

Алексей А. Гром (Alexei A. Grom, M.D.)

Педиатрический клинический медицинский центр, отделение ревматологии, Цинциннати, штат Огайо, США

Системный ювенильный идиопатический артрит: механизмы развития, мишени для генно-инженерной биологической терапии

Contacts:

Alexei A. Grom, MD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Division of Rheumatology, MLC 4010

Address: 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229, USA, Tel.: +1 513-636-3339, e-mail: alexi.grom@cchmc.org

Article received: 25.04.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — особая форма ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), которая развивается примерно у 10% пациентов. При этом варианте болезни преобладают такие внесуставные проявления, как гектическая лихорадка, быстро исчезающая пятнистая сыпь розового цвета, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и полисерозит [1, 2]. К типичным отклонениям лабораторных показателей относятся выраженный полиморфноядерный лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия. Прочная ассоциация с так называемым синдромом активации макрофагов является еще одной отличительной чертой сЮИА. Синдром активации макрофагов — это тяжелое, потенциально угрожающее жизни осложнение, характеризующееся избыточной активацией высокодифференцированных макрофагов с выраженной гемофагоцитарной активностью. Экспансия этих макрофагов приводит к развитию лихорадки, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, тяжелой цитопении, нарушению функции печени, внутрисосудистого свертывания крови и неврологических расстройств [3–8]. Синдром активации макрофагов имеет близкое сходство с группой гистиоцитарных нарушений, объединяемых под названием гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [4–8].

Клиническое течение сЮИА на более поздних стадиях крайне вариабельно [9, 10]. У большинства пациентов системные проявления имеют тенденцию к полному исчезновению в течение первых месяцев или лет забо-

левания [2, 10]. В Северной Америке примерно половина детей с сЮИА практически полностью выздоравливает. У другой половины в процесс продолжает вовлекаться все большее число суставов [9]. Даже поражение суставов, наблюдаемое у пациентов с сЮИА, по некоторым аспектам весьма сильно отличается от такового при других формах заболевания. Отличительные особенности суставного синдрома включают ранние деструктивные изменения суставов и развитие анкилоза в шейном отделе позвоночника, запястье и среднем отделе стопы [9]. Другими важными поздними осложнениями сЮИА являются выраженная задержка роста и вторичный амилоидоз.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ сЮИА

Врожденный иммунитет при сЮИА. В настоящее время становится все более очевидным, что заметно различающиеся клинические проявления системной формы ЮИА связаны с уникальными иммунологическими нарушениями. Целый ряд доказательств свидетельствует о том, что роль системы приобретенного иммунитета при сЮИА может быть значительно ограничена по сравнению с другими формами заболевания, в то время как вклад врожденного иммунитета может быть более значительным [11, 12].

В течение последнего десятилетия наметилась тенденция различать «классические» (приобретенные) и врожденные аутоиммунные реакции на основании относительного вклада в их развитие приобретенного и врожденного

Alexei A. Grom, M.D.

Pediatric Clinical Medical Centre, Department of Rheumatology, Cincinnati, Ohio, USA

Systemic juvenile idiopathic arthritis: mechanisms of development and targets for genetic engineering biological therapy

иммунитета [13, 14]. Классическая аутоиммунная реакция обычно сопровождается появлением аутореактивных антиген-специфических Т лимфоцитов и высоким титром аутоантител, что приводит к деструктивному иммунному ответу на собственные антигены. При этих заболеваниях обычно обнаруживается четкая связь с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II. Очевидно, что нарушения в системе приобретенного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе этих состояний. К заболеваниям этой группы относятся системная красная волчанка, болезнь Грейвса и аутоиммунный тиреоидит.

В противоположность классической аутоиммунной реакции нарушения со стороны механизмов врожденного иммунитета могут привести к развитию отдельной группы патологических состояний, которые в настоящее время известны как аутовоспалительные синдромы [13, 14]. Характерным примером состояний из этой группы является семейная средиземноморская лихорадка. При этих состояниях нет четкой связи с МНС и не выявляются высокие титры аутоантител или антиген-специфичных Т лимфоцитов. Другой важной особенностью аутовоспалительных синдромов является преобладание моноцитов и нейтрофилов над лимфоцитами в качестве эффекторных клеток. Клинически аутоиммунные воспалительные синдромы характеризуются рецидивирующими эпизодами воспаления, не связанными с инфекцией или злокачественным новообразованием, выраженной лихорадкой, мультисистемным поражением с вовлечением суставов, кожи, желудочно-кишечного тракта, органа зрения и т.д. Часто сообщается о нетипичных провоцирующих факторах, таких как изменения температуры, стресс или физическая нагрузка. Частым осложнением в этой группе состояний является амилоидоз.

сЮИА как аутоиммунное воспалительное заболевание. Все больше детских ревматологов приходят к единому мнению, что сЮИА следует рассматривать как аутовоспалительный синдром, а не как «классическое» аутоиммунное заболевание. Действительно, многие клинические проявления сЮИА сходны с симптомами, которые наблюдаются при аутовоспалительных синдромах [2]. К ним относятся лихорадка и мультисистемный характер поражения, а также полициклическое течение заболевания у некоторых пациентов. Аутореактивные лимфоциты у пациентов с системным ЮИА обычно не определяются. Лишь в редких случаях наблюдается положительный результат теста на антиядерные антитела. Ревматоидный фактор обычно отсутствует. Наконец, как и при аутовоспалительных синдромах, пациенты с сЮИА подвержены риску развития амилоидоза. В нескольких последних исследованиях экспрессии генов с использованием технологии микрочипов было показано, что сЮИА отличается от других вариантов ЮИА повышением активности путей врожденного иммунитета, включая сигнальные пути рецепторов ИЛ 6, TLR и ИЛ 1. В то же время активность генных сетей, отражающих биологические процессы, опосредованные НК, Т клетками и МНС, включая презентацию антигена, значительно снижена [15–19].

На уровне генома одной из отличительных особенностей системной формы ЮИА является отсутствие четкой связи с МНС класса II [20]. Это обособляет ее от других клинических форм ЮИА, при которых вклад генов МНС достаточно велик. Действительно, недавно проведенный полный скрининг генома показал, что в большинстве своем генетическая предрасположенность к олигоартрикулярной форме ЮИА обусловлена локусами МНС [21]. Напротив, при системной форме ЮИА генетические эффекты ограничены в основном относительно слабым влиянием полиморфизма в промотерных элементах

и генах, кодирующих ИЛ 6 [22, 23] и фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) [24, 25].

Эффекторные клетки при сЮИА. Все больше данных свидетельствуют о том, что, как и при аутовоспалительных синдромах, основными эффекторными клетками при сЮИА являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. При активном системном заболевании часто наблюдается повышенное число циркулирующих нейтрофилов и моноцитов, связанное с периферической экспансией незрелых клеток-предшественников миеломоноцитарного ряда [16], а поразительно высокие уровни белков S100, производных нейтрофилов и моноцитов, отличают системную форму ЮИА от многих других заболеваний, протекающих с лихорадкой [26]. Кальций-связывающие белки S100A8 (связанный с миелоидом белок или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A12 секретируются при активации нейтрофилов и моноцитов и участвуют в поддержании воспалительного ответа со стороны врожденной иммунной системы [27, 28].

Ключевые цитокины. Неконтролируемая активация путей врожденного иммунитета при сЮИА ведет к стойкой секреции многочисленных цитокинов, среди которых основную роль играют два мощных провоспалительных цитокина: ИЛ 6 и ИЛ 1. Действительно, многие клинические признаки системной формы ЮИА можно объяснить эффектами этих цитокинов (рис.).

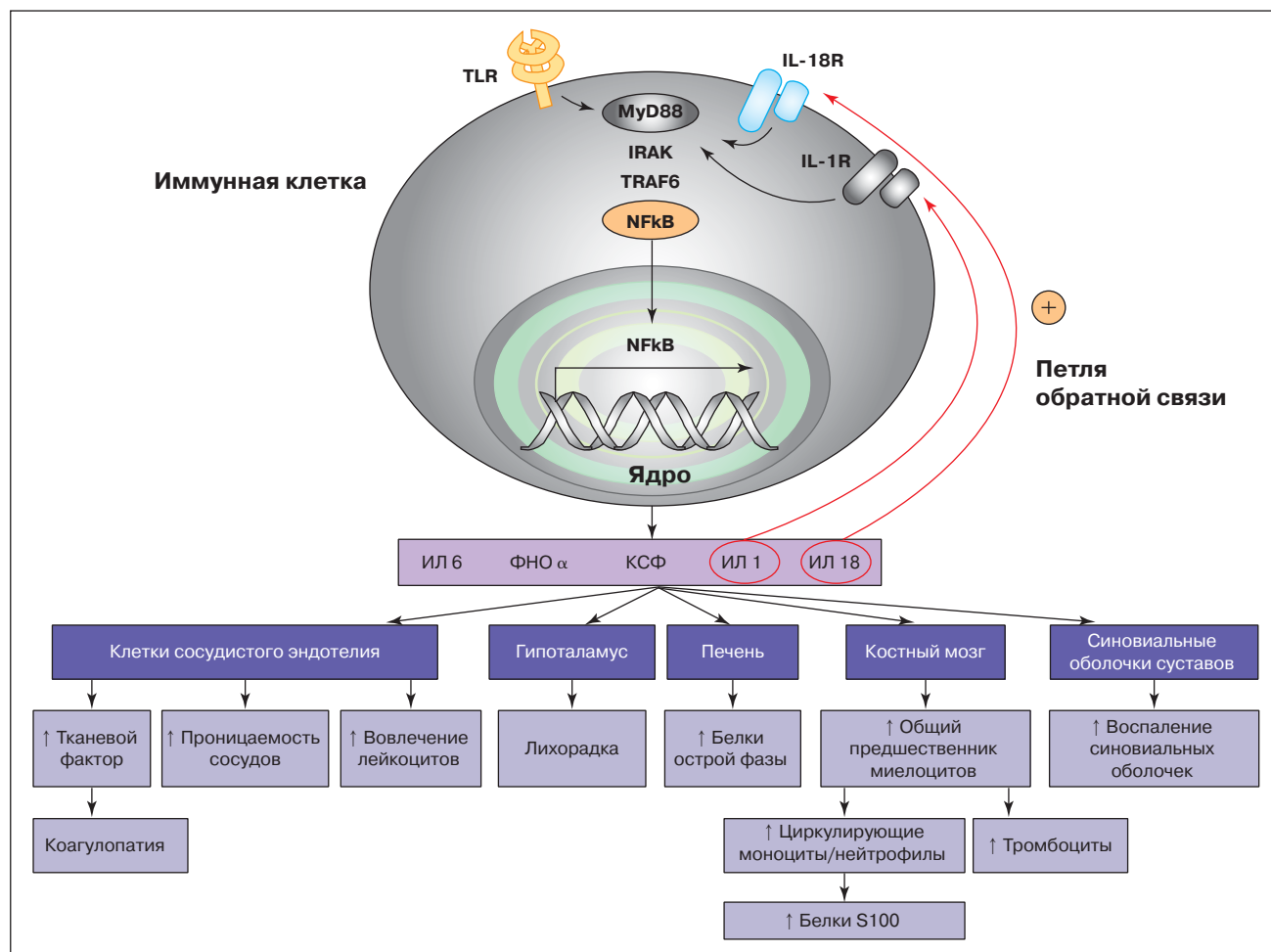
При сЮИА активируются пути врожденного иммунитета. Эти пути обычно инициируются посредством распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета. Подобное распознавание вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NFκB. Транслокация активированного NFκB в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 18, ФНО α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, инициируют каскад воспалительных реакций. Поскольку передача сигнала посредством рецепторов ИЛ 1 (ИЛ 1P) и ИЛ 18 (ИЛ 18P) проходит через сигнальный путь TLR4, то для ИЛ 1 и ИЛ 18 характерны петли положительной обратной связи, которые в последующем вносят свой вклад в поддержание воспалительных ответов при сЮИА. Кроме того, активированные нейтрофилы и моноциты вырабатывают большое количество кальций-связывающих белков S100A8 (или связанного с миелоидом белка 8), S100A9 (или MRP14) и S100A12. S100A8 и S100A9 образуют комплекс, который может служить в качестве эндогенного антагониста TLR и активировать сигнальные пути TLR.

ИНТЕРЛЕЙКИН 6 ПРИ сЮИА

О важной роли ИЛ 6 в патогенезе сЮИА предполагали с 1990-х гг. [29]. У пациентов с сЮИА уровень ИЛ 6 значительно повышен как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости, а уровень экспрессии ИЛ 6, вероятно, коррелирует с общей клинической активностью заболевания [30].

ИЛ 6 и лихорадка. Отличительной особенностью системной формы ЮИА является уникальная характеристика ежедневной лихорадки. ИЛ 6 является мощным эндогенным пирогеном [31], а повышение и снижение концентрации ИЛ 6 соответствуют температурным пикам и периодам спада лихорадки, что говорит о его важной роли в развитии лихорадки при этом заболевании [32].

ИЛ 6 и белки острой фазы. ИЛ 6 — это важный индуктор выработки печенью белков острой фазы [33]; сывороточный



уровень ИЛ 6 при системной форме ЮИА имеет четкую связь с уровнями С-реактивного белка и ферритина [30, 34].

ИЛ 6 и тромбоцитоз. ИЛ 6 является фактором дифференцировки мегакариоцитов человека в условиях *in vitro* [35] и стимулирует тромбоцитоз в условиях *in vivo* [36]. Сывороточный уровень ИЛ 6 при системной форме ЮИА коррелирует со степенью тромбоцитоза [30].

ИЛ 6 и анемия. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями часто развивается микроцитарная анемия. При классической анемии на фоне хронического заболевания провоспалительные цитокины, например ФНО α и ИЛ 1, подавляют выработку эритропоэтина в почках, что приводит к сокращению пула клеток-предшественников эритроидного ряда [37]. Кроме того, ФНО α, ИЛ 1 и больше всего ИЛ 6 увеличивают экспрессию ферритина с последующей задержкой железа в ретикулоэндотелиальной системе [37]. ИЛ 6 также является сильным индуктором выработки печенью гепсидина [38], который уменьшает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и блокирует высвобождение железа, связывающегося с ферритином в макрофагах. Сокращение пула клеток-предшественников эритроидного ряда и дефицит железа приводят к развитию микроцитарной анемии на фоне хронического заболевания [37]. Интересно отметить, что анемия при сЮИА, вероятно, не связана с сокращением пула клеток-предшественников эритроидного ряда [39]. У многих пациентов с сЮИА анемия связана с экспансией клеток-предшественников эритроидного ряда в костный мозг [40]. Наряду с этим сывороточные уровни гепсидина и ферри-

тина поразительно высоки, что приводит к выраженному дефициту доступности железа, необходимого для эритропоэза. Поскольку ИЛ 6 является основным индуктором выработки ферритина и гепсидина, этот отличающийся фенотип анемии, наблюдаемый при сЮИА, вероятнее всего, обусловлен повышенной активностью ИЛ 6.

ИЛ 6 и повреждение суставов. *In vitro* синовиоциты, полученные из суставов пациентов с ревматоидным артритом, спонтанно вырабатывают ИЛ 6 [41]. Уровень ИЛ 6 в синовиальной жидкости намного выше у пациентов с сЮИА, чем у пациентов с другими формами ЮИА или взрослых с ревматоидным артритом [42]. В другом исследовании продемонстрировано, что у пациентов с сЮИА в синовиальной жидкости было найдено большее число клеток, продуцирующих ИЛ 6, по сравнению с пациентами с другими формами ЮИА [43]. Было показано, что ИЛ 6 способствует миграции лейкоцитов в очаги воспаления [44], и в экспериментальных моделях артрита у мышей с дефицитом ИЛ 6 отмечалось значительное уменьшение интенсивности воспалительного инфильтрата в суставах [45]. В целом эти наблюдения свидетельствуют, что ИЛ 6 способствует накоплению воспалительных клеток в суставах. Более того, было продемонстрировано, что ИЛ 6 способствует пролиферации и активации остеокластов [46], а также снижению продукции хондроцитами коллагена II типа и агреканов [47]. Несомненно, эти свойства ИЛ 6 вносят свой вклад в развитие деструктивных изменений в суставах, наблюдаемых у большого числа пациентов с сЮИА уже к концу второго года заболевания.

ИЛ 6 и задержка роста. Задержка роста является отличительной особенностью системной формы ЮИА [48]. У таких пациентов линейный рост заметно нарушается в активной стадии заболевания. Некоторые из этих пациентов могут отвечать на лечение гормоном роста, но только в неактивной фазе заболевания. Интересно отметить, что у трансгенных мышей с избыточной экспрессией ИЛ 6 с самого рождения отмечается задержка роста, которая схожа с задержкой, наблюдаемой у пациентов с сЮИА [49, 50]. Эти трансгенные по ИЛ 6 мыши намного меньше, а кости у них короче. Уровень гормона роста у этих животных в пределах нормы, а уровень инсулиноподобного фактора роста 1 или IGF-1 (белок, посредством которого гормон роста оказывает свои эффекты) значительно ниже. Кроме того, введение ИЛ 6 здоровым мышам приводит к снижению уровня IGF-1, свидетельствуя тем самым, что это может быть основным механизмом, отвечающим за нарушение роста у мышей, трансгенных по ИЛ 6. У пациентов с сЮИА сывороточный уровень IGF-1 снижен и отмечается сильная обратная корреляционная связь между уровнями ИЛ 6 и IGF-1. Вероятно, у пациентов с сЮИА, как и у трансгенных по ИЛ 6 мышей, задержка роста обусловлена снижением уровня IGF-1, индуцированным ИЛ 6. Поскольку гормон роста проявляет свои эффекты посредством IGF-1, это наблюдение может объяснить, почему лечение гормоном роста неэффективно у пациентов с активной стадией сЮИА.

ИЛ 6 как терапевтическая мишень при сЮИА. Все описанные эффекты ИЛ 6 послужили веским обоснованием использования таргетной терапии, направленной против этого цитокина, при системном ювенильном идиопатическом артрите. Первое контролируемое клиническое исследование нового моноклонального антитела, направленного на рецептор ИЛ 6 при системном ЮИА, было завершено в Японии в 2005 г. [51]. Результаты превосходили ожидания и побудили к проведению более крупных клинических исследований в Европе и Северной Америке [51, 52]. В 2011 г. препарат Актемра был одобрен Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств (FDA, США) и Европейским медицинским агенством (EMA) для лечения сЮИА у детей в возрасте 2 лет и старше, а также зарегистрирован по этому показанию в Российской Федерации.

REFERENCES

1. Still G.F. On a form of chronic joint disease in children. *Med-Chir. Trans.* 1897; 80: 47–59.
2. Schneider R., Laxer R.M. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998; 12: 245–271.
3. Hadchouel M., Prieur A.M., Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J. Pediatr.* 1985; 106 (4): 561–566.
4. Ramanan A.V., Schneider R. Macrophage activation syndrome what's in a name! *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2513–2516.
5. Athreya B.H. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20: 121–123.
6. Grom A.A. NK dysfunction: a common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 689–698.
7. Filipovich H.A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin. N. Am.* 2002; 22: 281–300.
8. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007; 48: 124–131.

ИЛ 1 И ПАТОГЕНЕЗ сЮИА

Важная роль ИЛ 1 в патогенезе сЮИА была установлена совсем недавно. Pascual с соавт. [15] первыми показали, что сыворотка, полученная от пациентов с сЮИА, стимулировала транскрипцию большого количества генов врожденного иммунитета, включая ИЛ 1 β в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови здоровых лиц. Это наблюдение в сочетании с более ранними клиническими сообщениями, описывающими действие препарата кинерет у схожих пациентов [53–55], послужило обоснованием для его использования при сЮИА. Кинерет является растворимым антагонистом рецептора ИЛ 1, сходным с вырабатываемым в организме ИЛ 1 α . Интересно отметить, что в первом сообщении, описывающем существование вырабатываемых в организме ингибиторов ИЛ 1 (которые в конечном итоге оказались ИЛ 1 α), эти факторы были обнаружены в образце мочи лихорадящего пациента с сЮИА [56]. В настоящее время проводится крупное международное исследование III фазы по изучению моноклонального антитела, направленного против ИЛ 1 β .

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Наше понимание патофизиологии сЮИА значительно изменилось за последние десять лет. Мы наблюдаем кардинальное изменение концепции, согласно которой проводим лечение пациентов с активным сЮИА. В недалеком прошлом схемы лечения сЮИА не отличались от схем, используемых при лечении других форм ЮИА: нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат и ингибиторы ФНО α . Однако эффективность таких подходов к лечению системной формы ЮИА оставалась низкой. В результате многие клиницисты активно использовали альтернативные варианты лечения, включая новые генно-инженерные биологические препараты, блокирующие активность ИЛ 6 и ИЛ 1. Результаты последних клинических исследований III фазы этих препаратов превосходили ожидания. Детские ревматологи используют эти препараты все раньше и раньше в ходе заболевания. Более того, в нескольких последних публикациях ставится вопрос о том, следует ли рассматривать эти препараты в качестве начальной линии терапии [51, 57–59].

9. Lang B.A. et al. Radiologic features of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 168–173.
10. 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: 491–496.
11. Ramanan A.V., Grom A.A. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1350–1353.
12. Frosch M., Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis — from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 121–125.
13. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. *Nature*. 2004; 430: 257–263.
14. Hull K.M., Shoham N., Chae J.J. et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15: 61–69.
15. Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al. Role of Interleukin-1 in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1479–1486.

16. Fall N., Barnes M., Thornton S. et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3793–3804.
17. Ogilvie E.M., Khan A., Hubank M. et al. Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1954–1965.
18. Barnes M.G., Grom A.A., Thompson S.D. et al. Gene Expression Signatures in new onset untreated juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2101–2112.
19. Allantaz F., Chaussabel D., Stichweh D. et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2131–2144.
20. Nepom B.G., Glass D.N. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J. Rheumatol.* 1992; 33 (Suppl.): 70–74.
21. Thompson S.D. et al. A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (9): 2920–2930.
22. Fishman D. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 1369–1376.
23. Ogilvie E.M. et al. The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3202–3206.
24. Donn R.P. et al. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1782–1785.
25. De Benedetti F. et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1398–1407.
26. Wittkowski H., Frosch M., Wulffraat N. et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3924–3931.
27. Frosch M., Ahlmann M., Vogl T. et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 β form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 883–891.
28. Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S. et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat. Med.* 2007; 13: 1042–1049.
29. De Benedetti F., Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J. Rheumatol.* 1998; 25: 203–207.
30. 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: 1158–1163.
31. Chai Z., Gatti S., Toniatti C. et al. Interleukin-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 β : a study in IL-6 deficient mice. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 311–316.
32. Prieur A.M., Roux-Lombard P., Dayer J.M. Dynamics of fever and the cytokine network in systemic juvenile arthritis. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1996; 63: 163–170.
33. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 448.
34. Rooney M., David J., Symons J. et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheum.* 1995; 34: 454.
35. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro. *Eur. J. Immunol.* 1990; 20: 1927–1931.
36. D'Hondt V., Humblet Y., Guillaume T. et al. Thrombopoietic effects and toxicity of interleukin-6 in patients with ovarian cancer before and after chemotherapy: a multicentric placebo-controlled, randomized phase Ib study. *Blood.* 1995; 85: 2347–2353.
37. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1011–1023.
38. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1271–1276.
39. Cazzola M., Ponchio L., De B.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: 4824–4830.
40. Hinze C.H., Fall N., Thornton S. et al. Immature cell populations and an erythropoiesis gene expression signature in systemic juvenile idiopathic arthritis: Implications for pathogenesis. *Arthritis. Res. Ther.* 2010; 12: R123.
41. Guerne P.A., Zuraw B.L., Vaughan J.H. et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 585–592.
42. De Benedetti F., Pignatti P., Gerloni et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1403–1409.
43. Eberhardt B.A., Laxer R.M., Andersson U. et al. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial cells from children with Juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 1994; 96: 260–266.
44. Romano M., Sironi M., Toniatti C. et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997; 6: 315–325.
45. Alonzi T., Fattori E., Lazzaro D. et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 1998; 187 (4): 461–468.
46. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 11924–11928.
47. Legendre F., Dudhia J., Pujol J.P., Bogdanowicz P.J. AK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of Type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. Association with a down-regulation of SOX9 expression. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 2903.
48. Ansell B.M., Bywaters E.G. Growth in Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1956; 15: 295–319.
49. De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A. et al. Interleukin-6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in Insulin-like growth factor 1: a model of stunted growth in children with chronic inflammation. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 643–650.
50. De Benedetti F., Rucci N., Del Fattore A. et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis & Rheum.* 2006; 54: 3551.
51. 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: 998–1006.
52. Yutaka I., Ozawa R., Imagawa T. et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; Epub ahead of print.

53. Verbsky J.W., White A.J. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 2071–2075.
54. Irigoyen P.I., Olson J., Hom C., Ilowite N.T. Treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (Suppl): S437.
55. Henrickson M. Efficacy of anakinra in refractory systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (Suppl): S438.
56. Prieur A.M. et al. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. *Lancet.* 1987; 2 (8570): 1240–1242.
57. Gattorno M., Piccini A., Lasigle D. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1505–1515.
58. Quartier P., Allantaz F., Cihaz R. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS). *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 747–754.
59. Nigrovic P., Mannion M., Prince F.H. 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: 545–555.