

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, К.Б. Исаева¹, С.И. Валиева¹, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Применение этанерцепта у пациента с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 19.12.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Представлен случай торпидного течения олигоартикулярного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и успешного применения растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли альфа (ФНО) α — этанерцепта — при его лечении. Уже после 4 нед терапии у пациента нормализовались лабораторные показатели активности болезни, уменьшились длительность утренней скованности и выраженность воспалительных изменений в суставах; через 3 мес купировались островоспалительные изменения в суставах, через 6 мес восстановилась функциональная способность пациента; через 9 мес зарегистрирована лекарственная ремиссия болезни.

Ключевые слова: дети, этанерцепт, суставной синдром, олигоартикулярный ЮИА.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 78–83)

72

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание суставов у детей, поражающее 0,15–1,5% детского населения [1]. ЮИА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Заболевание приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей.

Лечение ЮИА, несмотря на достигнутые успехи, является одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии.

Первыми биологическими агентами, которые начали широко применять в клинической практике для лечения ревматоидного артрита взрослых и ЮИА, стали ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α .

Ниже представлено клиническое наблюдение торпидного течения олигоартикулярного ЮИА и успешного применения растворимых рецепторов к ФНО α при его лечении.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Иван Ш., возраст 11 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (Москва) с февраля 2008 г., с возраста 6 лет, с диагнозом «Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит».

T.M. Bzarova¹, Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, O.L. Lomakina¹, K.B. Isaeva¹, S.I. Valieva¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Use of Etanercept in Patients with Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes a case of torpid course of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) and the successful use of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha (TNF) — etanercept — during its treatment. After 4 weeks of treatment the patient returned to normal laboratory indices of the disease activity, and the duration of morning stiffness and severity of inflammatory changes in the joints decreased; after 3 months the acute inflammatory changes in the joints disappeared; after 6 months the patient's functional ability restored; and after 9 months the medically induced remission of the disease was recorded.

Key words: children, etanercept, articular syndrome, oligoarticular JIA.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 78–83)

Мальчик болен с возраста 4 лет, с мая 2007 г., когда после перенесенной травмы появились припухлость, боль и ограничение сгибания в правом коленном суставе. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, где ему был поставлен диагноз «Посттравматический артрит», проведена пункция правого коленного сустава с введением бетаметазона и наложена гипсовая лангета на 2 нед. После снятия лангеты у ребенка сформировалась сгибательная контрактура, мальчик мог передвигаться только с помощью костылей. В это время родители обратили внимание на отечность левого голеностопного сустава. У пациента появилась выраженная утренняя скованность длительностью 3 ч. Родители обратились к ревматологу по месту жительства. Ребенок был госпитализирован в стационар. При поступлении в стационар состояние расценено как средней тяжести за счет выраженного болевого синдрома, утренней скованности, значительной функциональной недостаточности. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 25 мм/ч и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) в 4 раза выше нормы. По данным иммуно-генетического обследования — HLAB27 отрицательный. Выполнено рентгенологическое исследование коленных суставов. Выявлены умеренное сужение межсуставных щелей, околосуставной остеопороз. Ребенок был осмотрен окулистом: увеит исключен. По результатам клинико-лабораторно-инструментального обследования поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, олигоарткулярный вариант, без поражения глаз». Ребенку был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² на поверхность тела в нед, нестероидные противовоспалительные средства; проведены внутрисуставные инъекции бетаметазона в правый коленный и левый голеностопный суставы. На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: купировались островоспалительные изменения в суставах, нормализовались лабораторные показатели активности, однако сохранялась выраженная контрактура в правом коленном суставе. Через 1 мес в правом коленном суставе вновь выросли экссудативные изменения, и впервые появились островоспалительные изменения в левом коленном и правом голеностопном суставах.

В связи с сохраняющейся активностью процесса мальчик был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей.

При поступлении в отделение состояние ребенка расценено как средней тяжести, отмечались выраженная припухлость коленных, голеностопных суставов, мышечная атрофия нижних конечностей, нарушение походки; утренняя скованность сохранялась в течение 3 ч, мальчик нуждался в посторонней помощи. При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 40 мм/ч; в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации СРБ в 3 раза выше нормы. С учетом клинической картины болезни, был подтвержден диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, олигоарткулярный вариант» (согласно МКБ-10, М 08.4 Пауциарткулярный юношеский артрит). Ввиду раннего начала заболевания, высокой активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности

Рис. 1. Общий вид мальчика до терапии этанерцептом

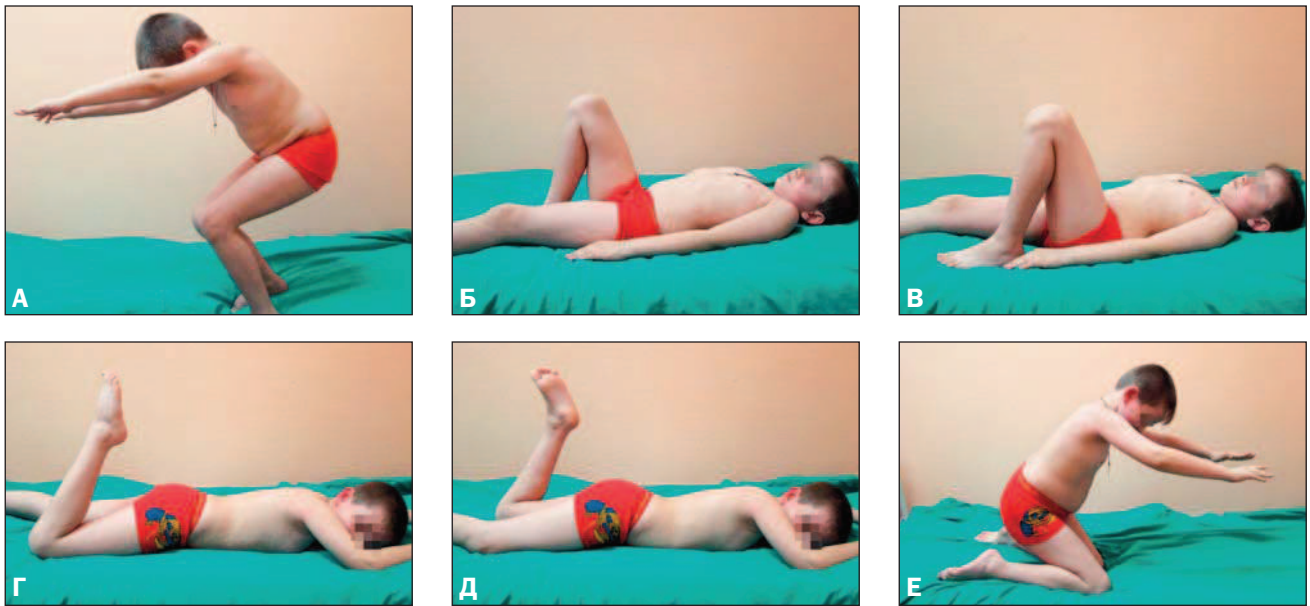


Рис. 2. Припухлость коленных суставов до терапии этанерцептом



болезни, а также деструктивных изменений в суставах по данным рентгенологического исследования и неэффективности метотрексата мальчику была инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5,6 мг/кг на введение (фактическая доза составляла 100 мг на введение) по схеме 0, 2, 6 и далее каждые 8 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 14 мг/м² на поверхность тела в нед. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки). Родители мальчика подписали информирование согласие на введение препарата. Лечение инфликсимабом было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД. После первой инфузии препарата в состоянии пациента отмечена положительная динамика: купировались боль, островоспалительные изменения в суставах, утренняя скованность, вырос объем движений. Через 1 год наблюдения (9 инфузий препарата) состояние ребенка было удовлетворительным, зарегистрирована клинико-лабораторная ремиссия заболевания. После 9-й инфузии инфликсимаба мальчик перенес ветрянную оспу, в связи с чем 10-я инфузия препарата была выполнена не через 8, а через 12 нед. На этом фоне выросла активность суставного синдрома. Через неделю после 10-й инфузии состояние ребенка вновь ухудшилось, усилился болевой синдром и ухудшилась функция в суставах.

Мальчик был вновь госпитализирован в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей (рис. 1). При поступлении обращали на себя внимание выраженные экссудативные изменения с ограничением движений в коленных суставах (рис. 2, 3 А–Е) и пролиферативные изменения в левом голеностопном суставе. Утренняя скованность длилась в течение 3–4 ч. В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 25 мм/ч и числа лейкоцитов до $14,4 \times 10^9$ /л; в иммунологическом анализе крови — сывороточной концентрации СРБ (табл.). Учитывая тяжесть состояния, обострение суставного синдрома, длительную утреннюю скованность, неэффективность терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, вторичную неэффективность инфликсимаба, но хороший

Рис. 3 (А–Е). Функциональная способность коленных суставов до терапии этанерцептом**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности у больного Ивана Ш. с олигоартикулярным вариантом ЮИА на фоне терапии этанерцептом

Показатели	Длительность терапии этанерцептом					
	Фон	4 нед	12 нед	24 нед	52 нед	104 нед
Утренняя скованность, мин	180–240	30	15	15	10–15	5
Увеит	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
СОЭ, мм/ч	30–25	10	4	5	3	5
Гемоглобин, г/л	110	120	127	123	130	132
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,1	4,4	5,04	5,34	4,2	5
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	573	450	322	300	240	260
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,46	10,91	6,52	7,3	7,6	8,2
СРБ, мг/л (норма до 5)	6,0	5,26	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
IgG, г/л (норма 5,72–14,74)	19,9	15,1	6,5	7,1	6,86	7,5
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	30	90	90	90	90
Стадия неактивной болезни/ ремиссия по критериям С. Wallace	-	-	Стадия неактивной болезни	Ремиссия	Ремиссия	Ремиссия

первоначальный ответ на препарат, пациенту был назначен этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг/подкожно по схеме 2 раза/нед.

Рис. 4. Общий вид мальчика на фоне терапии этанерцептом**Рис. 5.** Отсутствие припухлости коленных суставов на фоне терапии этанерцептом

Анализ темпов развития терапевтического эффекта этанерцепта показал, что уже после первой инъекции препарата у мальчика уменьшились длительность утренней скованности и выраженность болевого синдрома, через 4 нед купировались экссудативные изменения в коленных суставах (рис. 4, 5), вырос объем движений, снизились лабораторные показатели активности болезни (см. табл). Через 3 мес наблюдения купировалась утренняя скованность, полностью восстановился объем движений в коленных (рис. 6 А–В), голеностопных суставах, что позволило констатировать стадию неактивной болезни. К 9-му мес наблюдения была зарегистрирована лекарственная ремиссия. Через 2 года состояние мальчика оставалось стабильным, обострения заболевания за этот период не было. По педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) у пациента к 4-й нед лечения этанерцептом было зарегистрировано

Рис. 6 (А–В). Функциональная способность коленных суставов на фоне терапии этанерцептом



30%, к 12-й — 90% улучшение. Нежелательных явлений на фоне лечения этанерцептом за весь срок наблюдения не зарегистрировано.

Необходимо отметить, что терапия этанерцептом позволила воздержаться от назначения глюкокортикоидов *per os* и внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, низкорослость, остеопороз, отставание в половом развитии и т. д.

Результаты лечения позволяют сделать вывод о том, что лечение этанерцептом индуцировало развитие ремиссии болезни, обеспечило восстановление функции суставов у больного олигоартикулярным ЮИА, характеризующимся рефрактерностью к метотрексату и вторичной неэффективностью химерных моноклональных антител к ФНО α .

ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов, приводящее к инвалидизации больных, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии [2]. В основе его патогенеза лежат иммуноагрессивные и воспалительные процессы, которые приводят к деструкции суставов и к инвалидности детей [3, 4].

ЮИА — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость составляет от 2 до 16 человек на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Смертность достигает 0,5–1% [5].

Олигоартикулярный вариант ЮИА — артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 мес болезни. Олигоартрит является наиболее часто встречающимся вариантом ЮИА, на его долю приходится 50% всех случаев заболевания, развивается преимущественно у детей в возрасте 1–5 лет. Чаще болеют девочки (85%). Начало заболевания, как правило, острое. В течение первых 6 мес болезни типично поражение ≤ 4 суставов. Наиболее часто в процесс вовлекаются коленные (89%) и голеностопные (36%) суставы, реже — мелкие суставы пальцев кистей и стоп (6%), локтевые, тазобедренные, лучезапястные и челюстно-височные суставы (3%). Характер поражения чаще асимметричный. Развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический про-

цесс, ускоренный рост эпифизов костей пораженных суставов. При асимметричном гоните пораженная конечность удлиняется, и формируется варусная деформация голени.

Прогноз при олигоартикулярном ЮИА зачастую благоприятный. У 40% пациентов развивается ремиссия, более чем у 50% больных сохраняется активность болезни, у 40% из них олигоартрит трансформируется в полиартрит, но число пораженных суставов меньше, чем при полиартрите в дебюте заболевания. При длительном течении болезни после клинической ремиссии может развиваться остеоартрит. У 20% пациентов суставной синдром сопровождается поражением глаз, у 10% из них развивается слепота [5].

До настоящего времени лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных проблем в детской ревматологии. Целями терапии ЮИА являются подавление воспалительной и иммунологической активности, сохранение функциональной способности суставов, предотвращение или замедление деструкции хрящевой и костной ткани и инвалидизации пациентов. Ревматологи всего мира в настоящий момент главной задачей лечения детей с ЮИА считают достижение ремиссии болезни, повышение и восстановление качества жизни больных и их семей при минимизации побочных эффектов терапии.

В современном арсенале ревматолога имеется широкий спектр противоревматических препаратов. Для лечения ЮИА используют несколько групп лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты [4, 5]. Для достижения максимального терапевтического эффекта (ремиссии болезни) лечение необходимо начинать на ранних стадиях, до развития необратимых изменений. Применение нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов способствует быстрому уменьшению выраженности болевого синдрома и воспаления в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов. Иммуносупрессивная терапия и лечение генно-инженерными биологическими препаратами приостанавливают развитие деструкции хрящевой и костной ткани суставов и инвалидизации пациентов.

В конце XX в. при помощи генно-инженерных технологий были синтезированы препараты, подавляющие активность ФНО α (ингибиторы ФНО α). Это стало свое-

образной революцией в терапии иммуноагрессивных заболеваний [6].

Многочисленные международные контролируемые клинические исследования показали, что все ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и другие) обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [7–10]. Однако 50% больных остаются нечувствительными к ним, а около 1/3 пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или нежелательных явлений [11–14].

Недостаточная эффективность метотрексата, первичная и вторичная резистентность к биологическим препаратам и их непереносимость приводят к прогрессированию болезни. В этом случае необходимо принятие решения о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.

Все вышесказанное подтверждает наш клинический пример. Анализ истории болезни ребенка демонстрирует непрерывно рецидивирующее течение олигоарткулярного ЮИА, характеризующегося быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности. В дебюте заболевания, до постановки диагноза, были совершены лечебные ошибки в виде наложения гипсовой лангеты, что привело к формированию осложнения олигоарткулярного ЮИА — контрактуры коленного сустава. Однако в последующем ревматологам, курирующим данного ребенка, удалось избежать типичных ошибок: частого применения глюкокортикоидов для внутрисуставного введения, назначения глюкокортикоидов *per os*, использования малоэффективных в детском возрасте лекарственных средств. У описываемого пациента были применены все принципы современного подхода к терапии ЮИА, и его история болезни может послужить примером правильного ведения больных с олигоарткулярным вариантом заболевания. Пациенту своевременно была инициирована иммуносупрессивная терапия метотрексатом, при ее неэффективности начато лечение ингибитором ФНО α , и получен отличный эффект. Однако в последующем отмечено развитие вторичной неэффективности химерных моноклональных антител к ФНО α .

Первый ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больной чувствителен к ингибиторам ФНО α , но после увеличения интервала между инфузиями с 8 до 12 нед в связи с перенесенной ветряной оспой у ребенка развилась вторичная неэффективность инфликсимаба. Основной причиной развития вторичной неэффективности химерных моноклональных антител является синтез нейтрализующих антител к мышиному фрагменту молекулы [15]. Учитывая эту особенность химерных моноклональных антител, хороший ответ больного на первый ингибитор ФНО α и наш положительный предыдущий опыт «переключения» с первого блокатора ФНО на второй [16], было принято решение о назначении ингибитора ФНО α с другим механизмом действия, к которому не синтезируются нейтрализующие антитела — к рецептору ФНО α этанерцепту.

Эффективность и безопасность применения этанерцепта у детей с ЮИА была доказана в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [17–24]. Этанерцепт — это первый препарат, одобренный к применению при ЮИА у детей. В многочисленных исследованиях показана эффективность терапии этанерцептом и при олигоарткулярном ЮИА [22]. Гораздо большее число пролеченных пациентов оценивали в национальных регистрах различных стран. Самый большой из них — немецкий регистр BIKER [23, 24]. За десятилетний период (2000–2010) было пролечено 1335 пациентов. По данным регистра, лечение этанерцептом обеспечило достижение низкой активности и даже ремиссии заболевания более чем у 1/2 пациентов (например, 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР_{педи} через 12 мес лечения было зарегистрировано у 57–74% больных). Независимыми предикторами более эффективной терапии были более раннее начало лечения, нетяжелое течение заболевания и сопутствующее применение метотрексата [23, 24].

Исследований по «переключению» на второй ингибитор ФНО α немного [19, 25, 26]. В исследовании, проведенном Otten и соавт., второй ингибитор ФНО α в течение года продолжали получать всего 50% пациентов, у которых первый препарат был отменен в связи с недостаточной эффективностью, больше года — 32% пациентов (95% ДИ от 12–53). По данным Tunjaja и соавт., «выживаемость» терапии вторым ингибитором ФНО α была выше, чем в исследовании Otten и соавт., и составила 66% [19, 25].

В 2014 г. на основании результатов исследования CLIPPER для препарата этанерцепт были официально расширены показания к применению. В дополнение к показанию «Ювенильный идиопатический артрит» с возраста 2 лет, в инструкцию по медицинскому применению этанерцепта были включены 3 отдельных подтипа ЮИА: распространенный олигоартрит с 2 лет, псориазический артрит и артрит, ассоциированный с энтезитом, с 12 лет.

В представленном клиническом случае решение переключиться на лечение вторым ингибитором ФНО α , к которому не вырабатываются нейтрализующие антитела, было оправданным. Уже после первых инъекций препарата у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее применение этанерцепта обеспечило быстрое достижение стадии неактивной болезни, а через 9 мес — ремиссию заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкий эффект этанерцепта свидетельствует о том, что в клинической практике он может стать препаратом выбора у пациентов с олигоарткулярным вариантом ЮИА в случае неэффективности метотрексата, а также с успехом применяться при вторичной неэффективности химерных моноклональных антител. Грамотное ведение пациентов с ЮИА, своевременное назначение противоревматических препаратов и коррекция терапии позволяют добиться контроля над течением заболевания и оказать ребенку высококвалифицированную помощь в рамках современных стандартов лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Centocor, Novartis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Landells I., MacCallum C., Khraishi M. The role of the dermatologist in identification and treatment of the early stages of psoriatic arthritis. *Skin Therapy Lett.* 2008; 13 (4): 4–7.
2. Brewer E.J. Jr, Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum.* 1977; 20 (Suppl.): 195.
3. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Oxford University Press.* 2006. 456 p.
4. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. *М.: Веди.* 2007. 360 с.
5. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. *Philadelphia: Saunders Elsevier.* 2010. 794 p.
6. Lee D.M., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 358: 903–911.
7. Karateev D.E. Modern approach to the problem of rapidly rheumatoid arthritis. *Current rheumatology.* 2010; 2: 37–42.
8. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Biologicheskaya terapiya v revmatologii. 2-e izd., dop. [Biological Therapy in Rheumatology. 2nd edn, enlarged]. *Moscow: Prakticheskaya Meditsina.* 2009. 245 p.
9. Bergman M., Furfaro N. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes. *2010 PCE Updates in Rheumatology.* 2010; 3 (2): 1–12.
10. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 631–637.
11. Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 9 (3): 30–42.
12. Abe T., Takeuchi T., Miyasaka N. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006; 33 (1): 37–43.
13. Van der Laken C.J., Voskuyl A.E., Roos J.C. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.* 2007; 66: 253–256.
14. Bukhari M.A., Wiles N.J., Lunt M. et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 46–53.
15. Алексеева Е. И., Григорьева А. А., Денисова Р. В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (6): 42–47.
16. Алексеева Е. И., Лисицын А. О., Карагулян Н. А. Адалimumаб: новые возможности лечения ювенильных артритов. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (3): 88–94.
17. Lovell D.J. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (11): 763–769.
18. Papsdorf V., Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 214–21.
19. Otten M.H., Prince F.H., Armbrust W. et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA (Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't).* 2011; 306: 2340–2347.
20. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 245–247.
21. Lamot L., Bukovac L.T., Vidovic M. et al. The 'head-to-head' comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29: 131–139.
22. Horneff G., Ruperto N., Burgos-Vargas R. et al. Effectiveness and safety of etanercept in paediatric subjects with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: the clipper study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (Suppl.): 424.
23. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 1638–1644.
24. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 519–525.
25. Tanjala P., Vahasalo P., Honkanen V. et al. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 552–557.
26. Simonini G., Katie D., Cimaz R., Macfarlane G.J., Jones G.T. Does switching anti-TNF α biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: The evidence from a systematic review and meta-analysis approach. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44.