УДК 615.59:616.727

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

З.С. МУКУШЕВА, М.К. АСЫЛБЕКОВА

Корпоративный фонд «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (ННЦМД), г. Астана, Республика Казахстан

Мукушева З.С.

Внедрение в практику детских ревматологов тоцилизумаба - препарата, блокирующего интерлейкин 6, стало важным достижением в терапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в Республике Казахстан. Терапия тоцилизумабом впервые применена в 2011 году после регистрации в РК для пациентов с системным вариантом ЮИА, а с 2014 года появилась регистрация на лечение пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА. Следует отметить, что тоцилизумаб был единственным зарегистрированным биологическим препаратом для терапии ЮИА в период с 2011 по 2014 годы.

Цель работы. Выявить факторы, связанные с уровнем терапевтического ответа и безопасностью применения тоцилизумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Материал и методы. Обследованы дети с ЮИА (n=117), получавшие тоцилизумаб в виде внутривенных инфузий в период с января 2011 по март 2018 гг. Эффективность терапии оценивали по критериям ACRpedi (Педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов).

Результаты и обсуждение. Применение тоцилизумаба продемонстрировало быстрый положительный эффект у всех больных. У пациентов с системным ЮИА после первой инфузии тоцилизумаба лихорадка купировалась у 96%, кожный синдром прекратился через 12 недель у 85%, через 6 месяцев отмечалось купирование суставного синдрома.

У пациентов с полиартикулярной формой ЮИА через 12 недель терапии тоцилизумабом стадии неактивного заболевания (по критериям С. Wallace, 2004) достигли 11 (30%) пациентов, через 6 месяцев — 26 пациентов (72%).

Необходимо отметить, что при наличии факторов неблагоприятного прогноза (длительность заболевания более 3 лет, раннее формирование полиартрита) необходимо назначение тоцилизумаба на более ранних сроках ЮИА.

Выводы. Первоначальный положительный ответ на терапию тоцилизумабом зарегистрирован у 100% пациентов. По итогам семилетнего наблюдения терапию препаратом продолжают 77 пациентов с ответом более 50% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов. Устойчивое улучшение позволило снизить дозу глюкокортикоидов у всех пациентов, отменить у 78%, отменить нестероидные противовоспалительные препараты у 64% пациентов. На момент завершения исследования 92% пациентов имели статус неактивной болезни. Более низкий ответ на терапию зафиксирован у пациентов с большей продолжительностью заболевания на момент инициации терапии тоцилизумабом.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропении и инфузионные аллергические реакции. Причинами отмены тоцилизумаба стали серьезные нежелательные явления (n=7).

Таким образом, лечение тоцилизумабом открыло реальные возможности эффективной лечебной помощи пациентам с ЮИА, включая перспективу существенного снижения риска инвалидизации, отмену в терапии глюкокортикоидов, увеличение случаев ремиссии с полной отменой медикаментов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, тоцилизумаб, лечение, факторы риска.

Для цитирования: Мукушева З.С., Асылбекова М.К. Опыт применения тоцилизумаба в терапии идиопатического артрита в Республике Казахстан // Медицина (Алматы). — 2018. - №3(189). — С. 115-120

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ЮВЕНИЛДЫ ИДИОПАТИЯЛЫҚ АРТРИТТІҢ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ ТОЦИЛИЗУМАБПЕН ЕМДЕУ ТӘЖІРИБЕСІ

З.С. МҰҚЫШЕВА, М.К. АСЫЛБЕКОВА

Ана мен бала Ұлттық ғылыми орталығы «University Medical Center» Корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Контакты: Мукушева Зауре Серикпаевна, Корпоративный фонд «University medical center», Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, ул. Керей Жанибек хандар 5/1, индекс 010000. E-mail: mukusheva@inbox.ru

Contact: Zaire S. Mukusheva, Corporate Foundation «University medical center», National Center of childhood and maternity, Astana c., Keray, Zhanibek khandar street 5/1, index 010000. E-mail: mukusheva@inbox.ru

Поступила: 28.02.2018

Балалар ревматологтарының практикасына тоцилизумаб - интерлейкин 6 блоктаушы препараттың енгізілуі Қазақстан Республикасында ювенильді идиопатикалық артрит (ЮИА) терапиясындағы маңызды жетістік болып отыр. Тоцилизумаб терапиясы алғаш ҚР ЮИА жүйелі варианттағы пациенттері үшін тіркелген соң 2011 жылы пайдаланылған, ал 2014 жылы ЮИА полиартикулярлы варианттағы пациенттерді емдеу үшін тіркеу пайда болды. Атап өтерлік нәрсе, 2011 мен 2014 жылдар аралығында ЮИА терапиясы үшін жалғыз тіркелген биологиялық препарат тоцилизумаб болды.

Зерттеудің мақсаты. Ювенильді идиопатиялық артритпен (ЮИА) ауыратын балаларда

терапиялық жауап деңгейімен және тоцилизумабты қолдану қауіпсіздігіне байланысты факторларды анықтау.

Материалдар және әдістері. 2011 жылдың қаңтар айынан бастап 2018 жылдың наурызына дейінгі кезеңде тоцилизумабты күре тамырдың ішіне инфузия түрінде алып жатқан ЮИА-пен (n=117) ауыратын балалар тексерілді. Терапия тиімділігі ACRpedi (Америкалық Ревматологтар алқасының педиатриялық критерийлері) бойынша бағаланды.

Нәтижелер және талқылауы. Тоцилизумабты қолдану барлық науқастарға жедел оң әсерін көрсетті. Тоцилизумабтың бірінші инфузиясынан кейін жүйелік ЮИА-пен ауыратын науқастарда қызба 96%-да, тері синдромы 12 аптадан кейін 85%-да, 6 айдан кейін буын синдромының тоқтатылуы тіркелді.

Полиартикуляр түріндегі ЮИА-пен ауыратын науқастарда тоцилизумабпен емдеу терапиясы 12 аптадан кейін белсенді емес ауру кезеңі (C. Wallace критерийлеріне сәйкес, 2004) - 11 (30%) науқаста, 6 айдан кейін - 26 (72%) науқаста байқалды. Айта кету керек, қолайсыз болжамдық факторлар болған жағдайда (аурудың ұзақтығы 3 жылдан астам, полиартриттің ерте қалыптасуы), тоцилизумабты ЮИА-тің ерте кезеңдерінде белгілеу қажет.

Қорытынды. Тоцилизумабпен емдеудің бастапқы оң әсері науқастардың 100% -ында тіркелді. Жеті жылдық бақылаулар нәтижелеріне сәйкес, Америкалық Ревматологтар алқасының педиатриялық критерийлері бойынша 50% астам әсер ететін препаратпен емдеу терапиясы 77 науқаста жалғастырылды. Тұрақты жақсарту барлық науқастарда глюкокортикоидтердің дозасын азайтуға, науқастардың 78%-да – бас тартуға, науқастардың 64%-да - нестероидты қабынуға қарсы препараттарды қолданудан бас тартуға мүмкіндік берді. Зерттеу аяқталған кезде науқастардың 92% аурудың белсенді емес жағдайына ие болды. Тоцилизумабпен емдеу терапиясы басталған кезде, науқастарда аурудың көбірек ұзаққа созылған түрінің терапияға төменірек әсері тіркелді.

Нейтропения мен инфузионды аллергиялық реакциялар жиі болатын жағымсыз оқиғалар болып табылады. Тоцилизумабты жойылу себептері елеулі жағымсыз оқиғалар болып табылады (n = 7).

Осылайша, тоцилизумабпен емдеу ЮИА-пен ауыратын науқастарды тиімді емдеу үшін нақты мүмкіндіктер ашты, оның ішінде мүгедектік қаупін елеулі түрде азайту перспективасы, глюкокортикоидтер терапиясын жою, дәрі-дәрмектерді толық жою арқылы ремиссияның өсуі.

Негізгі сөздер: балалар, ювенилды идиопатиялық артрит, тоцилизумаб, емдеу, тәуекел факторлары.

SUMMARY

THE USE OF TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ZC MUKUSHEVA, MK ASYLBEKOVA

Corporate Foundation «University Medical Center», National Center of Maternity and Childhood, Astana c., Republic of Kazakhstan.

Балалар ревматологтарының практикасына тоцилизумаб - интерлейкин 6 блоктаушы препараттың енгізілуі Қазақстан Республикасында ювенильді идиопатикалық артрит (ЮИА) терапиясындағы маңызды жетістік болып отыр. Тоцилизумаб терапиясы алғаш ҚР ЮИА жүйелі варианттағы пациенттері үшін тіркелген соң 2011 жылы пайдаланылған, ал 2014 жылы ЮИА полиартикулярлы варианттағы пациенттерді емдеу үшін тіркеу пайда болды. Атап өтерлік нәрсе, 2011 мен 2014 жылдар аралығында ЮИА терапиясы үшін жалғыз тіркелген биологиялық препарат тоцилизумаб болды.

Objective. Identify the factors associated with the level of therapeutic response and safe use of tocilizumab in children with juvenile idiopathic arthritis.

Material and methods. The children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and getting the treatment with tocilizumab in the form of intravenous infusion, have been examined (n = 117) from January 2011 to March 2018. The efficacy was assessed according to ACRpedi criteria (Pediatric criteria of American College of Rheumatology).

Results and discussion. Use of tocilizumab has shown a quick positive effect in all patients. Fever was arrested after the first infusion in 96% patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, cutaneous syndrome was stopped in 12 weeks in 85% of patients, articular syndrome was arrested in 6 months.

In patients with a polyarticular form of JIA, 11 patients (30%) reached the stage of inactive disease at the end of 12 weeks of therapy with tocilizumab (according to the C. Wallace criteria, 2004), and 26 patients (72%) after 6 months.

It is necessary to point out that if there are factors of poor prognosis (duration of a disease more than 3 years, earlier formation of polyarthritis), the tocilizumab should be prescribed on earlier stages of JIA.

Conclusion. The initial positive response to therapy with tocilizumab was registered in 100% of patients. According to the results of seven years observation, 77 patients with a response of more than 50% according to pediatric criteria of the American College of Rheumatology continue the therapy. Steady improvement allowed to reduce the dose of glucocorticoids in all patients and to cancel it in 78%, to discontinue non-steroidal anti-inflammatory drugs in 64% of patients. At the time of completion of the study, 92% of patients had the status of an inactive disease. A lower response to therapy was observed in patients with a longer duration of the disease, at the time of initiation of therapy with tocilizumab.

The most frequent adverse events were neutropenia and infusion allergic reactions.

The causes of tocilizumab withdrawal were serious adverse events (n = 7).

Consequently, the treatment with tocilizumab has given the realistic opportunities for effective treatment of patients with JIA, including the perspective of a considerable reduction of risk of disability, withdrawal of glucocorticoid therapy and increasing the rate of remissions with complete cancellation of medications.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, treatment, risk factors.

For reference: Mukusheva ZC, Asylbekova MK. The use of tocilizumab in patients with juvenile idiopathic arthritis in Republic of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):115-120 (In Russ.)

Внедрение в практику детских ревматологов тоцилизумаба - препарата, блокирующего интерлейкин 6, стало важным достижением в терапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в Республике Казахстан. Терапия тоцилизумабом впервые применена в 2011 году, когда препарат был зарегистрирован в РК у пациентов с системным вариантом ЮИА. В 2014 года было одобрено еще одно показание: лечение пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА. Следует отметить, что тоцилизумаб был единственным биологическим препаратом, одобренным для терапии ЮИА в период с 2011-2014 годы.

Цель работы - выявить факторы, связанные с уровнем терапевтического ответа и безопасностью применения тоцилизумаба у детей с ЮИА.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - заболевание неизвестного происхождения с воспалением в одном или нескольких суставах, у детей до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении других возможных причин повреждения суставов – по данным Международной лиги ассоциаций ревматических заболеваний (ILAR) [1]. Это одно из наиболее распространенных педиатрических ревматических заболеваний, распространенность которого составляет 1:1000 [3,4]. ЮИА часто сохраняется и в более позднем возрасте, вызывая долгосрочную инвалидность [5, 6].

В Казахстане наблюдается тенденция к росту распространенности и заболеваемости ЮИА. Так, в 2016 году первичная заболеваемость ЮИА в Казахстане была 14,48 на 100 000 детского населения, что в сравнении с 2014 годом выше на 65,3%. Распространенность ЮИА в 2016 году также выше на 49,5 в сравнении с 2014 годом (рис. 1) [2] и составила 32,82 на 100 000 детского населения. По данным официальной статистики РК на 2016 год зарегистрировано 1739 детей с ЮИА, в том числе 1305 детей в возрасте до 14 лет и 434 – в возрасте 15-17 лет, из которых 51,3% девочки [2].

В соответствии с критериями ILAR ЮИА делится на семь подтипов: системный артрит (M08.2), олигоартрит (M08.4), РФ отрицательный полиартрит (M08.3), РФ положительный полиартрит (M08.8), энтезит-ассоциированные артриты (M08.1), псориатический артрит (M08.8) и недиф-

ференцированные артриты (M08.9), которые в соответствии с этиопатогенезом, клиническим течением по существу разные заболевания.

Структура ЮИА у пациентов, получавших лечение в отделении ревматологии в Корпоративном Фонде «University Medical Center» ННЦМД в 2016 году, представлена на рисунке 1 [12,13].

Рисунок 1 - Распределение пациентов по вариантам ЮИА

За последние 10 лет исследования показали, что от 40 до 60% пациентов, получавших длительно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисную терапию (метотрексат - МТХ, сульфасалазин - SSP), достигают ремиссии заболевания. Тем не менее, более 30% детей остаются с активным ЮИА, что приводит к серьезным осложнениям, таким как тяжелая инвалидность, нарушение физического развития, местные нарушения роста, остеопороз, синдром активации макрофагов, иридоциклит и нарушения зрения. В течение последнего десятилетия применение биологических агентов позволяет достичь ремиссии или неактивной фазы болезни, а также помогает значительно снизить инвалидизацию детей [7].

Цель работы. Выявить факторы, связанные с уровнем терапевтического ответа и безопасностью применения тоцилизумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое ретроспективное исследование с последовательным включением пациентов.

Критерии соответствия. В исследование включали пациентов с диагнозом: ЮИА, госпитализированных в от-

деление ревматологии Корпоративного фонда «University medical center», Национального научного центра материнства и детства и получавших в составе комплексной терапии тоцилизумаб. Диагноз ЮИА верифицирован в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [1].

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с января 2011 по март 2018 гг.

Терапия тоцилизумабом проводилась 117 пациентам, из них с системным вариантом наблюдались 81 пациент и 36 пациентов с полиартикулярной формой (рис. 2). Необходимо отметить, что 28 пациентов (24,6%) с системным артритом на монотерапии - это пациенты с ранней верификацией системного ЮИА [12, 13].

Рисунок 2 - Распределение пациентов на терапии тоцилизумабом по вариантам ЮИА

Системные проявления заболевания оценивали путем подсчета их общего числа у каждого больного. Учитывали наличие лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$, сыпи, лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии, серозитов, кардита, поражения легких. Показатели ACRpedi 30, 50, 70, 90 означают как минимум 30, 50, 70, 90% улучшения не менее 3 из 6 вышеуказанных критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя по сравнению с исходным значением. Для определения статуса «неактивное заболевание» и «ремиссия» использовали критерии, предложенные С. А. Wallace и соавт. [7].

В анамнезе применение генно-инженерных биологических препаратов отмечено у 15 (12,8%) пациентов: (инфликсимаб - 9, ритуксимаб - 6). Причиной отмены ранее назначенных генно-инженерных биологических препаратов стала первичная/вторичная неэффективность (100%).

До начала лечения тоцилизумабом все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды - 16 (20%), базисные болезнь-модифицирующие препараты - 37 (46,4%) человек. Из числа базисных болезнь-модифицирующих препаратов 35 (43,5%) больных получали метотрексат, 2 (2,9%) - лефлуномид (рис. 3).

Так же в исследовании изучали результаты применения тоцилизумаба у пациентов с активным полиартикулярным ЮИА (5 активных суставов), резистентных к предшествующей терапии метотрексатом

Рисунок 3 - Базисная болезнь-модифицирующая терапия пациентов с системным вариантом, получающих тоцилизумаб

или комбинацией метотрексата с другими базисными болезнь-модифицирующими противовоспалительными препаратами. Для оценки суставного статуса осуществляли подсчет числа активных суставов и числа суставов с ограничением функции. Общая оценка активности заболевания врачом проводилась по визуальной аналоговой 100-мм шкале (ВАШ). Рентгенологическую стадию и функциональный класс устанавливали в соответствии с критериями Штейнброекера [7].

Оценку эффективности терапии выполняли на основании педиатрических критериев улучшения Американской коллегии ревматологов, ACRpedi (American College of Rheumatology Pediatric Criteria) [4,10], которые включают в себя следующие показатели:

- число активных суставов;
- число суставов с ограничением функции;
- оценка активности заболевания врачом по ВАШ;
- оценка родителями общего состояния здоровья пациента по ВАШ;
- функциональная способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение тоцилизумаба продемонстрировало быстрый положительный эффект у всех больных.

У пациентов с системным ЮИА после первой инфузии тоцилизумаба лихорадка купировалась у 96%, кожный синдром прекратился через 12 недель у 85%, через 6 месяцев отмечалось купирование суставного синдрома. Тоцилизумаб применяли в виде внутривенных инфузий по 8 мг/кг (при весе 30 кг или менее) или 12 мг/кг (при весе <30 кг) каждые 2 недели в течение 12 недель, затем каждые 3 недели в течение 12 недель, затем при сохранении эффективности каждые 4 недели.

Также следует отметить, что у 8 пациентов с системным вариантом ЮИА, с сохраняющейся персистирующей активностью заболевания, на фоне терапии тоцилизумабом отмечались воспалительный характер крови, системные проявления и полиартрит.

Наряду с этим следует отметить высокую эффективность терапии по критериям ACRpredi через 6 мес 30/50/70/90% улучшения было зарегистрировано у 100/75/65/50% больных соответственно.

Также проанализированы данные 36 детей с полиартикулярным ЮИА. Тоцилизумаб у этих пациентов применяли в виде внутривенных инфузий по 10 мг/кг (при весе <30 кг), 8 мг/кг (при весе 30 кг и выше) каждые 4 недели. Все пациенты получали базисную терапию метотрексатом. Достаточное высокое количество пациентов с полиартикулярным вариантом объясняется большим количеством пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, а также региональными возможностями обеспечения биологическими препаратами из-за поздней регистрации других биологических препаратов (в частности, блокаторов фактора некроза опухоли- α). Стадии неактивного заболевания (по критериям C. Wallace, 2004) через 12 недель терапии тоцилизумабом достигли 11 (30%) пациентов, через 6 месяцев – 26 пациентов (72%).

Нежелательные явления

Неблагоприятные реакции в течение всего периода наблюдения были зарегистрированы у 18 (15%) пациентов. Из серьезных нежелательных явлений наблюдались аллергические реакции у 6 пациентов; лейкопения у 2 пациентов; синдром активации макрофагов – у 1 со смертельным исходом по месту жительства, пациентка получила единственную инфузию тоцилизумаба; токсический гепатит у 4; инфекции

у 4, у 1 из них ветряная оспа; у 1 злокачественное новообразование мозга (рис. 4).

ВЫВОДЫ

У всех пациентов с системной и полиартикулярной формами ЮИА на терапии тоцилизумабом был получен положительный результат. В связи с достижением клинической ремиссии снято с терапии 23 (28%) пациента с системным вариантом ЮИА, в дальнейшем у 4 из них развился рецидив заболевания с возвратом к терапии [12, 13].

Наш опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ЮИА продемонстрировал высокую эффективность с приемлемым профилем безопасности при условии тщательного мониторингирования состояния пациентов и коррекции сопутствующей терапии.

Кроме того, тоцилизумаб на данный момент является единственным биологическим препаратом при полиартикулярном ЮИА у пациентов с туберкулезной инфицированностью [8, 9, 11].

Учитывая предшествующий и последующий опыт применения других генно-инженерных биологических препаратов у больных ЮИА, при назначении терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание длительность заболевания, быстрое формирование полиартрита с маркерами неблагоприятного прогноза.

Таким образом, лечение тоцилизумабом открыло реальные возможности эффективной лечебной помощи пациентам с ЮИА, включая перспективу существенного снижения риска

инвалидизации, отмену в терапии глюкокортикоидов, увеличение случаев ремиссии с полной отменой медикаментов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке «РОИ Казахстан».

Рисунок 4 - Исходы терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // JRheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P. 390–392
- 2 Annual report N.12 Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical

REFERENCES

- 1 Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. JRheumatol. 2004;31:390–2
- 2 Annual report N.12 Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical

organization and the contingent of patients under dispensary supervision, data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan 2016. [in Russian].

3 Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence // *ClinExpRheumatol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 367–374

4 Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. 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 & Research.* – 2011. – Vol. 63. – P. 465–482

5 Selvaag A.M., Flato B., Dale K., Lien G., Vinje O., Smerdel-Ramoya A. et al. Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3-year prospective study // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1382–1391

6 Packham J.C., Hall M.A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome // *Rheumatology (Oxford).* – 2002. – Vol. 41. – P. 1428–1435

7 Raveli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369(9563). – P. 767–778

8 Herlins T. Tocilizumab: the evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Core Evidence.* – 2009. – No. 4. – P. 181–189

9 December 2011 NICE technology appraisal guidance 238 guidance.nice.org.uk/ta238. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.

10 Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology.

11 Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications // *Arthritis&Rheumatism.* – 2013. – Vol. 65(10). – P. 2499–2512

12 Report form N. 14 "Information on the activities of the hospital", for 2008-2016 years, data of the statistics department of the CF "UMC" NNCMD. [in Russian].

13 Report form N. 30 "Information on the establishment of health care", for 2008-2016, data of the Statistics Department of the "UMC" CFMC.

organization and the contingent of patients under dispensary supervision, data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan 2016. [in Russian].

3 Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *ClinExpRheumatol.* 1999;17:367–74

4 Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, 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 & Research.* 2011;63:465–82

5 Selvaag AM, Flato B, Dale K, Lien G, Vinje O, Smerdel-Ramoya A, et al. Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3-year prospective study. *J Rheumatol.* 2006;33:1382–91

6 Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1428–35

7 Raveli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369(9563):767–78

8 Herlins T. Tocilizumab: the evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Core Evidence.* 2009;4:181–9

9 December 2011 NICE technology appraisal guidance 238 guidance.nice.org.uk/ta238. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.

10 Sarah Ringold, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology.

11 Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis&Rheumatism.* 2013;65(10):2499–512

12 Report form N. 14 "Information on the activities of the hospital", for 2008-2016 years, data of the statistics department of the CF "UMC" NNCMD. [in Russian].

13 Report form N. 30 "Information on the establishment of health care", for 2008-2016, data of the Statistics Department of the "UMC" CFMC.