии у пациентов из реальной клинической практики, не имеющих жестких ограничений по включению, как того требуют протоколы рандомизированных клинических исследований. Существенное влияние на полученные результаты, несколько отличающиеся от данных других авторов [9, 18, 21, 23], могли оказать такие факторы, как большая гетерогенность в отношении не только исходной клинической картины заболевания, но и объема сопутствующей терапии.

Следует отметить, что обсуждаемые вопросы играют важную роль для улучшения качества жизни пациентов с сЮИА за счет возможности реже посещать медицинское учреждение при уменьшении частоты введения препарата. С позиций фармакоэкономики, возможность уменьшения материальных затрат на довольно дорогостоящее лечение пациентов с сЮИА без риска уменьшения эффективности имеет чрезвычайно важное значение.

### Заключение

Многолетний опыт применения ТЦЗ в лечении сЮИА свидетельствует о необходимости соблюдения

двухнедельного интервала между инфузиями ТЦЗ на начальном этапе терапии у большинства больных вплоть до достижения неактивной стадии болезни с последующим индивидуальным плавным увеличением интервала до 4 нед (по 2–3 дня под тщательным врачебным контролем); при появлении начальных признаков обострения необходимо сокращение интервала до 2 нед. До решения вопроса о полной отмене ТЦЗ целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем. Индивидуально подобранная схема терапии позволяет получить благоприятные результаты при назначении ТЦЗ у подавляющего большинства больных сЮИА.

### 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

- De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1994;93:2114-9. doi: 10.1172/JCI117206
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817-29. doi: 10.1002/art.22033
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351
- Turner JL, Brunner HI. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Exp Opin Biol Ther*. 2016;16(4):559-66. doi: 10.1517/14712598.2016.1150997
- Валиева СИ. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014. 48 с. [Valieva SI. *Novye tekhnologii v lechenii sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita* [New technologies in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis]. Author. diss. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2014. 48 p. (In Russ.)].
- Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204-13 [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):204-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-204-213
- Костик ММ, Чикова ИА, Исупова ЕА и др. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):148-55 [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with a polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study. *Voprosy Sovremennoy Pediatr*. 2017;16(2):148-55]. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716;
- Костик ММ, Исупова ЕА, Чикова ИА и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения. Современная ревматология. 2017;11(4):30-9 [Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):30-9 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-4-30-39
- Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. Textbook of pediatric rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol*. 2004;31:2290-4.
- Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-207818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818
- Каледа МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной

- педиатрии. 2015;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Totsilizumab in the treatment of children with a systemic variant of juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(2):236-45 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292
15. 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:R1281-8. doi: 10.1186/ar1826
  16. 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.20944
  17. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
  18. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4. doi: 10.1186/1546-0096-13-4
  19. Kikuchi J, Kondo T, Shibata A, et al. Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):444-51. doi: 10.1080/14397595.2017.1366092. Epub 2017 Aug 29.
  20. Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. 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;10:30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
  21. Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. 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-S9. doi: 10.1002/art.38417
  22. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):409-19. doi: 10.1002/acr.23277. Epub 2018 Jan 30.
  23. Horneff G, Schulz AC, Klotzsch J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 22;19(1):256. doi: 10.1186/s13075-017-1462-2
  24. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Seve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:33-43.
  25. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(6):661-73 [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Features of the course and inpatient treatment of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: the first results of the analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(6):661-73 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474