

Е.В. Митенко¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 14.03.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

В статье приведен случай успешного применения препарата моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 (тоцилизумаб) при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита с развитием вторичного синдрома активации макрофагов. Лечение тоцилизумабом в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, развитие ремиссии системного ювенильного идиопатического артрита и гемофагоцитарного синдрома, позволило избежать назначения глюкокортикоидов per os.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, синдром активации макрофагов, тоцилизумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 154–158)

Системный артрит — вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), который протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [1]. У 50% пациентов с сЮИА, несмотря на проводимую терапию нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами, прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. Необходимо отметить, что глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности к синдрому Кушинга, низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, катаракте и гор-

монозависимости [1–3]. В ряде случаев длительный, активный воспалительный процесс — «цитокиновый шторм» — у пациентов с сЮИА приводит к развитию жизнеугрожающего осложнения — синдрома активации макрофагов [4, 5].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Препарат тоцилизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина (IL) 6, цитокину, играющему ведущую роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни. Об этом свидетельствует представленное клиническое наблюдение.

Пациентка А., 2 года, больна с июня 2012 г. Девочка заболела в возрасте 1 года 4 мес, когда через 2 нед после

E.V. Mitenko¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Clinical Case of Tocilizumab Therapy in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of successful application of a monoclonal antibodies drug to interleukin 6 receptors (tocilizumab) at severe systemic juvenile idiopathic arthritis with the development of secondary hemophagocytic syndrome. Tocilizumab treatment secured a decrease in clinical and laboratory parameters of the disease activity, life quality improvement, systemic juvenile idiopathic arthritis and hemophagocytic syndrome remission and allowed avoiding the per os prescription of glucocorticoids.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, hemophagocytic syndrome, tocilizumab.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 154–158)

перенесенной вирусной инфекции появились фебрильная лихорадка до 39°C и пятнисто-папулезная сыпь. Ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства, где при обследовании в клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $28 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения до $32 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 120 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение сывороточного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 250 норм, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 10 норм. Девочке выставлен диагноз: «Болезнь Kawasaki. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сепсис». Ребенок получал различные комбинации антибактериальных препаратов, иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения, антиагреганты и антикоагулянты. В связи с выраженной тромбоцитопенией проводилось заменное переливание компонентов крови. На фоне проведенного лечения отмечалось улучшение состояния, и девочка была выписана домой.

В начале августа 2012 г. у ребенка появились отечность и болезненность в правом коленном, голеностопном и мелких суставах правой стопы. Девочка перестала опираться на ногу, отказалась ходить. Родители ребенка обратились к хирургу по месту жительства и были направлены на госпитализацию в стационар. Через несколько дней от начала стационарного лечения вновь появились лихорадка до 39°C, пятнисто-папулезная сыпь по всему телу. При снижении температуры интенсивность высыпаний уменьшалась, сыпь становилась бледной. В клиническом анализе крови: лейкоциты $4,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $450 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 55 мм/ч. В биохимическом анализе крови сохранялись повышенными сывороточные уровни АСТ (до 4 норм) и АЛТ (до 5 норм). Девочке выставлен диагноз: «Юношеский артрит с системным началом» и начато лечение нестероидными противовоспалительными средствами, дексаметазоном, иммуноглобулином

человеческим нормальным для внутривенного введения и пульс-терапией метилпреднизолоном. На фоне лечения удалось купировать суставной синдром, но лихорадка и высокие лабораторные показатели активности продолжали персистировать.

В связи с сохраняющейся активностью процесса через 5 мес от начала болезни (2012 г.) девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Островоспалительных изменений в суставах и утренней скованности не было. Обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При обследовании (табл.) в клиническом анализе крови отмечались склонность к лейкопении, тромбоцитопении, значительное ускорение СОЭ, гипохромная анемия. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка более чем в 10 раз и сывороточного уровня ферритина более чем в 15 раз. В биохимическом анализе крови был значительно повышен уровень печеночных трансаминаз: АЛТ до 1086 Ед./л, АСТ до 695 Ед./л и лактатдегидрогеназы до 790 Ед./л. Ребенку были исключены периодические синдромы, аутоиммунный гепатит, гемобластозы и неопластические процессы. По данным трепанобиопсии выявлен активный вторичный гемофагоцитарный синдром. Учитывая клиническую картину болезни и результаты проведенных исследований, диагноз ювенильного идиопатического артрита с системным началом (согласно МКБ-10, M08.2) не вызывал сомнений.

По жизненным показаниям ребенку была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг на 1 ведение с постепенным снижением дозы, а так-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии тоцилизумабом у пациентки А. в возрасте 2 лет

Показатели	До начала пульс-терапии метилпреднизолоном и ВВИГ	Длительность терапии тоцилизумабом				
		фон	1-й день	4 нед	26 нед	52 нед
Температура тела (°C)	39,4	39,0	36,7	36,6	36,6	36,6
Пятнисто-папулезная сыпь	да	да	да	нет	нет	нет
Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, баллы	2,25	2,2	1,7	0,25	0	0
СОЭ (мм/ч)	65	70	55	3	5	2
Гемоглобин (г/л)	90	85	90	115	112	124
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,57	3,48	3,8	4,4	4,25	4,5
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	305	541	520	375	358	335
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	3,61	17,46	10,8	5,26	5,7	5,2
СРБ (мг/л), норма до 5	120	13	10	< 1,0	< 1,0	< 1,0
IgG (г/л), норма (5,72–14,74)	15,38	14,8	-	10,8	14,2	11,8
Рост, см	86	86	86	86	87	88
Вес, кг	10	10	10	10,5	11	12
Процент улучшения по критериям АКР _{педи}	-	-	-	90%	Неактивная болезнь	Ремиссия болезни

Примечание. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; опросник CHAQ позволяет оценивать функциональный статус детей с ювенильным артритом; СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

же проведена терапия иммуноглобулином нормальным человеческим для внутривенного введения в дозе 2 г/кг. На фоне лечения состояние улучшилось, лихорадка купировалась. Тем не менее при попытке снижения дозы внутривенных глюкокортикостероидов у девочки вновь начались подъемы температуры до 39°C, возобновились пятнисто-папулезные высыпания на теле (рис. 1, А–В). По данным контрольного клинического и иммунологического анализа крови активность патологического процесса не снижалась (см. табл.). Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (лихорадка, сыпь, высокая иммунологическая активность, развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома, невозможность отмены внутривенных глюкокортикостероидов), по всем мировым протоколам были показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема в дозе 2 мг/кг в сут. Недостаточная эффективность внутривенного метилпреднизолона, с одной стороны, и зависимость активности процесса от его дозы — с другой, свидетельствовали о том, что, скорее всего, пероральный прием преднизолона будет недостаточно эффективен и вызовет неконтролируемую гормонозависимость. Другой немаловажной причиной для отказа от перорального приема преднизолона были возраст ребенка, наличие выраженного синдрома Кушинга, риск развития у девочки низкорослости и других тяжелых осложнений от применения глюкокортикоидов. Все изложенное стало основанием воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумабом.

Выбор препарата определялся ведущей ролью IL 6 в генезе внесуставных проявлений ювенильного артрита [6, 7], синтезе гепатоцитами острофазовых белков воспаления (С-реактивного белка, амилоида А, гаптоглобина и фибриногена), развитии анемии вследствие секреции гепатоцитами гепсидина. Гепсидин уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [8–12]. В нормальных концентрациях IL 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [12, 13]. В повышенных концентрациях IL 6, наоборот, блокирует выработку этих

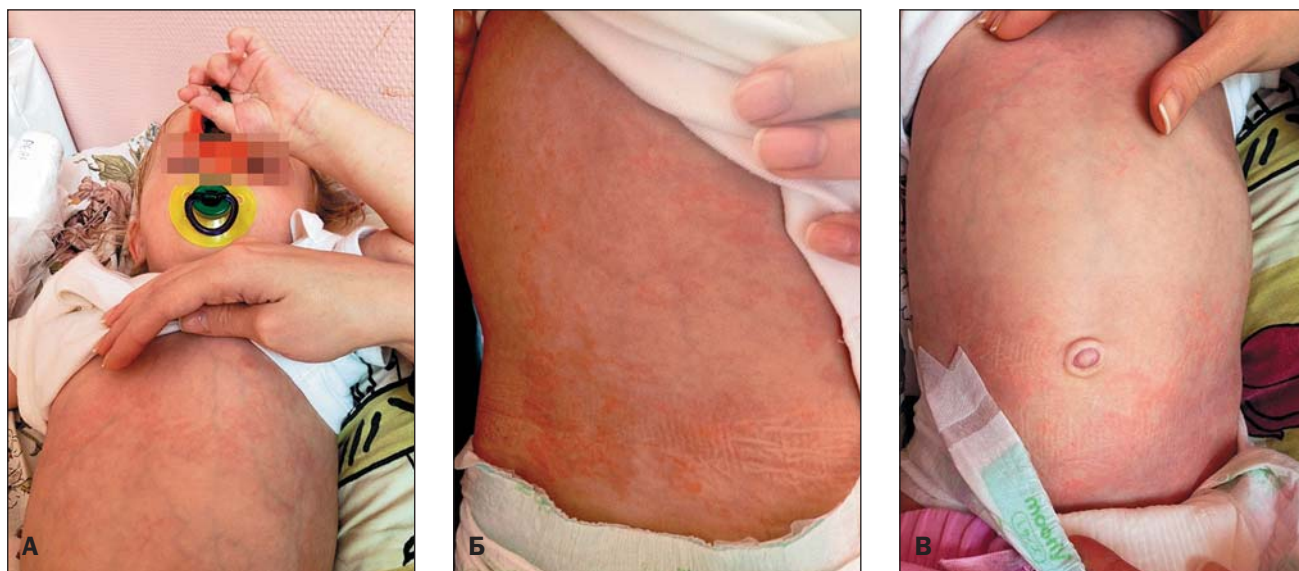
гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с ювенильным артритом [12–14]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, фатального осложнения сЮИА.

Тоцилизумаб (Актебра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) зарегистрирован в Российской Федерации, Европе, США и Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита [15–17].

Основанием к регистрации препарата для лечения системного варианта ювенильного артрита стали положительные результаты ряда клинических исследований по оценке эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с системным артритом [18–29].

В настоящее время продолжается международное пятилетнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (TENDER) [27, 28]. Опубликованы результаты исследования, полученные к 12 и 52 нед наблюдения. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 17 лет с установленным диагнозом «Системный артрит» по критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) с персистирующими признаками активности болезни в течение последних 6 мес, недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, лихорадкой и активным артритом. Исследование состоит из 2 фаз: 12-недельной двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой и открытой (общая продолжительность исследования 5 лет) [27, 28]. В первой фазе больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом ($n = 75$), больные второй группы — плацебо ($n = 37$). В открытую фазу включались дети, которые не выбыли из первой фазы исследования. В этой части исследования все пациенты получали тоцилизумаб в открытом режиме. Во всех фазах препарат вводился внутривенно капельно каждые 2 нед в дозе 8 мг/кг массы тела у пациентов с массой тела ≥ 30 кг и в дозе 12 мг/кг массы тела у пациентов с массой тела < 30 кг. Эффективность лечения оценивалась по педиат-

Рис. 1 (А–В). Пятнисто-папулезные высыпания на теле пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом



рическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}).

Таким образом, в исследование было включено 112 детей с сЮИА. Все дети ранее лечились иммуносупрессантами, глюкокортикоидами, большинство получали генно-инженерные биологические препараты (анакинру — 54 пациента, блокаторы TNF α — 81 ребенок). У пациентов была высокая степень активности болезни: СОЭ 57 ± 34 мм/ч, концентрация СРБ 166 ± 349 мг/л, число суставов с активным артритом и с нарушением функций составило 19 ± 16 , лихорадка выше $37,5^\circ\text{C}$ в течение 14 дней, предшествующих скринингу, отмечалась у 62 (55%) из 112 детей.

В завершении двойной слепой фазы 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки (первичная конечная точка) были зарегистрированы у 64 (85%) из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 9 (24%), получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР_{педи} 50, 70 и 90% отмечалось у 85, 71 и 37% из 75 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и у 11, 8 и 5% из 37 детей из группы плацебо ($p < 0,001$) [27, 28].

В завершающую открытую фазу было включено 110 детей: 88 из них продолжали лечиться тоцилизумабом к 52-й нед наблюдения. Через 52 нед 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР и отсутствие лихорадки отмечались у 77 (88%) детей. 70 и 90% улучшение по критериям АКР_{педи} было зарегистрировано у 78 (89%) и 57 (65%) детей, соответственно. Число суставов с активным артритом уменьшилось до 3 ± 7 , а число суставов с нарушением функций — до $7,5 \pm 11,7$; число детей с лихорадкой выше $37,5^\circ\text{C}$ сократилось до 8 (9%); индекс функциональной недостаточности по опроснику SNAQ снизился с $1,7 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,8$; оценка активности болезни по визуальной аналоговой шкале, по мнению врача и родителей/пациента, уменьшилась с $64,9 \pm 22,3$ и $58,7 \pm 24,4$ до $9,7 \pm 12,8$ и $12,6 \pm 18,5$, соответственно.

Необходимо отметить, что суточная доза глюкокортикоидов была снижена с $0,3 \pm 0,2$ до $0,06 \pm 0,08$ мг/кг в сут, а у 48% пациентов глюкокортикоиды удалось отменить.

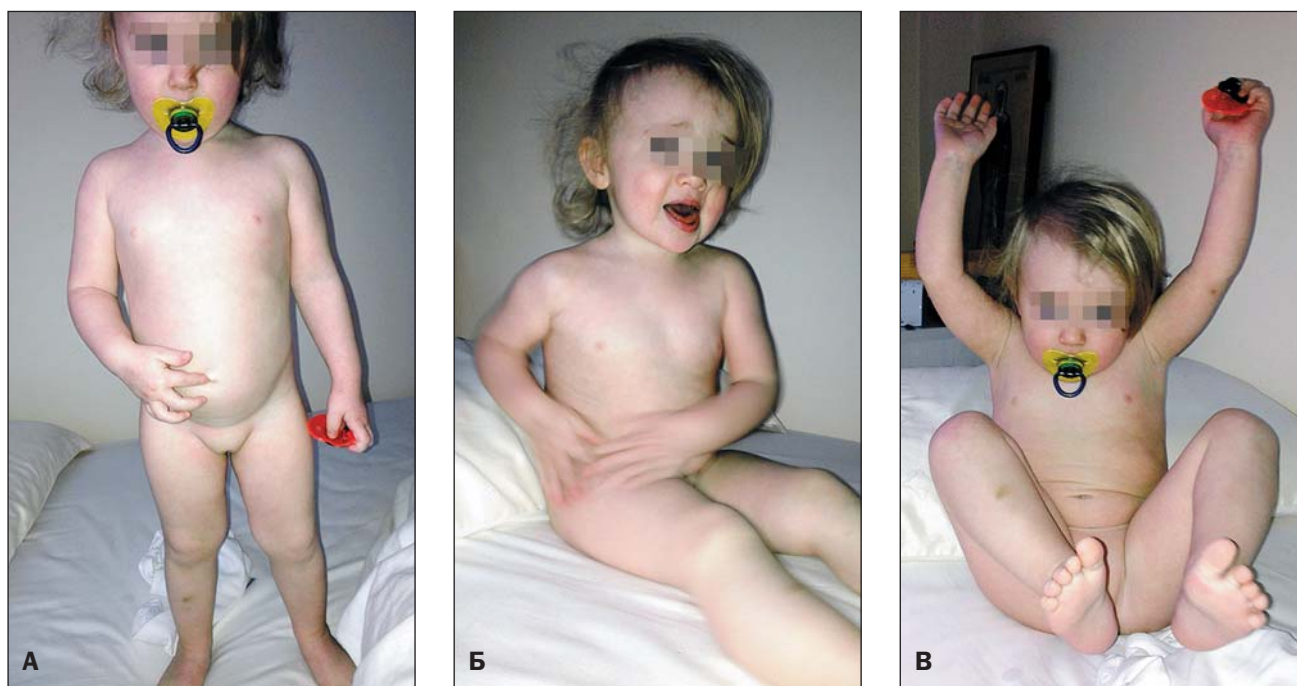
Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что было зарегистрировано 33 серьезных нежелательных явления у 25 пациентов. Из них 13 были оценены как связанные с лечением тоцилизумабом. К ним относились повышение трансаминаз (у 2 пациентов), ангионевротический отек (у 1), крапивница (у 1), синдром активации макрофагов (у 1), легочная гипертензия (у 1), гастроэнтерит (у 1), септический артрит (у 1), средний отит (у 1), панникулит (у 1), фаринготонзиллит (у 1), инфекция верхних дыхательных путей (у 1) и ветряная оспа (у 1). Зарегистрировано 15 случаев серьезных инфекционных нежелательных явлений, 6 из них были связаны с терапией тоцилизумабом. Все нежелательные явления разрешились, и пациенты продолжили участие в исследовании. Во время открытой фазы 12 детей выбыли из исследования, 4 из них в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, 4 — в связи с отсутствием эффекта. Один пациент умер от напряженного пневмоторакса, не связанного с лечением тоцилизумабом.

Таким образом, результаты исследований препарата продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность у детей с сЮИА, что позволило инициировать лечение тоцилизумабом нашей пациентке в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН.

Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение тоцилизумаба.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка, девочка стала более активной; через 1 нед удалось полностью отменить глюкокортикоиды для внутривенного введения без синдрома отмены; к 4 нед наблюдения полностью купировались высыпания на коже (рис. 2, А–В), и нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). Через 1 мес терапии у пациентки был зарегистрирован статус неактивной болезни, а через 7 мес —

Рис. 2 (А–В). Внешний вид ребенка с системным ювенильным идиопатическим артритом через 4 мес от начала терапии



ремиссия. В течение 1 года девочке проводятся внутривенные инфузии тоцилизумаба в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Ремиссия болезни сохраняется весь период наблюдения. За 1 год терапии девочка выросла на 2 см и прибавила в весе 2 кг (см. табл.).

На фоне терапии тоцилизумабом были зарегистрированы случаи нейтропении в первые дни после очередной инфузии. Отмечались 2 эпизода развития острой респираторной вирусной инфекции с бронхообструктивным синдромом, не требующие госпитализации в стационар.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое, быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующегося фебрильной лихорадкой, развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома, низким качеством жизни, выраженной гормонозависимостью. Назначение

человеческих моноклональных антител к рецептору IL 6 обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие ремиссии сЮИА и гемофагоцитарного синдрома, позволило избежать назначения глюкокортикоидов *per os*.

Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение тоцилизумаба. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба для лечения системного варианта ювенильного артрита.

В серии работ, запланированных в рамках реализации научной платформы «Педиатрия» планируется выработка критериев персонифицированного назначения современных генно-инженерных препаратов детям с тяжелыми иммуно-патологическими состояниями [30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2010. P. 794.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (5): 14–25.
- Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
- Kelly A., Ramanan A.V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 477–81.
- Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 95: 38–41.
- Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2585–2593.
- Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A., Hardwick A.J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991; 69: 1465–1469.
- Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988; 232: 347–350.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrinemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1271–1276.
- Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C., Ihle J.N., Ogawa M. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotent hematopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1987; 84: 9035–9039.
- Kimura H., Ishibashi T., Uchida T., Maruyama Y., Friese P., Burstein S.A. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. *Eur J Immunol*. 1990; 20: 1927–1931.
- Tsigos C., Papankolaou D.A., Defensor R., Mitsiadis C.S., Kyrou I., Chrousos G.P. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997; 66: 54–62.
- Heliövaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L., Tuominen J.A., Ebeling P. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 729–736.
- Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev*. 2008; 7: 223–228.
- Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; 181: 151–160.
- European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandoes/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-Pl-en.pdf> [accessed 2009 Mar 23].
- Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from: <http://www.chugai-pharm.co.jp> [accessed 2008 Sep 24].
- Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371: 998–1006.
- 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.
- Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
- 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.
- 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: 818–825.
- Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 118.
- Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FR10462]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
- Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548]. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl. 3): 719.
- Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (3): 24–31.
- Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 26–34.
- De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial [OP0273]. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (Suppl. 3): 146.
- De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab (TCZ) in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA): TENDER 52-Week Data [OP0006]. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (Suppl. 3): 67.
- Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 15–24.