

TRATAMENTUL BIOLOGIC ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ Ninel Revenco, Angela Drușcă-Cracea, Silvia Foca, Elena Scripnic, Igor Pletosu Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemișanu”

Summary

The Biological Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a systemic form is a chronic multisystemic inflammatory disease, characterized by clinical and laboratory signs of undetermined joint inflammation genesis, lasting at least 6 weeks, the onset being before 16 years and needs specialized support. An important role in the evolution of the systemic form of JIA occupies interleukin-6 (IL-6), which is one of the central cytokines. IL-6 hyperproduction contributes to the development of fever and thrombocytosis, stimulates the production of acute phase's proteins inflammation (C reactive protein, fibrinogen, haptoglobin), also inhibits albumin and transferrin, stimulates hepsidin's secretion. Thus, the inhibition of IL-6's activity is present in the treatment of systemic variant of JIA. For this purpose the drug Tocilizumab was synthesized. Drug Tocilizumab is a humanized IgG1 monoclonal anti-human interleukin-6 receptor. Tocilizumab binds specifically to both IL-6 soluble and membrane receptors.

Rezumat

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) forma sistemică reprezintă o boală inflamatorie cronică, multisistemică, caracterizată prin semne clinice și paraclinice de inflamație articulară de genă nedeterminată, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni, cu debutul până la vârsta de 16 ani și care necesită un suport specializat. Un rol important în evoluția AJI forma sistemică îl ocupă interleukina-6 (IL-6), care este una dintre citokinele centrale. Hiperproducția IL-6 contribuie la apariția febrei și trombocitozei, stimulează producția proteinelor fazei acute a inflamației (proteina C reactivă, fibrinogen, haptoglobină), de asemenea inhibă sinteza albuminei și transferinei, stimulează secreția hepsidinei. Astfel, inhibarea activității IL-6 este actuală în terapia variantei sistemice a AJI. Pentru aceasta a fost sintetizat preparatul Tocilizumab. Preparatul Tocilizumab reprezintă un anticorp monoclonal umanizat IgG1 anti-receptor uman al IL-6. Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6.

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei de 16 ani și durată de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii [16].

În 10-20% cazuri AJI forma sistemică decurge cu un spectru larg de manifestări extraarticulare: febră, limfadenopatie, serozită, pneumonită [1]. Terapia formei sistemice a AJI cu glucocorticoizi și imunosupresoare nu este întotdeauna eficientă [1, 17, 18]. În 50% cazuri progresează fenomenele distructive articulare, recidivează manifestările extraarticulare, crește gradul de invaliditate. Majoritatea copiilor cu AJI forma sistemică administrează glucocorticoizi pe cale orală, intravenoasă și intraarticulară. Dar glucocorticoizii nu controlează evoluția bolii, nu preîntâmpină progresarea destrucției osteo-cartilaginoase și invalidizarea pacienților, atunci când administrarea lor îndelungată contribuie la apariția complicațiilor grave, deseori ireversibile, în particular retardul în dezvoltarea fizică și sexuală, insuficiența suprarenală, osteoporoza, hormonodepență [1, 17, 18].

Un rol important în patogenia AJI forma sistemică îl ocupă interleukina-6 (IL-6), care este una dintre citokinele centrale.

Hiperproducția IL-6 contribuie la apariția febrei și trombocitozei. IL-6 stimulează producția proteinelor fazei acute a inflamației (proteina C reactivă, fibrinogen, haptoglobina), de asemenea inhibă sinteza albuminei și transferinei. IL-6 stimulează secreția hepsidinei. Hepsidina micșorează absorbția fierului în intestin și inhibă eliberarea lui din macrofage, ceea ce contribuie la dezvoltarea deficitului de fier cu dezvoltarea anemiei [10]. În concentrații normale IL-6 stimulează sinteza hormonului adrenocorticotrop și cortizolului, de asemenea procalcitoninei și hormonului de creștere [5]. În concentrații crescute, IL-6 blochează sinteza acestor hormoni, contribuind la dezvoltarea fatigabilității, depresiei, asteniei și retardului fizic la copiii cu AJI [2, 5]. Cu activitatea IL-6 este asociată, de asemenea dezvoltarea amiloidozei.

Luând în considerație cele expuse mai sus, inhibarea activității IL-6 este actuală în terapia variantei sistemice a AJI.

Astfel, preparatul Tocilizumab participă în inhibarea expresiei IL-6, reprezintă un anticorp monoclonal umanizat IgG1 anti-receptor uman al IL-6, obținut prin tehnologie ADN recombinant în celulele ovariene de hamster chinezesc [11]. Preparatul este înregistrat și aprobat în ianuarie 2007 în Japonia, în ianuarie 2009 – în țările europene (Franța, Marea Britanie), în ianuarie 2010 – în SUA pentru tratamentul artritei reumatoide, AJI formele sistemice și poliarticulară. În Republica Moldova preparatul Tocilizumab este aprobat pentru prima dată în septembrie 2009 în cadrul tratamentului Poliartritei Reumatoide, iar în ianuarie 2011 se aprobă utilizarea lui în Artrita juvenilă idiopatică forma sistemică.

Mecanismul de acțiune al preparatului Tocilizumab

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mL-6R). S-a demonstrat că Tocilizumabul inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 este implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii.

Indicații pentru preparatul Tocilizumab

În pediatrie Tocilizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de la 2 ani cu AJI forma sistemică activă, care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi sistemici. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la Metotrexat sau unde tratamentul continuu cu Metotrexat este inadecvat) sau în asociere cu Metotrexat.

Criterii de includere a pacienților în tratamentul biologic:

1. Diagnostic cert de AJI forma sistemică conform criteriilor ACR;
2. Pacienți cu AJI forma sistemică activă (indicele de activitate al bolii DAS28 > 5,1), în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puțin: 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate) + 2 din următoarele 3 criterii: redoare matinală peste 60 de minute; viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) > 28 mm/h; proteina C reactivă (PCR) > 20 mg/l sau valorile PCR depășesc de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).
3. Numai în cazurile de AJI forma sistemică care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 remedii terapeutice remisive standard, cu durată de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Metotrexat, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piața farmaceutică.
4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AJI forma sistemică de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de a dezvolta tuberculoză. Evaluarea riscului va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară, intradermoreacția cu 2 un de tuberculină. Pentru pacienții cu intradermoreacția cu 2 un de

tuberculină > 5mm se indică un consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul AJI forma sistemică, în secții specializate și condiții speciale (saloane special amenajate).

Date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea Tocilizumabului la pacienții cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

Studii clinice despre eficacitatea și inofensivitatea terapiei cu Tocilizumab la copiii cu AJI forma sistemică

Baza pentru înregistrarea preparatului pentru tratamentul variantei sistemice a AJI au fost rezultatele pozitive ale unui șir de studii clinice despre eficacitatea și inofensivitatea terapiei cu Tocilizumab la copiii cu AJI forma sistemică [6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15].

Într-un studiu efectuat în 8 centre medicale din Japonia au fost incluși 56 copii cu AJI forma sistemică cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani [14]. Preparatul a fost administrat intravenos în doza de 8 mg/kg fiecare 2 săptămâni. Toți copiii anterior au administrat glucocorticoizi, majoritatea – imunodepresante (Metotrexat, Ciclosporină). Pacienții aveau gradul II de activitate al bolii conform vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) – 44,5 mm/h și proteinei C reactive (PCR) – 43,5 mg/l, febra s-a determinat la 49 (88%) din 56 copii.

Analiza eficacității Tocilizumabului peste 6 săptămâni a demonstrat ACRpedi 30 la 52 copii (91%), ACRpedi 50 – la 48 (86%) copii, ACRpedi 70 – la 38 (68%) copii. La 48 (86%) copii PCR a avut valori de 5 mg/l.

Peste 12 săptămâni ACRpedi 30 a fost în 80%, ACRpedi 50 – 80%, ACRpedi 70 – 75% cazuri. Peste 48 săptămâni – ACRpedi 30 – 98%, ACRpedi 50 – 94%, ACRpedi 70 – 90% cazuri. VSH a scăzut până la 3 mm/h (0-12) la 93,2%, PCR a scăzut până la 0,1 mg/l (0-2) la 99,7% cazuri. Este de menționat că hemoglobina a crescut de la 111 la 124 g/l, iar trombocitele au scăzut de la 418 la 302x10⁹/l. Pe tot parcursul studiului pacienții au administrat glucocorticoizi în doză stabilă. Ulterior doza de glucocorticoizi a fost scăzută cu 30 și 50% în 69% și 46% cazuri respectiv.

Analiza inofensivității terapiei cu Tocilizumab a demonstrat prezența bronșitei, gastroenteritei, șocului anafilactic. Nazofaringita a fost prezentă în 58%, infecțiile căilor respiratorii superioare – în 34%, gastroenterita – în 28%, bronșita – în 25%, creșterea valorilor transaminazelor: ALT – în 29%, AST – în 21% și lactatdehidrogenazei (LDG) – în 18% cazuri.

A fost studiată influența terapiei cu Tocilizumab asupra destrucției osteo-cartilajinoase la copiii cu AJI forma sistemică [12, 13, 15]. Într-un studiu au fost incluși 20 copii cărora fiecare 2 săptămâni intravenos s-a perfuzat Tocilizumab 8 mg/kg. Perioada de supraveghere a constituit 41 luni. Numărul de articulații afectate în procesul terapiei s-a micșorat de la 3,3 la 0,3, numărul de leucocite s-au micșorat de la 13,8 la 6,4x10⁹/l, VSH – de la 44 la 3 mm/h, PCR – de la 6,7 la 0,01 mg/l. După datele radiogramelor articulațiilor afectate s-a determinat micșorarea osteoporozei de la 84 la 30%, tumefierii țesuturilor moi de la 45 la 9%, pensării articulațiilor, chisturilor subcondrale și eroziunilor osoase. Doar la 1 pacient s-a menținut stadiul radiologic IV după Steinbrocker cu progresarea fenomenelor destructive pe fundalul terapiei cu Tocilizumab. Rezultatele obținute relevă faptul că terapia cu Tocilizumab a stopat progresarea destrucției osteo-cartilajinoase la copiii cu AJI forma sistemică.

Un alt studiu publicat este studiul TENDER cu urmărirea de la 12 și 52 săptămâni de terapie cu Tocilizumab. În studiu au fost incluși 112 copii cu AJI forma sistemică cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani fără eficacitatea terapiei cu glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, cu febră și artrită activă [3, 4]. Tocilizumab a fost administrat intravenos în doză de 8 mg/kg copiilor cu greutatea mai mare de 30 kg și 12 mg/kg pacienților cu greutatea mai mică de 30 kg. Pacienții anterior au administrat glucocorticoizi, imunosupresoare, terapie biologică au primit 54 copii – Anakinra, 81 copii – blocatorii TNF- α . Copiii aveau grad înalt de activitate conform VSH (57 \pm 34 mm/h) și PCR (166 \pm 349 mg/l), numărului articulațiilor afectate (19 \pm 16), febră mai înaltă de 37,5⁰C pe parcurs de 14 zile – 55%.

După 12 săptămâni de terapie cu Tocilizumab ameliorare conform ACRpedi 30 s-a înregistrat în 85%, ACRpedi 50 – 85%, ACRpedi 70 – 71%, ACRpedi 90 – 37% cazuri [26, 27]. Peste 52 săptămâni de terapie cu Tocilizumab ameliorare conform ACRpedi 30 s-a înregistrat în 88%, ACRpedi 70 – 89%, ACRpedi 90 – 65% cazuri. Numărul articulațiilor afectate s-a micșorat, numărul copiilor cu febră mai înaltă de 37,5⁰C a scăzut până la 9%, indexul dizabilității CHAQ s-a micșorat de la 1,7±0,9 până la 0,7±0,8, scala vizuală analogă a durerii (SVAD) – de la 64,9±22,3 până la 9,7±12,8mm, evaluarea globală a bolii de către pacient (EGBP) – de la 58,7±24,4 până la 12,6±18,5mm. Doza de glucocorticoizi a fost micșorată de la 0,3±0,2 până la 0,06±0,08 mg/kg/24h, iar în 48% cazuri s-au anulat glucocorticoizii.

Analiza inofensivității terapiei cu Tocilizumab a înregistrat creșterea transaminazelor la 2 pacienți, edem angioneurotic – la 1 copil, urticarie – la 1 copil, sindrom de activare macrofagală – la 1 copil, hipertensiune pulmonară – la 1 copil, gastroenterită – la 1copil, artrită septică – la 1 copil, otită medie – la 1copil, paniculită – la 1 copil, faringotonzilită – la 1 copil, infecția căilor respiratorii superioare – la 1 copil, varicelă – la 1 copil.

Având în vedere cercetările efectuate și necesitatea utilizării noilor preparate biologice pentru terapia variantei sistemice a AJI în Federația Rusă a fost efectuată o cercetare care a avut ca scop aprecierea eficacității și inofensivității terapiei cu Tocilizumab la copiii cu varianta sistemică a AJI evoluție gravă refractară [19].

În acest studiu retrospectiv au fost incluși pacienți cu varianta sistemică a AJI care au administrat Tocilizumab din iunie 2008 până în ianuarie 2011. În analiza efectuată au fost incluse rezultatele terapiei a 38 copii (18 fete și 21 băieți) cu vârsta medie 7,5 ani. Durata medie a bolii până la indicarea Tocilizumabului a fost în medie 4 ani. Diagnosticul variantei sistemice a AJI a fost stabilit în conformitate cu criteriile ILAR [1].

Tuturor pacienților li s-a efectuat studiu clinico-paraclinic standart. Controlul nivelului hemoglobinei, numărului de eritrocite, trombocite, leucocite, leucoformulei, VSH, concentrației ureei, creatininei, acidului uric, bilirubinei, transaminazelor și analizei generale a urinei s-a efectuat o dată în 2 săptămâni. Determinarea tensiunii arteriale s-a efectuat zilnic. Numărul articulațiilor dureroase (NAD) și tumefiate (NAT), manifestările sistemice, concentrația PCR s-a determinat lunar. Eficacitatea terapiei a fost determinată după criteriile ACRpedi 30, 50, 70, 90. Aceste criterii includ următorii parametri: EGBP, SVAD, scorul CHAQ, NAD, NAT, VSH.

Indicatorul de bază al eficacității terapiei a fost frecvența atingerii stadii neactive a bolii și remisia medicamentoasă a bolii. Faza neactivă a bolii a fost stabilită în cazul lipsei sinovitei active, manifestărilor sistemice ale bolii, normalizarea valorilor VSH și PCR. Remisia a fost stabilită în cazul în care boala în faza neactivă pe fundalul terapiei pe parcursul ultimelor 6 luni.

La momentul inițierii terapiei la majoritatea copiilor sindromul articular avea caracter poliarticular. Toți pacienții aveau manifestări sistemice ale bolii: febră – 95%, cardită – 6%, limfadenopatie – 80%, rash – 30%, hepatomegalie – 50% cazuri. Activitatea clinică înaltă a bolii era susținută de reacția inflamatorie. În analiza generală a sângelui s-a determinat anemie hipocromă – 85%, leucocitoză cu neutrofiloză – 65%, trombocitoză – 71% cazuri. Valorile medii ale VSH depășeau valorile normale de 3 ori, iar ale PCR – de 9 ori.

Astfel, la momentul inițierii terapiei la toți pacienții cu AJI s-a notat sindrom articular activ, manifestări sistemice grave, indicatori paraclinici ai activității bolii și invalidizație crescândă. Anterior terapiei cu Tocilizumab 51% copii au administrat steroizi per os în doza 10-30 mg/zi, tuturor copiilor li s-a efectuat puls-terapia cu Metilprednizolon în doză 10-30 mg/kg, 75% – terapia locală cu steroizi de 1–10 ori/an, 44% – terapia anti TNF- α , 41% – terapia anti-B-celulară cu Rituximab. De asemenea, toți copii au administrat antiinflamatoare nesteroidiene.

Tocilizumab a fost administrat intravenos o dată la 2 sau 4 săptămâni în doză de 8-10 mg/kg la infuzie: toți copiii pe parcursul a 1-2 luni au administrat preparatul o dată la 2 săptămâni, apoi intervalul a fost mărit până la 4 săptămâni între administrări. Infuzia se efectua pe parcurs de 1 oră cu viteza de 10 ml/h în primele 15 min, apoi viteza se majora până la 130 ml/min.

Analiza eficacității terapiei cu Tocilizumab s-a efectuat peste 1 lună – la 36 copii, 2 luni – la 28 copii, 3 luni – la 20 copii, 6 luni – la 18 copii, 9 și 12 luni – la 16 copii.

Analiza rezultatelor studiului a demonstrat că terapia cu Tocilizumab a avut o dinamică pozitivă asupra manifestărilor clinice, indicatorilor clinico-paraclinici ai activității bolii. De menționat că peste o lună de la inițierea terapiei s-au micșorat manifestările sistemice ale AJI (cardita, a scăzut frecvența rashului până la 20%, dimensiunile ficatului și splinei s-au normalizat în 54%, febra a cedat în 100% cazuri deja după 1 perfuzie cu Tocilizumab). Peste 1 an de supravegere limfadenopatia s-a menținut doar în 18%, rashul – în 12%, hepatosplenomegalia – în 6% cazuri.

Analiza dinamicii sindromului articular activ a determinat că deja peste 4 săptămâni s-a micșorat numărul articulațiilor cu artrită activă și cu dereglarea funcției până la 4, iar peste 12 luni de supraveghere numărul articulațiilor cu artrită activă a ajuns la 0, atunci când numărul articulațiilor cu funcție dereglată s-a micșorat de 9 ori.

Peste 4 săptămâni de la inițierea terapiei cu Tocilizumab valorile indexului CHAQ s-au micșorat până la 1,0. Pe fundalul terapiei cu Tocilizumab au crescut valorile hemoglobinei, au scăzut numărul trombocitelor, valorile VSH și PCR, iar la a 2 lună aceste valori s-au normalizat.

Eficacitatea terapiei cu Tocilizumab după criteriile ACRpedi peste 1 lună a demonstrat că 30% ameliorare a fost obținută în 82%, 50% ameliorare – în 50%, iar 70% ameliorare – în 27% cazuri. Peste 6 luni de terapie ACRpedi 70 a fost înregistrat în 69% cazuri. Peste 12 luni de terapie cu Tocilizumab la 85% pacienți a fost ameliorare cu 50%, iar în 78% – ameliorare cu 70%.

Analiza eficacității terapiei cu Tocilizumab a arătat că peste 6 luni de terapie boala neactivă a fost înregistrată în 50%, iar peste 12 luni – în 57% cazuri.

Inofensivitatea terapiei cu Tocilizumab a fost determinată prin înregistrarea reacțiilor adverse, indicilor paraclinici, tensiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace, datelor ECG.

Terapia cu Tocilizumab a fost suportată bine, majoritatea reacțiilor adverse au fost de grad ușor și mediu, reversibile și care nu au necesitat întreruperea terapiei biologice.

Reacțiile adverse de tip infecțios au fost: celulită – 1 copil, infecție herpetică – 2 copii, pneumonie acută – 1 copil. Din datele paraclinice nedorite au fost: neutropenia – 21 copii, trombocitopenia – 1 copil, creșterea fosfatazei alcaline – 1 copil.

Rezultatele supravegherei timp de 1 an a copiilor ce au administrat Tocilizumab au demonstrat o eficacitate înaltă la copiii cu AJI forma sistemică refractară la tratamentul cu glucocorticoizi, Metotrexat, Ciclosporină, terapia cu preparate anti-TNF- α . Preparatul Tocilizumab a indus remisia sindromului articular și manifestărilor extraarticulare și a contribuit la normalizarea indicatorilor paraclinici.

Concluzii

Adminitrarea preparatului Tocilizumab posedă o eficacitate înaltă la copiii cu AJI forma sistemică refractară la tratamentul cu glucocorticoizi, Metotrexat, Ciclosporină, terapia cu preparate anti-TNF- α . Preparatul Tocilizumab induce remisia sindromului articular și manifestărilor extraarticulare și contribuie la normalizarea indicatorilor paraclinici.

Bibliografie

1. Cassidy J. T., Petty R. E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology, 6 th edn. Philadelphia, W B Saunders, 2010.
2. Cutolo M., Straub R. H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. Autoimmun. Rev., 2008, nr. 7, p. 223-228.
3. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 12-week data from the phase 3 TENDER trial. Ann. Rheum. Dis., 2010, nr. 69, p. 146.

4. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: TENDER 52-week data. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, nr. 70, p. 67.
5. Heliovaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L. 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, nr. 7, p. 729-736.
6. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. Efficacy and safety in 48-week treatment of Tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, nr. 66, p. 550.
7. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during Tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68, p. 720.
8. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Effects of Tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68, p. 118.
9. 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. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68, p. 719.
10. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, 2004, nr. 113, p. 1271 – 1276.
11. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, Tocilizumab. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2008, nr. 181, p. 151-160.
12. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of Tocilizumab in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis in french centers. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68, p. 506.
13. 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. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, nr. 68, p. 715.
14. Yokota S., Imagawa T., Mori M. 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, nr. 371 p. 998-1006.
15. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005, nr. 52, p. 818-825.
16. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology.*, 2002. vol. 41. p. 1183-1189.
17. 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, н. 8, том 5, с. 14-25.
18. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников, 2007, с. 368.
19. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Денисова Р. В. Эффективность и безопасность Тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*, 2011, н. 10, том 3, с. 24-31.