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 идиопати- ческого 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 про- ведены 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, определе- ние ревматоидного фактора, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, прокальци- тонина, антинуклеарных антител, титра антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титра антистрептолизина-О. Пациентке проведены ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование плевральных полостей, органов брюшной поло- сти, почек, коленных суставов, рентгенография органов грудной полости и рентгено- графия кисти, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей.*

***Результаты.*** *При обследовании у пациентки выявлены: синовит коленных суста- вов, двусторонний плеврит и перикардит, положительные маркеры воспалитель- ного процесса, характерные для ювенильного идиопатического артрита с систем- ными проявлениями. У больной обнаружены лейкоцитоз до 20,3×109/л с палочкоядер- ным сдвигом до 18%, повышение скорости оседания эритроцитов 55 мм/ч, повыше- ние С-реактивного белка до 288 мг/л, лактатдегидрогеназы до 500 Ед/л, в анализах мочи выявлены умеренная гематурия и протеинурия. При рентгенологическом ис- следовании выявлены структурные изменения в коленных и межфаланговых суста- вах. Мы наблюдали эффективность терапии канакинумабом. На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмечалась положительная динамика: лей- коциты 5,1×109/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 продемонстриро- вало эффективность ингибиторов интерлейкина-1 (IL-1) – канакинумаба в достиже- нии 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 вари- антов ювенильного идиопатического артрита.

Системный ЮИА составляет 10−20% пациентов при ЮИА. Заболевание раз- вивается независимо от пола, мальчики страдают так же часто, как и девочки. Те- чение заболевания может быть непредсказуемым, варьируя от монофазного те- чения заболевания до хронических рецидивирующих периодов тяжелого полиарт- рита, сопровождающихся критическими внесуставными симптомами и осложне- ниями, высокой летальностью [5, 6].

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

Воспаление при системном ЮИА опосредуется семейством цитокинов – ин- терлейкинов, в частности существенную роль играет интерлейкин-1 (IL-1). Из- вестно, что интерлейкины, продуцируемые лейкоцитами, являются частью им- мунной системы и обеспечивают врожденный иммунный ответ. Нейтрализация IL-1β и IL-1α вызывает быструю и устойчивую блокаду воспаления. Другими ци- токинами, 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 указы- вает на его роль в патогенезе системного ЮИА.

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

Следовательно, механизмы, связанные с врожденной иммунной систе- мой, особенно управляемые интерлейкинами IL-1, IL-6 и IL-18, играют ключе- вую роль в патогенетических механизмах системного ЮИА. В связи с выражен- ной 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 мульти- дисциплинарный подход в диагностике является обязательным [9].

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

Согласно критериям Международной лиги ассоциации ревматологов (ILAR), диагноз системного ЮИА требует наличия артрита в одном или не- скольких суставах с документально подтвержденной лихорадкой продолжи- тельностью не менее 2 недель и сопровождается одним или несколькими из следующих признаков: эритематозной сыпью, увеличением лимфатических уз- лов, 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, ле- чение 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 верификация диагноза в лечении назначают нестероидные проти- вовоспалительные препараты (НПВП), модифицирующие противоревматиче- ские препараты (DMARD) и/или глюкокортикостероиды (ГКС).

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

краткосрочный эффект у пациентов при системном ЮИА, но не влияет на дол- госрочный исход заболевания.

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

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

На основании результатов исследований было доказано, что в патогенезе си- стемного ЮИА в начале заболевания происходит активация врожденного иммун- ного ответа. По-видимому, существует «окно возможностей» для назначения анти-IL-1 терапии на ранних стадиях течения заболевания [20, 21]. Если окно воз- можностей упущено, то при прогрессировании заболевания доминируют адаптив- ный иммунитет и цитокин IL-17A, который формирует иную клиническую картину. В настоящее 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 рецеп- тора IL-1 (IL1-RA), который физиологически экспрессируется у людей. Меха- низм действия включает предотвращение связывания IL-1α и IL-1β с рецепто- ром IL-1. Таким образом, анакинра служит конкурентным антагонистом цито- кина 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-1β и рецептором IL-1. Таким образом, канакинумаб предотвращает актива- цию последующих воспалительных реакций [22].

В проведенных исследованиях было показано, что лечение канакинума- бом у пациентов при системном ЮИА приводит к быстрому снижению экспрес- сии генов, связанных с воспалением, и снижению уровня воспалительных ци- токинов IL-6, IL-1 [23].

При длительном применении ингибиторов IL-1 не наблюдается выражен- ных 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 кумулятив- ную 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 па- циента 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 озно‐ бами до нескольких раз в сутки, на боли за грудиной, усиливающиеся при глубоком ды‐ хании, перемене положения тела, одышку в горизонтальном положении, а также появ‐ ление высыпаний на коже, которые появляются на высоте лихорадки, слабость, боли в мышцах, боли в коленных суставах по визуально‐аналоговой шкале боли (ВАШ) 5 бал‐ лов, утреннюю скованность в них в течение всего дня.

Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Вакциниро‐ вана согласно национальному календарю прививок до настоящего заболевания.

Пациентка заболела остро в начале августа 2019 г., когда появились слизистые вы‐ деления из носа, боли в горле и повысилась температура тела до 39°С, она лечилась ам‐ булаторно 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°С, на фоне приема жаро‐ понижающих препаратов эффекта не было. В связи с ухудшением в состоянии по «неот‐ ложной помощи» доставлена в инфекционное отделение городской больницы.

При осмотре состояние тяжелое. Температура тела 38,5°С. Рост 157 см, масса 51 кг ИМТ 20,69 кг/м2. 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 пра‐ вильный, тоны приглушены, ЧСС – 125 уд./мин, АД – 100/70 мм рт. ст. При пальпации жи‐ вот мягкий, безболезненный, увеличение печени (+2 см). Симптом Пастернацкого отрица‐ тельный 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°С с незначительным эффектом от приема НПВП, боли в коленных суставах (по ВАШ 5 баллов). На пике температуры на кожных покровах туловища и конечностей появля‐ лись обильные папулезные высыпания. Лабораторные исследования выявили лейко‐ цитоз до 20,3×109/л с палочкоядерным сдвигом до 18%, повышение скорости оседа‐ ния 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 зре‐ ния), 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 вы‐ явили наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда и в обеих плевраль‐ ных полостях. По результаты 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°С, слабость.

С подозрением на дебют системных заболеваний соединительной ткани на 7‐й день пребывания в стационаре пациентка переведена в ревматологическое отделение дет‐ ской больницы для верификации диагноза. Была продолжена антибактериальная тера‐ пия (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. Антинукле‐ арные антитела на системные воспалительные заболевания соединительной ткани и HLA‐B27, титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титр ан‐ тистрептолизина‐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 суста‐ вах (по ВАШ 5‐6 баллов), высыпания на кожных покровах; кроме того, возникали преходя‐ щие боли в животе. Поэтому было решено исключить лимфопролиферативные заболева‐ ния. Выполнена пункция костного мозга, по данным миелограммы патологии не обнару‐ жено. Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна−Барр и боррелиоз Лайма также были исключены. По результатам компьютерной томографии органов брюшной по‐ лости (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, лимфа‐ денопатии, артрита, гепатоспленомегалии, плеврита, перикардита, повышения уровня СРБ, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемии, изолированного мочевого синдрома нами диагностирован ювениль‐ ный идиопатический артрит с системными проявлениями.

Пациентке проведена пульс‐терапии метипредом 1000 мг № 3 ежедневно с по‐ следующим переходом на прием ГКС в таблетках из расчета 1 мг/кг массы тела; назна‐ чена 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 анали‐ зах крови сохранялись лейкоцитоз до 18,7×109/л, повышение уровня тромбоцититов до 660×109/л, повышение уровня СРБ (110 мг/л), уровень ферритина 373 нг/мл, анемия (Нв 91 г/л); по ЭхоКГ сохранялись выпот в полости верхушки 8 мм, выпот за левым желу‐ дочком 7,1 мм, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной ар‐ терии 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 необходимости назначения биоло‐ гической терапии по жизненным показаниям, от них получено письменное информи‐

рованное добровольное согласие.

Инициирована терапия ГИБП ингибитором ИЛ‐lβ канакинумабом в дозе 4 мг/кг под‐ кожно 1 раз в 4 недели в условиях реанимационного отделения, продолжена терапия ме‐ тотрексатом, преднизолоном, внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 4 мг/кг внутривенно капельно*.* На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмеча‐ лась положительная лабораторная динамика: гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 271×109/л, лейкоциты 9,5×109/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 прово‐ димой терапии.

На фоне терапии канакинумабом, метотрексатом и глюкокортикоидами в тече‐ ние 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, ме‐ тотрексатом 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 5,1×109/л, тромбоциты 250×109/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, протромби‐ новое время 10,4 с, протромбиновый индекс 109%, белок общий 74 г/л, альбумин 62,8 г/л, α‐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 пла‐ стинок суставных поверхностей фаланг пальцев, незначительное сужение суставных щелей межфаланговых суставов.

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

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

Все пациенты с системной формой ЮИА должны быть своевременно по- даны в Федеральный регистр орфанных заболеваний (Постановление Прави- тельства 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 преемственности 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 переход- ной форме медицинской помощи («Transitional care»).

Данный клинический случай системного ювенильного идиопатического артрита интересен по ряду показателей. В дебюте заболевания высокая тем- пература была первым и основным симптомом болезни. Через несколько дней манифестировали внесуставные симптомы заболевания, что полностью соот- ветствует 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. Про- ведено большое количество дополнительных лабораторных исследований, ре- зультаты которых позволили исключить новообразование, сепсис и системные за- болевания соединительной ткани.

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

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

Ответ на лечение канакинумабом был устойчивым и сопровождался отме- ной глюкокортикоидов [26−28]. До настоящего времени у пациентки не наблю- далось клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Результаты этого клинического случая продемонстрировали достижение и сохранение клинической ремиссии у пациентки при ЮИА с системными про- явлениями в режиме базисной терапии метотрексатом и канакинумабом в те- чение двух лет. Данных о неблагоприятных явлениях при применении канаки- нумаба у пациентки не наблюдалось.

**Выводы**. За последнее десятилетие лечение с-ЮИА значительно улуч- шилось 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 благо- даря включению этих препаратов в лечение. Подход «лечение до цели» стал достижимым результатом. Раннее введение анти-IL-1 терапии в то время, ко- гда преобладали системные признаки, в так называемом «окне возможно- стей», вызвало быструю и устойчивую блокаду воспаления и значительно из- менило течение заболевания и его долгосрочный исход.

Таким образом, создание определенного уровня устойчивого ингибирования пути IL-1 на фоне терапии канакинумабом явилось важным условием для поддер- жания 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 ин- дивидуальных особенностей каждого пациента.

Презентация этого клинического случая и его обсуждение могут быть по- лезны 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 ди- агностики (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 [Электрон-

ный ресурс]. URL: [http://disuria.ru/\_ld/11/1107\_kr21M08p2MZ.pdf.](http://disuria.ru/_ld/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf)

1. *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.

1. *Palomo J., Dietrch 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.
2. *Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al.* Toward New Classification Criteria for Ju- venile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization Interna- tional Consensus. *J. Rheumatol.,* 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
3. *Ravelli A., Minoia F., Davì S., Horne A. et al.* Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheuma- tism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation col- laborative initiative. *Arthritis Rheumatol.,* 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
4. *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.

1. *Giancane G., Minoia F., Davì S., Bracciolini G. et al.* IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmaco.l,* 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
2. *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.
3. *Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J.* Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthri- tis: 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.
4. *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.

1. *Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al.* Validation of Classification Criteria of Macro- phage 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.
2. *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.
3. *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.
4. *Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al.* 2016 Classification criteria for macrophage acti- vation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheuma- tism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.),* 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
5. *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.
6. *Blazina Š., Markelj G., Avramovič 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.
7. *Grevich 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.
8. *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.

1. *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-naive patients with new-onset systemic ju- venile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4,

pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.

1. *Kessel C., Lippitz K., Weinhage T., Hinze C. et al.* Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheu- matol.,* 2017, vol. 69, no. 7, pp.1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.
2. *Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al.* Canakinumab in patients with sys- temic 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.
3. *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. *Ar- thritis Res. Ther.,* 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.
4. *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.

1. *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 Inter- national Consensus. *J. Rheumatol.,* 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
2. *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 Idio- pathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken),* 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.
3. *Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al.* Rate and Clinical Presentation of Mac- rophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Cana- kinumab. *Arthritis Rheumatol.,* 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.
4. *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 ка- федры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебок- сары (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-0001-6470-7724).**](http://orcid.org/0000-0001-6470-7724))

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

**ЯКУПОВА СВЕТЛАНА ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гос- питальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; главный вне- штатный ревматолог, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Россия, Ка- зань (yakupovaSP@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-0002-8590-4839).**](http://orcid.org/0000-0002-8590-4839))

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

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

**АРХИПОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – врач-ревматолог, Республиканская кли- ническая больница, Россия, Чебоксары (nastya\_arh83@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-**](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).**](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 INHIBITORS-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 idio- pathic 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 in- strumental methods before and after therapy with the interleukin-1 (IL-1) inhibitor cana- kinumab. Laboratory examination included general and biochemical blood tests, determina- tion of rheumatoid factor, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, procalcitonin, antinu- clear 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 idio- pathic arthritis with systemic manifestations. The patient was diagnosed with leukocytosis up*

*to 20.3×109/l with a stab shift of leukocytes up to 18%, an increase in the erythrocyte sedi- mentation rate of 55 mm/h, an increase in C-reactive protein up to 288 mg/l, lactate dehydro- genase 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 × 109/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 la- boratory 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.

1. *Yuvenil'nyi artrit s sistemnym nachalom: klinicheskie rekomendatsii* [Juvenile arthritis with systemic onset: Clinical guidelines]. Available at: [http://disuria.ru/\_ld/11/1107\_kr21M08p2MZ.pdf.](http://disuria.ru/_ld/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf)
2. 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.

1. Palomo J., Dietrch 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.
2. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Ju- venile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization Interna- tional Consensus. *J. Rheumatol.,* 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
3. Ravelli A., Minoia F., Davì S., Horne A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheuma- tism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation col- laborative initiative. *Arthritis Rheumatol.,* 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
4. 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.

1. Giancane G., Minoia F., Davì S., Bracciolini G. et al. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmaco.l,* 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
2. 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.
3. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J*.* Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthri- tis: 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.
4. 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.

1. Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al*.* Validation of Classification Criteria of Macro- phage 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. 2016 Classification criteria for macrophage acti- vation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheuma- tism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.),* 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
5. 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.
6. Blazina Š., Markelj G., Avramovič 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.
7. Grevich 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.
8. 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.

1. 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-naive patients with new-onset systemic ju- venile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4,

pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.

1. Kessel C., Lippitz K., Weinhage T., Hinze C. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by γ/δ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheu- matol.,* 2017, vol. 69, no. 7, pp.1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.
2. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al. Canakinumab in patients with sys- temic 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.
3. 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. *Ar- thritis Res. Ther.,* 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.
4. 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.

1. 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 Inter- national Consensus. *J. Rheumatol.,* 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
2. 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 Idio- pathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken),* 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.
3. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al. Rate and Clinical Presentation of Mac- rophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Cana- kinumab. *Arthritis Rheumatol.,* 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.
4. 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, Depart- ment of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-0001-6470-7724).**](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 (aksyonova- av@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-0002-4259-3807).**](http://orcid.org/0000-0002-4259-3807))

**SVETLANA P. YAKUPOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Depart- ment of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Freelance Rheumatologist, Min- istry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan (yakupovaSP@mail.ru; ORCID:** [**http://or-**](http://or-/) **cid.org/0000-0002-8590-4839).**

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

**TAISIYA V. PROKOPYEVA – Chief, Department of Rheumatology, Republican Clinical Hos- pital; Chief Freelance Rheumatologist, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Che- boksary (rkb@med.cap.ru).**

**ANASTASIA V. ARKHIPOVA – Rheumatologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Che- boksary (nastya\_arh83@mail.ru; ORCID:** [**http://orcid.org/0000-0002-0553-3135).**](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://or-**](http://or-/) **cid.org/0000-0003-1519-2319).**

**Формат цитирования:** *Журавлева Н.В., Аксенова А.В., Якупова С.П., Смирнова Т.Л., Проко- пьева Т.В., Архипова А.В., Гурьянова Е.А.* Лечение ювенильного идиопатического артрита с си- стемными 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.](http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/14) DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-118-128.