

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-118-128

УДК 616.72-002-053.6

ББК 57.334.181.2

Н.В. ЖУРАВЛЕВА, А.В. АКСЕНОВА, С.П. ЯКУПОВА, Т.Л. СМИРНОВА,  
Т.В. ПРОКОПЬЕВА, А.В. АРХИПОВА, Е.А. ГУРЬЯНОВА**ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА  
С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНГИБИТОРАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1  
(клинический случай)**

**Ключевые слова:** системный ювенильный идиопатический артрит, ингибиторы IL-1, ингибиторы IL-6, канакинумаб.

**Цель данного исследования** – оценка эффективности лечения ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями ингибиторами интерлейкина-1 (IL-1).

**Материал и методы.** Был проведен проспективный анализ течения системного ювенильного идиопатического артрита у пациентки 15-летнего возраста, ей проведены обследования с применением лабораторных и инструментальных методов до назначения и после терапии ингибитором интерлейкина-1 (IL-1) канакинумабом. Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализы крови, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, антинуклеарных антител, титра антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титра антистрептолизина-О. Пациентке проведены ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование плевральных полостей, органов брюшной полости, почек, коленных суставов, рентгенография органов грудной полости и рентгенография кисти, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей.

**Результаты.** При обследовании у пациентки выявлены: синовит коленных суставов, двусторонний плеврит и перикардит, положительные маркеры воспалительного процесса, характерные для ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями. У больной обнаружены лейкоцитоз до  $20,3 \times 10^9/\text{л}$  с палочкоядерным сдвигом до 18%, повышение скорости оседания эритроцитов 55 мм/ч, повышение С-реактивного белка до 288 мг/л, лактатдегидрогеназы до 500 Ед/л, в анализах мочи выявлены умеренная гематурия и протеинурия. При рентгенологическом исследовании выявлены структурные изменения в коленных и межфаланговых суставах. Мы наблюдали эффективность терапии канакинумабом. На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмечалась положительная динамика: лейкоциты  $5,1 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 6 мм/ч, СРБ 12 мг/л, купирование симптомов заболевания.

**Выводы.** На фоне терапии канакинумабом у пациентки отмечена положительная клиническая и лабораторная динамика заболевания. Исследование продемонстрировало эффективность ингибиторов интерлейкина-1 (IL-1) – канакинумаба в достижении ремиссии заболевания.

**Актуальность.** Системный ювенильный идиопатический артрит (с-ЮИА) – это артрит неизвестной этиологии, который начинается у пациентов в возрасте до 18 лет и сохраняется не менее 6 недель [3, 4]. Данное заболевание является сложным по патогенезу и течению, имеет неблагоприятный прогноз из всех вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Системный ЮИА составляет 10–20% пациентов при ЮИА. Заболевание развивается независимо от пола, мальчики страдают так же часто, как и девочки. Течение заболевания может быть непредсказуемым, варьируя от монофазного течения заболевания до хронических рецидивирующих периодов тяжелого полиартрита, сопровождающихся критическими внесуставными симптомами и осложнениями, высокой летальностью [5, 6].

Болезнь Стилла у взрослых – редкое аутовоспалительное заболевание, напоминает системный ювенильный идиопатический артрит. Системные клинические особенности болезни Стилла и системного ЮИА предполагают, что оба клинических фенотипа представляют один и тот же континуум заболеваний с разным возрастом начала [1].

Воспаление при системном ЮИА опосредуется семейством цитокинов – интерлейкинов, в частности существенную роль играет интерлейкин-1 (IL-1). Известно, что интерлейкины, продуцируемые лейкоцитами, являются частью иммунной системы и обеспечивают врожденный иммунный ответ. Нейтрализация IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$  вызывает быструю и устойчивую блокаду воспаления. Другими цитокинами, участвующими в патогенезе с-ЮИА, являются IL-6, IL-18 [6].

Уровни IL-6 в сыворотке повышаются во время активности заболевания и коррелируют с тяжестью поражения суставов и тромбоцитозом, что указывает на его роль в патогенезе системного ЮИА.

Исследования показали, что IL-18 может использоваться в качестве диагностического биомаркера, отличающего системный ЮИА от других заболеваний, протекающих с лихорадкой [7, 8].

Следовательно, механизмы, связанные с врожденной иммунной системой, особенно управляемые интерлейкинами IL-1, IL-6 и IL-18, играют ключевую роль в патогенетических механизмах системного ЮИА. В связи с выраженной активацией отдельных звеньев врожденной иммунной системы системный ЮИА рассматривается как полигенный аутовоспалительный синдром.

При проведении иммунологических исследований установлено, что у больных с системным ЮИА антитела не обнаруживаются.

Системные признаки заболевания могут предшествовать развитию артрита на недели, месяцы или даже годы. Клиническая картина системного ЮИА может имитировать инфекционные или злокачественные заболевания, поэтому мультидисциплинарный подход в диагностике является обязательным [9].

Значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, низкий уровень гемоглобина и низкий уровень альбумина являются типичными для системного ЮИА [10]; перечисленных изменений лабораторных показателей не отмечается при других подтипах ЮИА.

Согласно критериям Международной лиги ассоциации ревматологов (ILAR), диагноз системного ЮИА требует наличия артрита в одном или нескольких суставах с документально подтвержденной лихорадкой продолжительностью не менее 2 недель и сопровождается одним или несколькими из следующих признаков: эритематозной сыпью, увеличением лимфатических узлов, гепатомегалией и/или спленомегалией, серозитом [11–15].

Регулярная оценка активности воспалительного процесса у пациентов с системным ЮИА важна для мониторинга течения заболевания и оценки ответа на проводимую терапию [16].

Современное лечение ЮИА с системными проявлениями основывается на подходе «лечение до цели», что предполагает достижение полной клинической и лабораторной ремиссии заболевания, а в случаях, когда это невозможно, лечение направлено на достижение минимальной активности заболевания [17].

Системный ЮИА отличается от других типов ювенильных идиопатических артритов, поэтому неудивительно, что терапевтический подход, используемый при других формах ЮИА, к нему неприменим.

После верификации диагноза в лечении назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), модифицирующие противоревматические препараты (DMARD) и/или глюкокортикостероиды (ГКС).

НПВП блокируют выработку простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие. Системное введение высоких доз ГКС обеспечивает хороший

краткосрочный эффект у пациентов при системном ЮИА, но не влияет на долгосрочный исход заболевания.

Хотя ГКС по-прежнему занимают основное положение среди противовоспалительных препаратов с быстрым разрешением воспаления, долгосрочные побочные эффекты, включая остеопороз, подавление роста, иммуносупрессию и метаболические нарушения, ограничивают их длительное применение.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) произвели революцию в лечении пациентов при ЮИА с системным началом, улучшив исходы при одновременном лечении [18, 19]. В случае тяжелого течения заболевания рекомендуется раннее назначение ГИБП, в частности анти-IL-1 терапии.

На основании результатов исследований было доказано, что в патогенезе системного ЮИА в начале заболевания происходит активация врожденного иммунного ответа. По-видимому, существует «окно возможностей» для назначения анти-IL-1 терапии на ранних стадиях течения заболевания [20, 21]. Если окно возможностей упущено, то при прогрессировании заболевания доминируют адаптивный иммунитет и цитокин IL-17A, который формирует иную клиническую картину.

В настоящее время ингибиторы IL-1 (анакинра, канакинумаб) и ингибитор IL-6 (тоцилизумаб) одобрены в России для лечения системного идиопатического ювенильного артрита [2].

Анакинра представляет собой рекомбинантную форму антагониста рецептора IL-1 (IL1-RA), который физиологически экспрессируется у людей. Механизм действия включает предотвращение связывания IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  с рецептором IL-1. Таким образом, анакинра служит конкурентным антагонистом цитокина IL-1 и блокирует его провоспалительные функции.

Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело человека, связывает и нейтрализует интерлейкин-1 бета, который играет ключевую роль в воспалительном процессе sJIA.

Фармакологический эффект зависит от блокады взаимодействия между IL-1 $\beta$  и рецептором IL-1. Таким образом, канакинумаб предотвращает активацию последующих воспалительных реакций [22].

В проведенных исследованиях было показано, что лечение канакинумабом у пациентов при системном ЮИА приводит к быстрому снижению экспрессии генов, связанных с воспалением, и снижению уровня воспалительных цитокинов IL-6, IL-1 [23].

При длительном применении ингибиторов IL-1 не наблюдается выраженных долгосрочных побочных эффектов. Если у некоторых пациентов все еще невозможно полностью избежать назначения ГКС, то раннее включение в схему лечения ингибиторов IL-1 позволяет значительно снизить кумулятивную дозу ГКС у большинства пациентов [24]. Это особенно важно у детей из-за влияния терапии ГКС на рост и развитие ребенка.

**Цель исследования** – оценить эффективность терапии канакинумабом у пациента с ювенильным идиопатическим артритом с системными проявлениями.

#### **Описание клинического случая**

Пациентка, 15 лет, госпитализирована в августе 2019 г. в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на повышение температуры выше 38–39,0°C, с ознобами до нескольких раз в сутки, на боли за грудиной, усиливающиеся при глубоком дыхании, перемене положения тела, одышку в горизонтальном положении, а также появление высыпаний на коже, которые появляются на высоте лихорадки, слабость, боли в мышцах, боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) 5 баллов, утреннюю скованность в них в течение всего дня.

Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Вакцинирована согласно национальному календарю прививок до настоящего заболевания.

Пациентка заболела остро в начале августа 2019 г., когда появились слизистые выделения из носа, боли в горле и повысилась температура тела до 39°C, она лечилась амбулаторно у педиатра с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Принимала анвимакс в течение 2 дней, после чего температура тела нормализовалась. Однако через 3 дня температура тела вновь повысилась до 40°C, на фоне приема жаропонижающих препаратов эффекта не было. В связи с ухудшением в состоянии по «неотложной помощи» доставлена в инфекционное отделение городской больницы.

При осмотре состояние тяжелое. Температура тела 38,5°C. Рост 157 см, масса 51 кг ИМТ 20,69 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре были увеличены задние шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, размером 1,0×1,0 см подвижные, при пальпации безболезненные. В зеве патологии нет, полость рта санирована. На коже конечностей и туловища розового цвета полиморфная пятнисто-папулезная сыпь. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 21 в минуту. Сатурация кислорода – 95%. При аускультации сердца ритм правильный, тоны приглушены, ЧСС – 125 уд./мин, АД – 100/70 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, увеличение печени (+2 см). Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Умеренная дефигурация в коленных суставах, движения в полном объеме, пальпация суставов болезненна.

В отделении у пациентки сохранялось повышение температуры до 38,0–39,5°C с незначительным эффектом от приема НПВП, боли в коленных суставах (по ВАШ 5 баллов). На пике температуры на кожных покровах туловища и конечностей появлялись обильные папулезные высыпания. Лабораторные исследования выявили лейкоцитоз до 20,3×10<sup>9</sup>/л с палочкоядерным сдвигом до 18%, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) 55 мм/ч, СРБ 171 г/л. В лабораторных анализах ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела были отрицательными.

В анализах мочи выявлена умеренная гематурия (эритроциты 30–45 в поле зрения), протеинурия 0,33 г/л. На рентгенограмме органов грудной полости легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней, корни структурные, границы сердца не расширены.

Эхокардиография (ЭхоКГ) и ультразвуковое исследование плевральных полостей выявили наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда и в обеих плевральных полостях. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и почек обнаружено увеличение размеров печени и селезенки.

На фоне назначенной инфузионной и антибактериальной терапии (цефтриаксон), приема НПВП (найз) сохранялись повышение температуры тела до 40°C, слабость.

С подозрением на дебют системных заболеваний соединительной ткани на 7-й день пребывания в стационаре пациентка переведена в ревматологическое отделение детской больницы для верификации диагноза. Была продолжена антибактериальная терапия (кларитромицин, ванкомицин), НПВП (мелоксикам), спиронолактон, гепарин.

С целью диагностического поиска проведено повторное ЭхоКГ и подтверждены признаки перикардита (расхождение листков перикарда в области верхушки – 20 мм, за левым желудочком (ЛЖ) – 14,4 мм, перед правым желудочком – 8,5 мм, за правым предсердием – 12 мм). По результатам компьютерной томографии органов грудной полости выявлен двусторонний плеврит. На электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм с ЧСС 150 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, подъем сегмента ST выше изолинии в I отведении на 2 мм.

В биохимических анализах крови обнаружено повышение СРБ до 288 мг/л, ЛДГ до 500 Ед/л; тест на прокальцитонин отрицательный (4,5 нг/мл), креатинин 75 мкмоль/л, ферритин 280 нг/мл, снижение уровня гемоглобина до 95 г/л. Антинуклеарные антитела на системные воспалительные заболевания соединительной ткани и HLA-B27, титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титр антистрептолизина-О (АСЛО) были отрицательными. При ультразвуковом исследовании коленных суставов обнаружены признаки двустороннего синовита. При осмотрах ЛОР-врачом и стоматологом патологии не найдено.

Таким образом, полученные результаты исследований позволили исключить сепсис, острую ревматическую лихорадку и системные заболевания соединительной ткани.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялись лихорадка, боли в суставах (по ВАШ 5-6 баллов), высыпания на кожных покровах; кроме того, возникали преходящие боли в животе. Поэтому было решено исключить лимфопролиферативные заболевания. Выполнена пункция костного мозга, по данным миелограммы патологии не обнаружено. Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и боррелиоз Лайма также были исключены. По результатам компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) документированы признаки увеличения размеров печени и селезенки.

С учетом лихорадки выше 38–39,0°C с ознобами до нескольких раз в сутки, одышки, а также преходящей эритематозной сыпи, слабости, болей в мышцах, лимфаденопатии, артрита, гепатоспленомегалии, плеврита, перикардита, повышения уровня СРБ, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемии, изолированного мочевого синдрома нами диагностирован ювенильный идиопатический артрит с системными проявлениями.

Пациентке проведена пульс-терапии метипредом 1000 мг № 3 ежедневно с последующим переходом на прием ГКС в таблетках из расчета 1 мг/кг массы тела; назначена базисная терапия метотрексатом 15 мг в неделю.

Однако данная терапия не контролировала лихорадку, сохранялись эритематозная сыпь на туловище и конечностях, боли в коленных суставах (ВАШ до 5 баллов). В анализах крови сохранялись лейкоцитоз до  $18,7 \times 10^9$ /л, повышение уровня тромбоцитов до  $660 \times 10^9$ /л, повышение уровня СРБ (110 мг/л), уровень ферритина 373 нг/мл, анемия (Hb 91 г/л); по ЭхоКГ сохранялись выпот в полости верхушки 8 мм, выпот за левым желудочком 7,1 мм, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.).

Из-за отсутствия клинического эффекта увеличена доза ГКС до 1,5 мг/кг/день. Тем не менее и после этого состояние не улучшалось. С учетом тяжелого течения заболевания было принято решение о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) с целью купирования системных проявлений ЮИА согласно клиническим рекомендациям.

С родителями пациентки проведена беседа с необходимостью назначения биологической терапии по жизненным показаниям, от них получено письменное информированное добровольное согласие.

Инициирована терапия ГИБП ингибитором ИЛ-1 $\beta$  канакинумабом в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели в условиях реанимационного отделения, продолжена терапия метотрексатом, преднизолоном, внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 4 мг/кг внутривенно капельно. На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмечалась положительная лабораторная динамика: гемоглобин 115 г/л, тромбоциты  $271 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $9,5 \times 10^9$ /л, СРБ 12 мг/л, ферритин 362 нг/мл, фибриноген 4,2 г/л, билирубин

18 мкмоль/л АСТ 17 Ед/л АЛТ 16,3 Ед/л. Это свидетельствовало об эффективности проводимой терапии.

На фоне терапии канакинумабом, метотрексатом и глюкокортикоидами в течение следующих 7 месяцев наступил регресс симптомов с-ЮИА. Метилпреднизолон был отменен через 1 год.

В настоящее время пациентка продолжает наблюдение и лечение у ревматолога, с 2020 г. у нее нет клинических и лабораторных признаков активности заболевания. Продолжается терапия канакинумабом в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели, метотрексатом 15 мг в неделю. На фоне терапии ГИБП пациентка проходит обследование у фтизиатра для исключения патологии легких.

Результаты анализов от апреля 2022 г. в пределах референсных значений: ОАК – Нв 141 г/л, лейкоциты  $5,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $250 \times 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/ч; изменений в ОАМ не выявлено.

Биохимические анализы – креатинин 88 мкмоль/л, белок общий 74 г/л, кальций 2,53 ммоль/л, СРБ 3,7 мг/л, АСТ 19 Ед/л АЛТ 17 Ед/л, фибриноген 3,77 г/л, протромбиновое время 10,4 с, протромбиновый индекс 109%, белок общий 74 г/л, альбумин 62,8 г/л,  $\alpha$ -2-глобулин 8,3 г/л, гамма-глобулин 16,1%. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 61 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

На рентгенографии кисти: истончение кортикального слоя, замыкательных пластинок суставных поверхностей фаланг пальцев, незначительное сужение суставных щелей межфаланговых суставов.

Пациентке рекомендовано избегать инсоляций, психоэмоциональных нагрузок. Указано на необходимость употреблять продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники, она студентка вуза. Прогноз у неё благоприятный.

Все пациенты с системной формой ЮИА должны быть своевременно поданы в Федеральный регистр орфанных заболеваний (Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403). Заболевание, начавшись в детском возрасте, продолжается всю жизнь.

Взрослые больные с ювенильными артритами нуждаются в продолжении терапии ГИБП.

Проблемы преимущества генно-инженерной биологической терапии при ювенильных артритах у взрослых в Российской Федерации:

- необоснованное мнение «взрослых» ревматологов об «избыточности» терапии у детей с ЮИА;
- необоснованная отмена ГИБП на фоне ремиссии заболевания;
- снижение комплаентности «взрослых детей»;
- ухудшение доступности льготного лекарственного обеспечения из-за отмены статуса инвалидности.

Дети и подростки с ювенильными артритами нуждаются в особой переходной форме медицинской помощи («Transitional care»).

Данный клинический случай системного ювенильного идиопатического артрита интересен по ряду показателей. В дебюте заболевания высокая температура была первым и основным симптомом болезни. Через несколько дней манифестировали внесуставные симптомы заболевания, что полностью соответствует диагностическим критериям ЮИА с системными проявлениями [25].



Системный ЮИА является диагнозом исключения и требует исключения других заболеваний с аналогичными симптомами. Отсутствие доказательств предшествующей стрептококковой инфекции группы А позволило исключить диагноз острой ревматической лихорадки.

Очень важно было исключить злокачественное новообразование до начала лечения кортикостероидами, чтобы избежать ошибок и тяжелых осложнений. Проведено большое количество дополнительных лабораторных исследований, результаты которых позволили исключить новообразование, сепсис и системные заболевания соединительной ткани.

Несмотря на проводимое лечение, у пациентки сохранялись лихорадка и боли в суставах, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия (по МРТ ОБП), высыпания на кожных покровах, возникали преходящие боли в животе. Поэтому было принято решение исключить лимфопролиферативные заболевания. Результаты стеральной пункции патологии не выявили.

В связи с отсутствием эффекта на базисной терапии метотрексатом и на фоне приема ГКС принято решение о назначении ГИБП – канакинумаба.

Ответ на лечение канакинумабом был устойчивым и сопровождался отрицательной глюкокортикоидов [26–28]. До настоящего времени у пациентки не наблюдалось клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Результаты этого клинического случая продемонстрировали достижение и сохранение клинической ремиссии у пациентки при ЮИА с системными проявлениями в режиме базисной терапии метотрексатом и канакинумабом в течение двух лет. Данных о неблагоприятных явлениях при применении канакинумаба у пациентки не наблюдалось.

**Выводы.** За последнее десятилетие лечение с-ЮИА значительно улучшилось с появлением новых таргетных препаратов: блокаторов цитокинов, при этом ведущее место занимают анти-IL-1 агенты.

Долгосрочный исход заболевания у пациентов с с-ЮИА улучшился благодаря включению этих препаратов в лечение. Подход «лечение до цели» стал достижимым результатом. Раннее введение анти-IL-1 терапии в то время, когда преобладали системные признаки, в так называемом «окне возможностей», вызвало быструю и устойчивую блокаду воспаления и значительно изменило течение заболевания и его долгосрочный исход.

Таким образом, создание определенного уровня устойчивого ингибирования пути IL-1 на фоне терапии канакинумабом явилось важным условием для поддержания и сохранения клинической ремиссии у пациентки с системным ЮИА.

ГИБП представляют собой значительный шаг вперед в лечении с-ЮИА с очевидной эффективностью в контроле заболевания. Выбор лечения должен быть сделан в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению, в то время как врач всегда должен принимать окончательное решение с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Презентация этого клинического случая и его обсуждение могут быть полезны для понимания причины заболевания, диагностики при системном ЮИА и улучшения результатов лечения.

### Литература

1. Петрова Е.С., Журавлева Н.В., Архипова А.В. Болезнь Стилла у взрослых: трудности диагностики (Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов. VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Нестеровские чтения») // Клиницист. 2021. № 15(1-4). С. 87–88.
2. Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации РФ 2021 [Электронный ресурс]. URL: [http://disuria.ru/\\_id/11/1107\\_kr21M08p2MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf).

3. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 14, pp. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
4. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
5. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
6. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
7. Świdrowska-Jaros J., Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2018, vol. 43, no. 3, pp. 325–330. DOI: 10.5114/cej.2018.80052.
8. Giancane G., Minoia F., Davi S., Bracciolini G. et al. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmacol.*, 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
9. Zhuravleva N., Smirnova T., Sharapova O., Gerasimova L. et al. Rheumatic masks of oncological diseases in children. *The EULAR J.*, 2022, no. 81, p. 1728.
10. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.*, 2016, vol. 46, no. 9, pp. 2068–2077. DOI: 10.1002/eji.201546092.
11. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2016, vol. 15, no. 9, pp. 931–934. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.004.
12. Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 1412–1415. DOI: 10.1002/acr.23482.
13. Lee P.Y., Schuler G.S., Canna S.W., Huang Y. et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 2, pp. 225–231. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216030.
14. De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., Marseglia G.L. et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2017, vol. 16, no. 12, pp. 1230–1236. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.007.
15. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
16. Minoia F., Consolaro A., Ravelli A. Filling the gap: Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2018, vol. 45, no. 1, pp. 3–5. DOI: 10.3899/jrheum.170703.
17. Blazina Š., Markelj G., Avramović M.Z., Toplak N. et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Paediatr. Drugs*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 397–412. DOI: 10.1007/s40272-016-0186-0.
18. Grevich S., Sheno S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc. Health Med. Ther.*, 2017, no. 8, pp. 125–135. DOI: 10.2147/AHMT.S109495.
19. Vanoni F., Minoia F., Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur. J. Pediatr.*, 2017, vol. 176, no. 9, pp. 1147–1153. DOI: 10.1007/s00431-017-2960-6.
20. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J., Holzinger D. et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.
21. Kessel C., Lippitz K., Weinhage T., Hinze C. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by  $\gamma\delta$  T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2017, vol. 69, no. 7, pp. 1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.
22. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 77, no. 12, pp. 1710–1719. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.
23. Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N., Brunner H.I. et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.
24. Canny S., Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Res.*, 2017, no. 6, p. 971. DOI: 10.12688/f1000research.11327.1.



25. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.

26. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., Cron R.Q. et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.

27. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.

28. Hoy S.M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 133–142. DOI: 10.1007/s40259-015-0123-8.

---

**ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

**АКСЕНОВА АНГЕЛИНА ВАСИЛЬЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (aksyonovaav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

**ЯКУПОВА СВЕТАНА ПЕТРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; главный внештатный ревматолог, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Россия, Казань (yakupovaSP@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-4839>).

**СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

**ПРОКОПЬЕВА ТАИСИЯ ВЛАДИМИРОВНА** – заведующая ревматологическим отделением, Республиканская клиническая больница; главный внештатный ревматолог, Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (rkb@med.cap.ru).

**АРХИПОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА** – врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (nasty\_arh83@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

**ГУРЬЯНОВА ЕВГЕНИЯ АРКАДЬЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

---

Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Angelina V. AKSIONOVA, Svetlana P. YAKUPOVA, Tatiana L. SMIRNOVA, Taisiya V. PROKOPYEVA, Anastasia V. ARKHIPOVA, Evgenya A. GURYANOVA

#### TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH SYSTEMIC MANIFESTATIONS WITH INTERLEUKIN-1 (Clinical Case)

**Key words:** systemic juvenile idiopathic arthritis, IL-1 inhibitors, IL-6 inhibitors, canakinumab.

**The purpose of this study** is to evaluate the effectiveness of the treatment of juvenile idiopathic arthritis with systemic manifestations with interleukin-1 (IL-1) inhibitors.

**Material and methods.** A prospective analysis of the course of systemic juvenile idiopathic arthritis was performed in a 15-year-old patient; she was examined using laboratory and instrumental methods before and after therapy with the interleukin-1 (IL-1) inhibitor canakinumab. Laboratory examination included general and biochemical blood tests, determination of rheumatoid factor, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, procalcitonin, antinuclear antibodies, anti-citrullinated peptide (ACCP) antibody titer, antistreptolysin-O titer. The patient underwent ECG, echocardiography (EchoCG), ultrasound examination of the pleural cavities, abdominal organs, kidneys, knee joints, radiography of the chest cavity organs and radiography of the hand, computed tomography of the chest and abdominal cavities.

**Results.** Examination of the patient revealed: synovitis of the knee joints, bilateral pleurisy and pericarditis, positive markers of the inflammatory process, characteristic of juvenile idiopathic arthritis with systemic manifestations. The patient was diagnosed with leukocytosis up

to  $20.3 \times 10^9/l$  with a stab shift of leukocytes up to 18%, an increase in the erythrocyte sedimentation rate of 55 mm/h, an increase in C-reactive protein up to 288 mg/l, lactate dehydrogenase up to 500 units/l, in the analyzes urine revealed moderate hematuria and proteinuria. X-ray examination revealed structural changes in the knee and interphalangeal joints. We observed the effectiveness of canakinumab therapy. During therapy with canakinumab, after the second injection, positive dynamics was noted: leukocytes  $5.1 \times 10^9/l$ , ESR 6 mm/h, CRP 12 mg/l, relief of symptoms of the disease.

**Conclusions.** During therapy with canakinumab, the patient showed positive clinical and laboratory dynamics of the disease. The study demonstrated the effectiveness of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, canakinumab, in achieving remission of the disease.

#### References

1. Petrova E.S., Zhuravleva N.V., Arkhipova A.V. *Bolezn' Stilla u vzroslykh: trudnosti diagnostiki*. [Still's disease in adults: diagnostic difficulties]. *Klinitsist*, 2021, no. 15(1-4), pp. 87–88.
2. *Yuvenil'nyi artrit s sistemnym nachalom: klinicheskie rekomendatsii* [Juvenile arthritis with systemic onset: Clinical guidelines]. Available at: [http://disuria.ru/\\_id/11/1107\\_kr21M08p2MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf).
3. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 14, pp. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
4. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.06.017.
5. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
6. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
7. Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2018. vol. 43, no. 3, pp. 325–330. DOI: 10.5114/ceji.2018.80052.
8. Giancane G., Minoia F., Davi S., Bracciolini G. et al. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmacol.*, 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
9. Zhuravleva N., Smirnova T., Sharapova O., Gerasimova L. et al. Rheumatic masks of oncological diseases in children. *The EULAR J.*, 2022, no. 81, p. 1728.
10. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.*, 2016, vol. 46, no. 9, pp. 2068–2077. DOI: 10.1002/eji.201546092.
11. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2016, vol. 15, no. 9, pp. 931–934. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.004.
12. Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 1412–1415. DOI: 10.1002/acr.23482.
13. Lee P.Y., Schulert G.S., Canna S.W., Huang Y. et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 2, pp. 225–231. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216030.
14. De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., Marseglia G.L. et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2017, vol. 16, no. 12, pp. 1230–1236. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.007.
15. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
16. Minoia F., Consolaro A., Ravelli A. Filling the gap: Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2018, vol. 45, no. 1, pp. 3–5. DOI: 10.3899/jrheum.170703.
17. Blazina Š., Markelj G., Avramović M.Z., Toplak N. et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Pediatr. Drugs*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 397–412. DOI: 10.1007/s40272-016-0186-0.
18. Greivich S., Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc. Health Med. Ther.*, 2017, no. 8, pp. 125–135. DOI: 10.2147/AHMT.S109495.
19. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur. J. Pediatr.*, 2017, vol. 176, no. 9, pp. 1147–1153. DOI: 10.1007/s00431-017-2960-6.

20. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J., Holzinger D. et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.

21. Kessel C., Lippitz K., Weinlage T., Hinze C. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by  $\gamma\delta$  T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2017, vol. 69, no. 7, pp. 1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.

22. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 77, no. 12, pp. 1710–1719. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.

23. Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N., Brunner H.I. et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.

24. Canny S., Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Res.*, 2017, no. 6, p. 971. DOI: 10.12688/f1000research.11327.1.

25. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.

26. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., Cron R.Q. et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.

27. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.

28. Hoy S.M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 133–142. DOI: 10.1007/s40259-015-0123-8.

---

**NADEZHDA V. ZHURAVLEVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

**ANGELINA V. AKSIONOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (akسیونova-av@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

**SVETLANA P. YAKUPOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Freelance Rheumatologist, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan (yakupovaSP@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-4839>).

**TATIANA L. SMIRNOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tismr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

**TAISIYA V. PROKOPEYEVA** – Chief, Department of Rheumatology, Republican Clinical Hospital; Chief Freelance Rheumatologist, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Cheboksary (rkb@med.cap.ru).

**ANASTASIA V. ARKHIPOVA** – Rheumatologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (nastya\_arh83@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

**EVGENYA A. GURYANOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

---

**Формат цитирования:** Журявлева Н.В., Аксенова А.В., Якупова С.П., Смирнова Т.Л., Прокопеева Т.В., Архипова А.В., Гурьянова Е.А. Лечение ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями ингибиторами интерлейкина-1 (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 118–128. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/14>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-118-128.