

Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, Т.М. Бзарова^{1, 2}¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, чл.-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ННПЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 15.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В статье представлено наблюдение пациентки с тяжелым течением системного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), резистентного к глюкокортикостероидам, к первому генно-инженерному биологическому препарату (ГИБП) тоцилизумабу — моноклональному антителу к рецептору интерлейкина (IL) 6. Переключение на второй ГИБП — моноклональное антитело к IL1β канакинумаб — обеспечило развитие ремиссии болезни. Уже после первой инъекции препарата полностью купировались системные проявления заболевания, а после четвертой — суставной синдром. Приведенный клинический пример показывает, что переключение на ГИБП с другим механизмом действия — моноклональное антитело к IL1β канакинумаб — высокоэффективно и индуцирует ремиссию заболевания у пациентов с системным ЮИА с резистентностью к тоцилизумабу. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечено.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, канакинумаб, человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1β.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Ломакина О. Л., Бзарова Т. М. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 170–174. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1719)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — заболевание неустановленного характера, длительностью более 6 нед при исключении другой патологии суставов [1, 2], развивающееся у детей в возрасте не старше 16 лет. Системный ЮИА — самый тяжелый и опасный вариант течения заболевания. Системный ЮИА — это артрит одного и более суставов, сопровождаемый лихорадкой продолжительностью не менее 3 сут в течение минимум

2 нед в сочетании с одним или более внесуставных проявлений (сыпь, лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит) [1–3]. В Европе и Северной Америке доля случаев системного артрита в структуре ЮИА составляет от 5 до 15% [4, 5], в Японии — 50% [6], в Российской Федерации — около 6% [7].

Согласно современным представлениям, системный ЮИА — аутовоспалительное заболевание. Ведущую роль в его развитии играет активация врожден-

Ekaterina I. Alexeeva^{1, 2}, Olga L. Lomakina¹, Tatiana M. Bzarova^{1, 2}¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Experience of the Successful Treatment With Canakinumab of a Patient With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents the follow-up of a patient with severe systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) resistant to glucocorticosteroids, to the first genetically engineered biologic drug (GEBD) tocilizumab, a monoclonal antibody to the interleukin (IL) 6 receptor. Switching to the second GEBD — a monoclonal antibody to IL1β canakinumab — provided a remission of the disease. The first injection of the drug fully arrested the systemic symptoms of the disease, and the fourth one — the articular syndrome. The presented clinical example shows that switching to GEBD with a different mechanism of action — a monoclonal antibody to IL1β canakinumab — is highly effective and induces a remission of the disease in patients with systemic JIA resistant to tocilizumab. There were no adverse events under pressure of canakinumab therapy.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, canakinumab, human monoclonal antibody to the interleukin 1β.

(For citation: Alexeeva Ekaterina I., Lomakina Olga L., Bzarova Tatiana M. Experience of the Successful Treatment With Canakinumab of a Patient With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (2): 170–174. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1719)

ного звена иммунитета, центральными цитокинами, обеспечивающими развитие клинических и лабораторных проявлений заболевания, являются интерлейкины (interleukin, IL) 6 и 1 [1, 8].

Для лечения системного ЮИА в Российской Федерации в настоящее время официально зарегистрированы два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) — тоцилизумаб (моноклональное антитело к рецептору IL6) и канакинумаб (моноклональное антитело к IL1 β) [9, 10]. Эффективность ГИБП при системном ЮИА доказана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях [11–13], что делает возможным переключение на второй препарат в случае первичной или вторичной неэффективности, а также при непереносимости первого ГИБП с целью достижения или восстановления эффекта.

Продемонстрируем это на клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка А., возраст 9 лет, родилась от первой беременности на сроке 39 нед, протекавшей на фоне нейрорциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, длительного гестоза, анемии легкой степени. Девочка родилась в затылочном предлежании. Вес при рождении составил 2890 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале APGAR составила 7/8 баллов. Ребенок выписан из роддома на 7-е сут в удовлетворительном состоянии. Из наследственного анамнеза известно, что у деда (по линии матери) — артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, у бабушки (по линии матери) — рассеянный склероз.

Девочка заболела в начале ноября 2012 г. в возрасте 4 лет 8 мес, когда появилась пятнисто-папулезная сыпь на теле, усиливающаяся преимущественно в вечернее время. Родители лечили ребенка самостоятельно, затем по рекомендации участкового педиатра применяли антигистаминные препараты. Через 2 нед от манифестации сыпи появились жалобы на боль в правом голеностопном суставе, прихрамывание на правую ногу, повышение температуры тела до субфебрильных значений. Ребенок консультирован ортопедом, травма исключена. Девочка была направлена в городскую детскую инфекционную больницу (Саранск), где пребывала в течение 7 сут с диагнозом «Геморрагический васкулит, кожно-суставная форма. Реактивный артрит». В стационаре пациентка получала последовательно 2 антибиотика, глюкокортикостероид (ГКС) дексаметазон, нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия. Учитывая отсутствие положительного эффекта на фоне терапии (персистирование сыпи и субфебрильная температура), девочка направлена на консультацию в поликлинику детской республиканской клинической больницы (ДРКБ, Саранск) для подтверждения/исключения геморрагического васкулита. Ребенок проконсультирован гематологом, аллергологом, кардиоревматологом, педиатром. Диагноз трактовался как инфекционно-аллергическая экзантема.

В период 08.12–21.12.2013 пациентка находилась в диагностическом отделении ДРКБ. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет симптомов интоксикации, лихорадки, кожного синдрома. При лабораторном обследовании выявлены лейкоцитоз ($15,8 \times 10^9/\text{л}$ при норме $5\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до $36\text{--}37$ мм/ч (норма $2\text{--}20$ мм/ч) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до $6,7\text{--}7,6$ мг/л (норма до 5 мг/л). Учитывая лихорадку, наличие пятнисто-папулезной сыпи, ребенку была проведена пункция костного мозга. Данных за гемобластоз не выявлено. На 6-е сут пребывания

в стационаре у пациентки манифестировал суставной синдром. Первоначально появились воспалительные изменения в проксимальном и дистальном межфаланговых суставах II пальца левой кисти (сосискообразная деформация), в дальнейшем — в I пальце левой кисти, в правых коленном и голеностопном суставах. Несмотря на припухлость и боль в суставах, нарушения функции не выявлялось. В ходе обследования были исключены гемобластоз, текущие инфекции, туберкулез, болезнь Гоше. Проведен консилиум. На основании данных клинической картины (лихорадка; полиморфная сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки, с локализацией на лице, туловище, конечностях; лимфаденопатия, гепатомегалия; суставной синдром с вовлечением в процесс проксимального и дистального межфаланговых суставов I и II пальца левой кисти, правого коленного и голеностопного суставов в дебюте) выставлен диагноз «Ювенильный артрит с системным началом, системный ювенильный идиопатический артрит».

Учитывая ассоциацию артрита с вирусной инфекцией, с иммунокорригирующей целью проведена инфузия иммуноглобулина человеческого нормального, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. С 28.01.13 назначен метотрексат в дозе 20 мг/нед ($25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю) подкожно. Учитывая активность и агрессивность течения заболевания, назначено лечение моноклональными антителами к IL6 — ГИБП тоцилизумабом в дозе 240 мг ($12 \text{ мг}/\text{кг}$ массы тела) в виде внутривенных инфузий каждые 2 нед. Для улучшения реологических свойств крови был назначен синтетический простагландин Е алпростадил. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: нормализовалась температура тела, купировался суставной синдром, уменьшилась выраженность сыпи, улучшился эмоциональный фон, нормализовались лабораторные показатели активности. При последующем наблюдении ребенка обращала на себя внимание постоянно рецидивирующая сыпь.

В июле 2013 г. девочка госпитализирована в республиканскую больницу для проведения комплексного клинико-инструментального обследования. При обследовании выявлен активный суставной синдром: ограничение движений в челюстно-височных суставах, экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. Девочка приседала с поддержкой, при ходьбе прихрамывала. Пробы «домики», «рука–лопатка», «замок» не выполняла. Учитывая нарастание суставного синдрома, утренней скованности, интенсивности сыпи, 28.10.13 принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 250 мг на введение и метотрексатом в дозе $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю ($41,5 \text{ мг}$) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. На фоне лечения состояние улучшилось, однако при снижении дозы метилпреднизолона до 125 мг (04.10.13) и 62,5 мг (06.10.13) в состоянии ребенка вновь наблюдалась отрицательная динамика. Температура тела повышалась до субфебрильных цифр, усилилась сыпь и выросла активность суставного синдрома (появились воспалительные изменения в правых коленном, плечевом и голеностопных суставах, в первом пальце правой стопы). Учитывая отсутствие должного эффекта от проводимой терапии, 08.10.13 ребенку был назначен циклоспорин А в дозе $3,2 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки для приема внутрь (75 мг) с последующей коррекцией дозы. Принимая во внимание предшествующую ухудшению состояния острую респираторную инфекцию, пациентке проведены инфузии иммуноглобулина человеческого нормального; проведена пункция кисты левого лучезапястного сустава с введением ГКС.

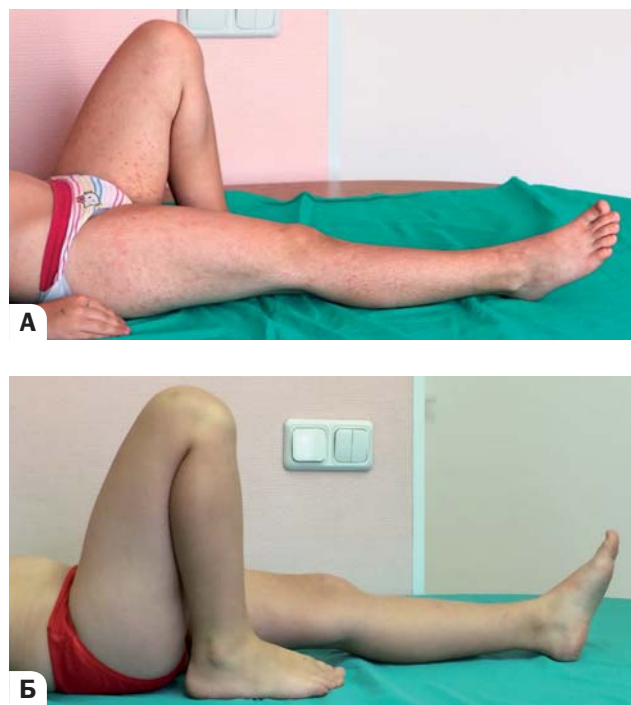
Рис. 1, А, Б. Общий вид пациентки А., 9 лет, до терапии (А) и на фоне терапии (Б) канакинумабом

Fig. 1, А, Б. General appearance of the patient А., 9 years old, before therapy (А) and on canakinumab therapy (Б)



Рис. 2, А, Б. Функциональная способность коленных суставов пациентки А., 9 лет, до терапии (А) и на фоне терапии (Б) канакинумабом

Fig. 2, А, Б. Functional capacity of the knee joints of the patient А., 9 years old, before therapy (А) and on canakinumab therapy (Б)



На фоне лечения состояние ребенка улучшилось. Девочка выписана домой. Последующая госпитализация ребенка в ДРКБ с целью планового введения тоцилизумаба состоялась в период 11.11–15.11.2013. Циклоспорин был отменен. При поступлении у ребенка вновь выявлен активный суставной синдром.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания, сохраняющиеся активные системные проявления и артрит, несмотря на активное лечение ГКС, иммунодепрессантами, иммуноглобулином человеческого нормальным, а также тоцилизумабом, в январе 2014 г., спустя 1,5 года после дебюта заболевания, девочка была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (в настоящее время Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва). При поступлении в ревматологическое отделение отмечались гектическая лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь на теле, спине, ногах, руках без зуда

(рис. 1, А), ливедо, синдром Кушинга, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полиартрит. Островоспалительные изменения и ограничение движений выявлялись в коленных (рис. 2, А), голеностопных, лучезапястных суставах. Длительность утренней скованности составляла 3 ч. При лабораторном обследовании обнаружены лейкоцитоз, гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение сывороточной концентрации СРБ (табл.), при инструментальном — увеличение печени и селезенки. Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определения частых мутаций в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A* для исключения аутовоспалительных синдромов. Мутации не выявлены. На основании данных анамнеза, клинической картины, лабораторного обследования был подтвержден диагноз юношеского артрита с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит). Заболевание характеризовалось агрессивным течением, недостаточной эффективностью терапии метотрексатом, в т.ч. в высокой дозе, циклоспорином, ГКС, а также первичной неэффективностью тоцилизумаба. Учитывая вышеизложенное, было принято решение отменить тоцилизумаб и назначить второй ГИБП с другим механизмом действия — моноклональное антитело к IL1 β канакинумаб.

Препарат был назначен по жизненным показаниям с целью снижения активности заболевания, предотвращения развития полиорганной недостаточности, прогрессирования деструктивных изменений в суставах и инвалидизации ребенка. Канакинумаб применялся в дозе 4 мг/кг на введение 1 раз в 4 нед подкожно; также была продолжена терапия метотрексатом в дозе 20 мг/нед внутримышечно. Впервые канакинумаб в дозе 94 мг был введен 30.01.2014. Нежелательных реакций на введение препарата не наблюдалось. Сразу после первой инъекции канакинумаба отмечена выраженная положительная динамика в состоянии ребенка: купировались лихорадка, сыпь (рис. 1, Б); уменьшилась выраженность суставного синдрома (рис. 2, Б). Во время госпитализации в ревматологическое отделение в марте-апреле 2014 г. у ребенка зарегистрирована стадия неактивной болезни: полностью купировались системные проявления, суставной синдром, восстановились движения в суставах, нормализовались лабораторные показатели (см. табл.).

Девочка получает канакинумаб 1 раз в 4 нед подкожно в течение 3 лет, у нее зарегистрирована стойкая ремиссия заболевания. Пациентка ходит в школу и ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники.

Прогноз у данной пациентки благоприятный. Учитывая отсутствие обострения заболевания на фоне терапии канакинумабом в течение 3 лет, планируется постепенное увеличение интервала между введениями препарата и его отмена (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая показал, что системный ювенильный артрит является тяжелым, агрессивным заболеванием. Пациентке проводилось лечение ГКС, иммунодепрессантами (метотрексат, в т.ч. в виде пульс-терапии в дозе 50 мг/м² в неделю внутривенно; циклоспорин). Необходимо отметить, что ни пульс-терапия метотрексатом, ни циклоспорин не рекомендованы для лечения системного ЮИА [9].

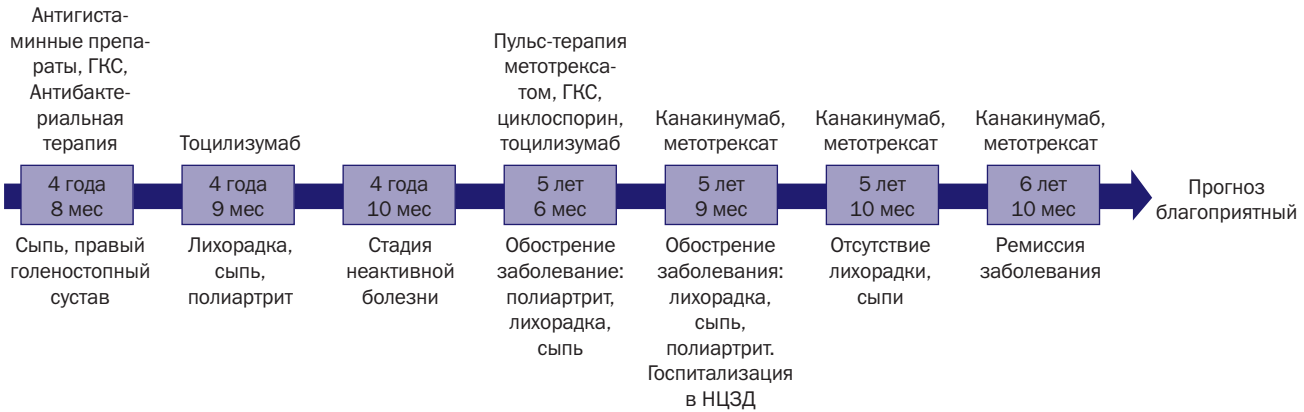
Девочке практически сразу после установления диагноза был назначен ГИБП тоцилизумаб — моноклональные антитела к рецептору IL6. Тоцилизумаб официально зарегистрирован по показаниям системного ЮИА у детей с 2-летнего возраста. В Российской

Таблица. Динамика активности болезни у пациентки А., 9 лет, на фоне терапии канакинумабом
Table. Dynamics of the disease activity in the patient А., 9 years old, on canakinumab therapy

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед терапии	Через 12 нед терапии	Через 12 мес терапии	Через 36 мес терапии
Лихорадка, °С	38,9	Нет	Нет	Нет	Нет
Сыпь	+++	+	Нет	Нет	Нет
СОЭ, мм/ч	32	18	6	5	4
Гемоглобин, г/л	100	112	120	124	125
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	620	354	272	205	260
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	16,5	9,4	7,2	7,0	6,4
СРБ, мг/л (норма до 5)	12	1	1	2	-
Суставной синдром (число суставов с активным артритом)	10	8	-	-	-
АКР _{педи}	-	-	30	100	100

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.
Note. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, АКР_{педи} — pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

Рис. 3. Ключевые события в жизни пациентки А., 9 лет
Fig. 3. Key life events of the patient А., 9 years old



Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, НЦЗД — научный центр здоровья детей.
Note. ГКС — glucocorticosteroids, НЦЗД — Scientific Centre of Children's Health.

Федерации с 2009 г. зарегистрированы человеческие моноклональные антитела к рецептору IL6 (тоцилизумаб), а с 2013 г. — человеческие антитела к рецептору IL1β (канакинумаб) [9].

В исследовании TENDER, целью которого была оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным ЮИА, участвовало 112 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, отвечавших условиям включения. Исследование состояло из двух фаз: двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой (12 нед) и открытой (общая продолжительность исследования 5 лет) [12, 13]. Предшествующая терапия во всех случаях включала иммунодепрессанты и ГКС, 54 пациента получали анакинру, 81 — блокаторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α. Через 52 нед наблюдения 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) и отсутствие лихорадки зафиксированы у 77/112 (69%) детей; 70 и 90% улучшение — у 78/112 (69%) и 57/112 (51%) соответственно. Суточная доза ГКС была снижена, при этом в 48% случаев удалось вообще отказаться от назначения этой группы препаратов. Серьезные нежелательные явления, наблюдаемые у 25 пациентов (33 случая), не были связаны с использованием ГИБП. Из 15 зарегистрированных случаев серьезных инфекционных нежелательных явлений, свя-

занных с терапией тоцилизумабом, в 6 из них все побочные лекарственные реакции разрешились, и пациенты продолжили участие в исследовании. Летальный исход от напряженного пневмоторакса, не связанного с лечением тоцилизумабом, зафиксирован в 1 случае.

В исследование, проведенное в Японии, включены 417 пациентов с системным ЮИА. Через 52 нед 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки зафиксировано у 250/417 (60%) детей; 70 и 90% улучшение — у 390/417 (94%) и 57/417 (14%) соответственно. Среди серьезных инфекций, связанных с приемом ГИБП, наиболее распространенной была бактериальная пневмония (у 10). У 8 пациентов развился гастроэнтерит. Сообщалось о двух случаях смерти в течение 52-недельного периода наблюдения: одна из них была обусловлена васкулитом и сердечной недостаточностью, а другая — интерстициальной болезнью легких и сепсисом. Зарегистрировано 26 случаев (24 пациента) нетуберкулезного микобактериоза (*Mycobacterium avium* complex, MAC) [6].

В международном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 84 пациента в возрасте от 2 до 19 лет. Критериями включения служило наличие системных проявлений заболевания. Предшествующая терапия включала ГИБП (58% детей, в т. ч. 37% получали анакинру), мето-

трексат (65%), ГКС (72%). Пациенты были разделены на 2 группы: 55% получали канакинумаб, 45% — плацебо. Безопасность препарата в группах была одинакова. Отмечено по 1 случаю синдрома активации макрофагов, 2 случая инфекционных серьезных нежелательных явлений в группе канакинумаба, 1 — в группе плацебо. Стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 62% пациентов, ремиссия — у 40% больных, получающих канакинумаб, в группе плацебо эти же показатели составили 34 и 4% соответственно [11].

В открытое исследование было включено 147 пациентов с системным ЮИА, получавших канакикумаб в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Оценка эффективности, включая адаптированные критерии педиатрического ответа (АКР_{педи}), клинически неактивное заболевание и клиническую ремиссию при приеме лекарств (непрерывное 12-месячное клиническое неактивное заболевание), проводилась каждые 3 мес. Из 147 пациентов 100 (68%) завершили 96-недельный период лечения, 47 (32%) — прекратили исследование. Из 147 пациентов АКР_{педи} 30 при вступлении в исследование у 62, 79 и 86% были ответы АКР_{педи} 100, –90 и –70 соответственно. Клиническая ремиссия была достигнута у 43% пациентов. В целом 47/147 (32%) пациентов имели по крайней мере 1 серьезное нежелательное явление. У 10/147 (7%) пациентов было зарегистрировано развитие МАС, из них 7 прекратили исследование. Летальных исходов не было [14].

Данные исследования демонстрируют высокую эффективность канакинумаба и отсутствие серьезных нежелательных явлений на фоне его применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., и др. *Детская ревматология. Атлас*. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 66–69. [Baranov AA, Alexeeva EI, Valieva SI, et al. *Detskaya revmatologiya. Atlas*. 2nd ed., updated and revised. Moscow: Peditr; 2015. p. 66–69. (In Russ).]
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников* / Под ред. Баранова А.А. — М.: Веди; 2007. — С. 10, 177. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artritis: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov*. Ed by Baranov A.A. Moscow: Vedit; 2007. p. 10, 177. (In Russ).]
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
4. Danner S, Sordet C, Terzic J, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1377–1381.
5. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2275–2282.
6. 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*. 2016;75(9):1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.
7. Алексеева Е.И., Ломаккина О.Л., Валиева С.И., 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. — Т. 14. — № 6 — С. 661–673. [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the disease progression and hospital treatment of children with systemic juvenile idiopathic arthritis: First results from

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом при неэффективности первого генно-инженерного биологического препарата, метотрексата, циклоспорина и глюкокортикостероидов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от компаний Roche, Pfizer, Novartis, Centocor.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от компаний Roche, Pfizer, Novartis.

О. Л. Ломаккина — получение исследовательских грантов от компании Roche.

CONFLICT OF INTERESTS

Ekaterina I. Alexeeva — obtaining research grants from Roche, Pfizer, Novartis, Centocor.

Tatiana M. Bzarova — obtaining research grants from Roche, Pfizer, Novartis.

Olga L. Lomakina — obtaining research grants from Roche.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

the analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Current pediatrics*. 2015;14(6):661–673. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474.

8. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis—from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):121–125. doi: 10.1093/rheumatology/kem271.

9. *Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатра* / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rvmaticheskie bolezni u detei: klinicheskie rekomendatsii dlya peditra. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Peditr; 2016. 144 p. (In Russ).]

10. rlsnet.ru [интернет]. Актемра® (Actemra®). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена [доступ от 21.02.2017]. [Actemra®. Instruktciya po primeneniyu, protivopokazaniya, sostav i tsena (In Russ).] Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42216.htm.

11. 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):2396–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.

12. 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.

13. 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.

14. Brunner HI, Ruperto N, Quartier P, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from an Open-Label Long-Term Follow-up Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10). [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-canakinumab-in-patients-with-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-results-from-an-open-label-long-term-follow-up-study/>