

# Клиническое наблюдение успешного лечения блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного варианта юношеского артрита, связанного с травмой позвоночника

**Г.В. Санталова** , <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, [galina.santalova@mail.ru](mailto:galina.santalova@mail.ru)

**С.В. Плахотникова**, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, [plahotnuksw@yandex.ru](mailto:plahotnuksw@yandex.ru)

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Резюме

В статье представлен клинический случай системного ювенильного идиопатического артрита (с-ЮИА) у ребенка 9 лет, начавшегося после травмы позвоночника. Отмечена значимость нарушений регуляции врожденной иммунной системы в патогенезе с-ЮИА, что позволяет отнести этот вариант заболевания к аутовоспалительным, а не к «классическим» аутоиммунным заболеваниям. Представлена ведущая роль интерлейкина 6 (ИЛ-6) в развитии внесуставных проявлений заболевания (лихорадка и тромбоцитоз, стимуляция продукции гепатоцитами острофазных белков воспаления, анемия, торможение выработки адренкортикотропного гормона и кортизола, продукция гормона роста и прокальцитонина, развитие амилоидоза), что свидетельствует о необходимости ингибирования активности ИЛ-6 при лечении системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Подчеркнута важность раннего начала терапии с позиции современного понимания патогенеза данного заболевания: применение новых биологических агентов, действие которых направлено на ИЛ-1 и ИЛ-6. Этот подход связан с недостаточной эффективностью таких лекарственных средств, как кортикостероиды, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли. Не менее важным является и тот факт, что применение указанных биологических агентов позволяет в значительной степени уменьшить воздействие кортикостероидов. Течение представленного заболевания вызывало определенные трудности в его диагностике и подборе терапии. Во многом это связано с тем, что патология крестцово-подвздошного сочленения крайне сложно диагностируется клинически. Воспалительный иммунный ответ, связанный с травмой, может сопровождаться выделением цитокинов, накоплением свободных радикалов и апоптозом, что указывает на необходимость исключения ювенильного спондилоартрита и других ювенильных артритов с целью назначения адекватной терапии. В данном случае попытка лечения сакроилеита как заболевания воспалительной природы не увенчалась успехом. Акцент на сохраняющиеся лихорадку, артралгии, анемию, лимфаденопатию, высокие значения острофазовых показателей на фоне курсов антибактериальной терапии позволил врачам хирургического отделения направить больного в специализированное детское ревматологическое отделение. Также отмечалась резистентность к глюкокортикоидам и ингибитору фактора некроза опухоли (этанерцепт). Описан успешный результат применения тоцилизумаба (блокатор рецепторов интерлейкина 6): купирование висцеральных проявлений, нормализация лабораторных показателей активности болезни, сохраняющихся в течение 1,5 лет.

**Ключевые слова:** с-ЮИА, тоцилизумаб, гормонорезистентность, ингибитор ФНО, травма, сакроилеит

**Для цитирования:** Санталова Г.В., Плахотникова С.В. Клиническое наблюдение успешного лечения блокатором рецепторов интерлейкина 6 системного варианта юношеского артрита, связанного с травмой позвоночника. *Медицинский совет.* 2022;16(12):173–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-173-177>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A clinical case of successful treatment with an interleukin 6 receptor blocker of a systemic variant of juvenile arthritis associated with spinal injury

**Galina V. Santalova** , <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, [galina.santalova@mail.ru](mailto:galina.santalova@mail.ru)

**Svetlana V. Plahotnikova**, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, [plahotnuksw@yandex.ru](mailto:plahotnuksw@yandex.ru)

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

## Abstract

The article presents a clinical case of systemic juvenile idiopathic arthritis that began after a spinal injury in a 9-year-old child. The authors noted the importance of dysregulation of the innate immune system in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis that entitled this variant of the disease to be regarded as autoinflammatory, and not “classical” autoimmune diseases. The article emphasized the leading role played by interleukin 6 in the development of extra-articular manifestations of the disease (fever and thrombocytosis, stimulation of hepatic production of acute-phase proteins of inflammation, anaemia, inhibition of the production of adrenocorticotrophic hormone and cortisol, production of growth hormone and procalcitonin,

development of amyloidosis), highlighting the need for inhibition of interleukin 6 activity in patients receiving therapy for systemic juvenile rheumatoid arthritis. It stressed the importance of early initiation of therapy from the standpoint of modern understanding of the pathogenesis of this disease: the use of new biological agents, which action is directed at interleukins 1 and 6. This approach is associated with inefficiency of such drugs as corticosteroids, methotrexate, tumour necrosis factor inhibitors. Of no less importance is the fact that the use of these biological agents can significantly reduce the effect of corticosteroids. The course of the presented disease caused some difficulties in its diagnosis and selection of therapy. This is largely due to the fact that the pathology of the sacroiliac joint is extremely difficult to diagnose clinically. Inflammatory immune response associated with trauma may be accompanied by cytokine release, free radical accumulation and apoptosis, pointing to the need to exclude juvenile spondyloarthritis and other juvenile arthritis with a view to administer adequate therapy. In this case, an attempt to treat sacroiliitis as an inflammatory disease was unsuccessful. The focus on persisting fever, arthralgia, anemia, lymphadenopathy, high values of acute phase parameters in the patient, who received courses of antibiotic therapy, allowed the doctors of the surgical department to refer the patient to a specialized pediatric rheumatology department. Resistance to glucocorticoids and a tumour necrosis factor inhibitor (etanercept) was also noted. The successful result of the use of tocilizumab (interleukin 6 receptor blocker) includes: relief of visceral manifestations, normalization of laboratory activity indicators of the disease that persisted for 1.5 years.

**Keywords:** sJIA, tocilizumab, hormone resistance, TNF inhibitor, trauma

**For citation:** Santalova G.V., Plakhotnikova S.V. A clinical case of successful treatment with an interleukin 6 receptor blocker of a systemic variant of juvenile arthritis associated with spinal injury. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):173–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-173-177>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (с-ЮИА) имеет отличительные клинические особенности относительно других типов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Он относится к тяжелым орфанным заболеваниям детского возраста, протекающим с системными проявлениями: повседневная лихорадка, сыпь, спленомегалия, лимфаденопатия, лабораторные отклонения (лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, гиперферритинемия, повышенные маркеры воспаления). Этот вариант ЮИА имеет тесную связь с синдромом активации макрофагов (САМ) [1, 2]. Случаи с-ЮИА составляют 4–9% от общего числа больных ЮИА (около 3,5 случая на 100 тыс. населения) [3–5]. Результаты проводимых исследований подтвердили такой важный патогенный фактор с-ЮИА, как нарушение регуляции врожденной иммунной системы, были обозначены ключевые медиаторы врожденного иммунитета с-ЮИА: производные макрофагов цитокины интерлейкин 1 (ИЛ-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). На современном этапе с-ЮИА рассматривается как особый вариант ЮИА, относящийся к аутовоспалительным, а не к «классическим» аутоиммунным заболеваниям [2, 6]. Ведущую роль в развитии событий при системном варианте ЮИА играет ИЛ-6, который является одним из центральных провоспалительных цитокинов. С гиперпродукцией ИЛ-6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита, как лихорадка и тромбоцитоз [7, 8]. ИЛ-6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивный белок и амилоид А, гаптоглобин, фибриноген), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [9]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия, обусловленная стимуляцией ИЛ-6 секреции гепатоцитами гепсидина

с развитием дефицита железа [10–13]. В нормальных концентрациях ИЛ-6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина, в повышенных концентрациях ИЛ-6 блокирует выработку перечисленных гормонов [13–15]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза – серьезного осложнения этого заболевания. Учитывая все вышеизложенное, ингибирование активности ИЛ-6 весьма актуально для лечения именно системного варианта ювенильного ревматоидного артрита<sup>1</sup> [16].

Диагностика с-ЮИА вызывает трудности не только у педиатров, но и у ревматологов, что приводит к позднему назначению терапии и ухудшает прогноз. С позиции современного понимания патогенеза данного заболевания пересмотрены подходы к его терапии. До недавнего времени наиболее часто использовались такие лекарственные средства, как кортикостероиды, метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), эффективность которых в большинстве случаев не была достаточной. Применение новых биологических агентов, действие которых направлено на ИЛ-1 и ИЛ-6, продемонстрировало эффективные результаты при лечении с-ЮИА и позволило в значительной степени уменьшить воздействие кортикостероидов [3, 6, 17, 18].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик, 9 лет, начало заболевания связано с тяжелой травмой крестца и копчика, по поводу которой пациент был госпитализирован в хирургическое отделение

<sup>1</sup> Actemra®, a Humanized Anti-Human 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]. Chugai Pharmaceutical Co., LTD. Available at: [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont\\_file\\_dl.php?f=080416eAct.pdf&src=%0J\[%1\]&rep=130,529](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=080416eAct.pdf&src=%0J[%1]&rep=130,529).

Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина с 17.10.2019 г. по 31.10.2019 г. При поступлении были жалобы на боли в крестцово-поясничном отделе позвоночника. При проведении обследования (анализ крови на прокальцитониновый тест, КТ брюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, тазобедренных суставов и брюшинного пространства, почек, ЭМГ с нижних конечностей, КТ головного мозга, костей таза и брюшинного пространства) выявлен сакроилеит. Больной был проконсультирован в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (г. Москва) – данные о хирургической патологии отсутствовали.

Патология крестцово-подвздошного сочленения крайне сложно диагностируется клинически. При том, что сакроилеит может быть самостоятельным заболеванием, нельзя исключать его инфекционную, аутоиммунную и опухолевую природу. Так, например, воспалительный иммунный ответ, связанный с травмой, может сопровождаться выделением цитокинов, накоплением свободных радикалов и апоптозом [19]. Необходим ранний дифференцированный подход к диагностике сакроилеита в детском возрасте для исключения ювенильного спондилоартрита и других ювенильных артритов с целью назначения адекватной терапии. В первые дни госпитализации результаты анализа крови были следующими: гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты –  $25,5 \times 10^9$  Ед/л, СОЭ – 65 мм рт. ст., СРБ – 126 мг/л. В анализе крови на стерильность (трижды) роста микроорганизмов обнаружено не было. На фоне проводимой терапии (амоксиклав, гентамицин, цефтриаксон, дексаметазон, аквадетрим, кальция глюконат) появились боли в суставах рук и ног, сохранялась лихорадка, при УЗИ мягких тканей было обнаружено увеличение околоключичных лимфатических узлов до 10 x 20 см. Был поставлен диагноз: Сакроилеит. SIRS. Далее ребенок дважды госпитализировался в Самарскую областную клиническую больницу имени В.Д. Середавина (последняя госпитализация – с 18.12.2019 г. по 09.01.2020 г.) для исключения очага гнойной инфекции. Сохранялись периодическая лихорадка и артралгии, анемия, высокие значения острофазовых показателей на фоне курсов антибактериальной терапии. В связи с этим была рекомендована госпитализация в детское кардиоревматологическое отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера имени В.П. Полякова (СОККД) для уточнения диагноза, куда больной поступил 20.01.2020 г. Результаты анализа крови: СОЭ – 72 мм/ч, лейкоциты –  $38,6 \times 10^6$ /л, тромбоциты –  $876 \times 10^6$ /л, СРБ – 139 мг/л. В иммунологическом анализе крови от 17.01.2020 г. было выявлено ИЛ-6 – 79,9, ФНО- $\alpha$  – 3,3, IgA – 2,3 г/л, IgM – 2,3 г/л, IgE – 156,5 МЕ/мл, CD3-CD16 – 18% (n в норме до 12%), фагоцитарное число – 17% (n в норме до 10%), C3-компонент комплемента – 4,2 мг/мл (n в норме 0,55–1,2 мг/мл). Результат МСКТ грудной клетки: лимфаденопатия средостения, надключичных, подмышечных областей (размеры паратрахеальных л/у – 14 x 9 мм, бронхопульмональных – 7 x 5 мм, подмышечных – 16 x 9 мм). Появились боли в шейном

отделе позвоночника, миалгии. Таким образом, можно выделить синдромы иммунного воспаления (снижение Нв, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, СРБ), поражения костно-мышечной системы (миалгии, артралгии), лимфаденопатии. Был выставлен диагноз: Юношеский артрит с системным началом (сыпь, лихорадка, артралгии, лимфаденопатия) без активных системных проявлений и признаков артрита, умеренная степень активности. По результатам ЭХОКГ от 14.01.2020 г., УЗИ органов брюшной полости от 28.01.2020 г., рентгенографии органов грудной клетки от 28.01.2020 г., осмотра окулиста от 16.01.2020 г. и оториноларинголога от 28.01.2020 г. патологии не было выявлено.

Проводилось следующее лечение: преднизолон в дозе 20 мг/сут, аспаркам, дипиридамол, ибупфен сироп, хлоропирамин, бифидумбактерин, глицин; цефтриаксон и амикацин в/в; метипред в дозе 200 мг №5 в/в капельно; диклофенак в/м. На фоне проводимого лечения активность воспалительного процесса снизилась, температура держалась на субфебрильных цифрах, уменьшились артралгии, периодически возникала пятнистая розовая сыпь в области живота. Больной был выписан с улучшением и рекомендацией постепенного снижения дозы преднизолона, которую удалось снизить только до 15 мг/сут. Вновь появилась фебрильная температура, возникли боли за грудиной, в связи с чем ребенок был повторно госпитализирован в детское отделение СОККД в экстренном порядке и заочно проконсультирован врачами Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова 12.02.2020 г. Была подтверждена вероятность диагноза ЮИА с системным началом и было рекомендовано исключить воспалительные заболевания кишечника, системные васкулиты, лимфогранулематоз. С этой целью пациент был обследован в марте 2020 г. в Самарской городской детской клинической больнице №1 имени Н.Н. Ивановой. Указанные заболевания были исключены на основании проведенных исследований: КТ брюшной полости с болюсным контрастированием (без патологии), данных за легочный секвестр не выявлено, УЗИ органов брюшной полости (эхопризнаки гепатоспленомегалии), диффузные изменения селезенки, не исключен легочный секвестр, видеоколоноскопии (слизистая без явлений активного воспаления с четким сосудистым рисунком, удлинение сигмовидной кишки). Была взята биопсия – выявлены слабовыраженные признаки неактивного хронического колита; эзофагогастродуоденоскопия показала поверхностный неактивный гастрит без ДПК признаков воспаления. Результаты анализов крови на ANCA, антинуклеарный фактор и двуспиральную ДНК от марта 2020 г. отрицательные.

До мая 2020 г. продолжалась терапия преднизолом в дозе 20 мг/сут, но стабильного улучшения состояния не наблюдалось, активность показателей воспаления оставалась высокой. Комиссией по назначению генно-инженерной биологической терапии в СОККД было принято решение о начале лечения препаратом этанерцепт с мая 2020 г. Данный препарат (ингибитор ФНО) – самый

часто назначаемый при выборе биологической терапии при ЮИА [20, 21]. Такой алгоритм был предложен в 2011 г. T. Beukelman et al. [22]. У пациента был повышен уровень ФНО, что и послужило причиной выбора данного лекарственного средства в дозе 0,8 мг/кг/нед подкожно. Эффект был положительным, но нестойким, наблюдалась вторичная неэффективность этанерцепта: сохранялись признаки системности заболевания ЮИА (лихорадка, артралгии, лимфаденопатия, периодические высыпания) на фоне сохраняющейся высокой активности показателей воспаления. При с-ЮИА вторичная неэффективность препаратов группы ингибиторов ФНО встречается достаточно часто [17, 18, 23]. Так, по результатам исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой (Москва), число случаев первичной и вторичной неэффективности ингибиторов ФНО составило 61,0% [18]. Кроме повышения уровня ФНО у больного отмечался высокий уровень ИЛ-6 (один из центральных провоспалительных цитокинов, который играет ведущую роль в формировании основных симптомов с-ЮИА [8–10, 13–15, 24–28]. Понятной становится необходимость ингибирования активности ИЛ-6 при с-ЮИА. С июля 2020 г. больному был назначен тоцилизумаб (Акторма, Ф. Хоффманн-Ля Рош ЛТД., Швейцария) – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 [29] из расчета 12 мг/кг с кратностью введения 1 раз в 2 нед. Для лечения системного варианта ЮИА данный препарат был зарегистрирован в США и Японии и был одобрен Комитетом по лекарственным средствам для медицинского применения у человека (CHMP) Европейского Медицинского Агентства (EMA) для лечения

с-ЮИА<sup>2</sup> [16]. С июля 2020 г. пациент поступает в Самарский областной клинический кардиологический диспансер 1 раз в 2 нед. для инфузии Актормы. На фоне лечения данным препаратом удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии (купировались внесуставные проявления, нормализовались лабораторные показатели активности процесса), отменить преднизолон *per os*, предотвратить осложнения глюкокортикоидной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История представленного клинического случая ЮИА свидетельствует о том, что это заболевание может иметь общие клинические симптомы с другими заболеваниями, в т. ч. с сакроилеитом и SIRS. Для подтверждения диагноза необходим тщательный дифференцированный диагностический подход, что имело место в описанном случае. Результаты наблюдения за больным в течение 1,5 лет после назначения тоцилизумаба показали высокую эффективность при лечении с-ЮИА, который длительно протекал с персистирующей активностью, гормонорезистентностью, вторичной неэффективностью к анти-ФНО-терапии. Представленный случай свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к диагностике с-ЮИА. 

Поступила / Received 15.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.04.2022

Принята в печать / Accepted 13.05.2022

<sup>2</sup> Actemra®, a Humanized Anti-Human 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]. Chugai Pharmaceutical Co., LTD. Available at: [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont\\_file\\_dL.php?file=080416eAct.pdf&src=%0,%1&rep=130,529](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dL.php?file=080416eAct.pdf&src=%0,%1&rep=130,529).

## Список литературы / References

- Cassidy J.T., Petty R.E. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy J.T. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. pp. 206–260. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-0246-8.50015-2>.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф., Баранова А.А. (ред.) *Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения*. М.: Веди; 2007. 360 с.
- Alekseeva E.I., Litvitskiy P.F., Baranova A.A. (eds.) *Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms diagnosis and treatment*. Moscow: Vedy; 2007. 360 p. (In Russ.)
- Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):18–23. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1690>.
- Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I., Bzarova T.M. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1690>.
- Modesto C., Anton J., Rodriguez B., Bou R., Arnal C., Ros J. et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472–479. <https://doi.org/10.3109/03009741003742722>.
- Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1981–1991. <https://doi.org/10.1002/art.23606>.
- Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Therapy*. 2012;2(1):1. <https://doi.org/10.1007/s13554-012-0001-6>.
- Veldhuis G.J., Willemse P.H., Sleijfer D.T., van der Graaf W.T., Groen H.J., Limburg P.C. 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(10):2585–2593. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2585>.
- Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A., Hardwick A.J., Gauldie J., Hopkins S.J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(10):1465–1469. <https://doi.org/10.1139/y91-219>.
- Castell J.V., Gómez-Lechón M.J., David M., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P.C. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988;232(2):347–350. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(88\)80766-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80766-x).
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>.
- Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C., Ihle J.N., Hirai Y., Ogawa M. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(24):9035–9039. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9035>.
- 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(9):1927–1931. <https://doi.org/10.1002/eji.1830200909>.
- Tsigos C., Papanicolaou 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(1):54–62. <https://doi.org/10.1159/000127219>.
- 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(6):729–736. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00463.x>.
- Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.019>.

16. Emery P, Sebba A., Huizinga T.W.J. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897–1904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203485>.
17. Brunner H.I., Ruperto N., Zuber Z., Keane C., Harari O., Kenwright A. 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):1110–1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>.
18. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):84–93. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>.
19. Карпенко А.А. Роль ранней лучевой диагностики сакроилеитов у детей при синдроме артрита. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;(2):13–19. Режим доступа: <https://radiag.bmos-spb.ru/jour/article/view/212/0>.
20. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Серая В.А., Николаев М.Н., Афонина Е.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта) у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(3):79–85. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-3-79-85>.
21. Santalova G.V., Borodulina E.A., Borodulin B.E., Kudlay D.A., Uraксина М.В., Амосова Е.А. Сложности подбора терапии у пациента с тяжелым течением пауциартрикулярного варианта юношеского артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(5):244–249. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=378&section=6036>.
22. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. <https://doi.org/10.1002/acr.20460>.
23. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A., Chon Y., Lin S.L. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496–1504. <https://doi.org/10.1002/art.23427>.
24. Avau A., Put K., Wouters C.H., Matthys P. Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(1):35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.05.005>.
25. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H.M., Müller-Newen G., Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(1):1–20. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>.
26. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
27. Панкратов А.С., Ардагов С.В., Огурцов Д.А., Ким Ю.Д., Шитиков Д.С., Шитиков Д.С. Новый подход к решению проблемы комплексного регионарного болевого синдрома. *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(3):32–38. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-3-32-38>.
28. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(181):151–160. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-73259-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-540-73259-4_7).
29. Schoels M.M., van der Heijde D., Breedveld F.C., Burmester G.R., Dougados M., Emery P. et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):583–589. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202470>.

### Информация об авторах:

**Санталова Галина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [galina.santalova@mail.ru](mailto:galina.santalova@mail.ru)

**Плахотникова Светлана Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [plahotnuksw@yandex.ru](mailto:plahotnuksw@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Galina V. Santalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [galina.santalova@mail.ru](mailto:galina.santalova@mail.ru)

**Svetlana V. Plakhotnikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [plahotnuksw@yandex.ru](mailto:plahotnuksw@yandex.ru)