

Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Дворяковская<sup>1, 2</sup>, М.А. Солошенко<sup>1</sup>, А.В. Мамутова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Переключение на второй ингибитор TNF $\alpha$ у пациента с тяжелым течением юношеского полиартрита: клинический случай

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением НМИЦ здоровья детей; декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 15.08.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

**Обоснование.** Недостаточная эффективность или непереносимость первого ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) является показанием для назначения второго ингибитора. Голимумаб — новый блокатор TNF $\alpha$ , зарегистрированный для лечения ЮИА по детским показаниям.

**Описание клинического случая.** В раннем возрасте у пациента дебютировал полиартикулярный вариант ЮИА. В связи с агрессивным и быстро прогрессирующим течением, неэффективностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом и глюкокортикостероидами для внутрисуставного введения пациенту был назначен инфликсимаб с положительным эффектом. В последующем у пациента развилась вторичная резистентность к инфликсимабу, рецидивировали воспалительные изменения в суставах, ввиду чего был назначен второй ингибитор TNF $\alpha$  — голимумаб. На фоне терапии у пациента купировались боль и признаки артрита, увеличился объем движений в пораженных суставах. Через год терапии была констатирована ремиссия ЮИА. При этом ребенку не потребовалось назначения глюкокортикостероидов для перорального приема. Длительность ремиссии суставного синдрома составила 5 лет. Нежелательные явления были несерьезными и не являлись основанием для отмены препарата. **Заключение.** Переключение на второй ингибитор TNF $\alpha$  голимумаб было эффективным у пациента с вторичной резистентностью к первому ингибитору TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, голимумаб, инфликсимаб.

(Для цитирования: Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Солошенко М.А., Мамутова А.В., Исаева К.Б., Фетисова А.Н. Переключение на второй ингибитор TNF $\alpha$  у пациента с тяжелым течением юношеского полиартрита: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 328–332. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1927)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) входит в группу заболеваний, характеризующую хроническим иммуноагрессивным поражением суставов неизвестной этиологии у детей в возрасте до 16 лет [1]. Препаратами первой линии для лечения полиартикулярного варианта ЮИА являются нестероидные противовоспалительные средства в сочетании с метотрексатом, при недостаточной эффективности или непереносимости которого показано назначение генно-инженерных биологических препаратов [2, 3]. Полиартикулярный ЮИА является одним из самых тяжелых вариантов болезни, который характеризуется агрессивным, быстро прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации больных без адекватной иммуноподавляющей терапии [4]. Генно-инженерными биологическими препаратами первого выбора для лечения полиартикулярного ЮИА являются ингибиторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  этанерцепт и адалимумаб, а также ингибитор интерлейкина 6 тоцилизумаб и блокатор костимуляции Т лимфоцитов абатацепт. В Российской

Федерации для лечения полиартрита у детей в сентябре 2017 г. был зарегистрирован новый ингибитор TNF $\alpha$  — голимумаб.

Голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к TNF $\alpha$  для подкожного или внутривенного введения. Эффективность и безопасность терапии голимумабом была доказана в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом [5], у взрослых пациентов с псориатическим артритом [5], анкилозирующим спондилитом [5] и язвенным колитом [6]. Среди больных полиартикулярным ЮИА с недостаточным эффектом от терапии метотрексатом проводилось международное клиническое исследование эффективности и безопасности голимумаба при подкожном введении с изучением фармакокинетических свойств препарата [7, 8].

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность переключения на второй блокатор TNF $\alpha$  — голимумаб — у пациента с агрессивным течением полиартрита и развитием вторичной резистентности к первому ингибитору TNF $\alpha$ .

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., возраст 16 лет 7 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва; далее НМИЦ здоровья детей) с января 2008 г. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3510 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов. Из родильного дома мальчик был выписан на 4-е сут жизни. До возраста 7 мес ребенок находился на грудном, далее — на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по Национальному календарю до 2 лет жизни включительно. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Наследственный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Мальчик заболел в сентябре 2007 г. в возрасте 6,5 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациент был проконсультирован ревматологом и госпитализирован в стационар с диагнозом «Юношеский полиартрит». В клиническом анализе крови выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч (норма до 20), гипохромная анемия (Hb 95 г/л при норме > 110), лейкоцитоз (число лейкоцитов  $14,5 \times 10^9/\text{л}$  при норме  $5,2\text{--}10,8$ ). В стационаре мальчик получал нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия, антибиотик цефтриаксон, компрессы с диметилсульфоксидом на пораженные суставы. Эффекта от терапии не было. Ребенку подтвержден диагноз ювенильного полиартрита, назначена терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед внутримышечно ( $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела) и проведены пункции коленных суставов с введением бетаметазона. На фоне лечения уменьшились воспалительные изменения, восстановился объем движений в коленных суставах, нормализовались лабораторные показатели активности.

Однако улучшение было кратковременным. Уже в декабре 2007 г. у мальчика вновь появились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, лучезапястных и мелких суставах кистей и стоп, утренняя скованность длительностью более 3 ч. В связи с отсутствием эффекта от терапии пациент был направлен в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Впервые в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей мальчик поступил в январе 2008 г. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет генерализованного суставного синдрома. При физикальном обследовании выявлены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных, голеностопных, лучезапястных, межфаланговых суставах кистей и стоп; болезненность и нарушение функции в локтевых, плечевых и тазобедренных суставах. Мальчик практически не ходил, не мог сесть на корточки, собрать пальцы в кулак; в коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Ребенок самостоятельно себя не обслуживал; длительность утренней скованности составляла более 180 мин.

В клиническом анализе крови выявлены гипохромная анемия (Hb 98 г/л), умеренный лейкоцитоз (число лейкоцитов  $14,8 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитоз (число тромбоцитов  $549 \times 10^9/\text{л}$  при норме 170–380), повышение СОЭ до 65 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 48 мг/л (норма — до 5 мг/л). Ревматоидный и антинуклеарный фактор — отрицательные. Мальчик был в срочном порядке проконсультирован офтальмологом: признаков течения ревматоидного увеита не выявлено. При рентгенологическом исследовании суставов обнаружены сужение суставных щелей, единичные эрозии и околоуставной остеопороз. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору (МКБ-10: M08.3)», по классификации ILAR: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный» [1].

У пациента имелись показания для назначения генно-инженерных биологических препаратов, поскольку была зарегистрирована резистентность к повторно назначенным

Rina V. Denisova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, Tatyana M. Dvoryakovskaya<sup>1, 2</sup>, Margarita A. Soloshenko<sup>1</sup>, Anna V. Mamutova<sup>1</sup>, Kseniya B. Isayeva<sup>1</sup>, Anna N. Fetisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Switching to a Second TNF- $\alpha$ Inhibitor in a Patient with Severe Juvenile Polyarthritis: A Clinical Case

**Background.** Insufficient efficacy or intolerance of the first TNF- $\alpha$  inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an indication for the appointment of a second inhibitor. Golimumab is a new TNF- $\alpha$  inhibitor registered for treating JIA under pediatric indications.

**Clinical Case Description.** At an early age, the patient had an onset of polyarticular JIA. Due to the aggressive and rapidly progressive course, failure of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate and glucocorticosteroids for intra-articular administration, infliximab was prescribed to the patient, with a positive effect. Subsequently, the patient developed a secondary resistance to infliximab, inflammatory changes in the joints relapsed; thus, a second TNF- $\alpha$  inhibitor (golimumab) was prescribed. In the course of therapy, pain and signs of arthritis in the patient were reversed, and the range of motion in the affected joints increased. After one year of therapy, JIA remission was ascertained. At the same time, the child was not administered oral glucocorticosteroids. The duration of remission of the joint syndrome was 5 years. Adverse events were not serious and did not constitute a basis for drug discontinuation. **Conclusion.** Switching to a second TNF- $\alpha$  inhibitor (golimumab) was effective in a patient with a secondary resistance to the first TNF- $\alpha$  inhibitor.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological preparations, golimumab, infliximab.

(For citation: Denisova Rina V., Alexeeva Ekaterina I., Dvoryakovskaya Tatyana M., Soloshenko Margarita A., Mamutova Anna V., Isayeva Kseniya B., Fetisova Anna N. Switching to a Second TNF- $\alpha$  Inhibitor in a Patient with Severe Juvenile Polyarthritis: A Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 328–332. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1927)

глюкокортикостероидам и метотрексату, что привело к быстрому прогрессированию суставного синдрома, развитию костно-хрящевой деструкции и выраженной функциональной недостаточности. Выбор был сделан в пользу инфликсимаба, т.к. другие ингибиторы TNF $\alpha$  в России зарегистрированы не были. Учитывая риск развития туберкулезной инфекции, были проведены компьютерная томография органов грудной полости и кожные туберкулиновые тесты. Признаков туберкулезного процесса не обнаружено.

Было получено информированное согласие родителей пациента и одобрение Локального независимого этического комитета на назначение данного препарата. Инфликсимаб вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг на введение по схеме 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Аллергической реакции на препарат не зарегистрировано. Мальчик продолжал получать метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Уже после первого введения значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и утренней скованности; воспалительные изменения купировались в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, уменьшились — в межфаланговых суставах кистей и стоп. По данным лабораторных исследований, показатель СОЭ снизился до 22 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 5,8 мг/л. Мальчик вновь начал ходить. После третьей инфузии инфликсимаба ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога. По данным медицинской документации, через 6 мес от начала лечения инфликсимабом была достигнута стадия неактивной болезни. Ремиссия болезни сохранялась до весны 2012 г.

В июне 2012 г., несмотря на регулярную терапию инфликсимабом и метотрексатом, у пациента вновь появились воспалительные изменения и ограничение движений в суставах; длительность утренней скованности увеличилась до 4 ч. В июле 2012 г. мальчик в срочном порядке был госпитализирован в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей. У пациента при осмотре выявлен генерализованный суставной синдром с поражением крупных и мелких суставов, выраженным болевым синдромом и ограничением движений в них (рис. 1, А–В). Из-за воспалительных изменений в суставах и длительной утренней скованности у пациента отмечалось ограничение способности к самообслуживанию.

В клиническом анализе крови при поступлении: концентрация гемоглобина 113 г/л, число лейкоцитов  $9,2 \times 10^9$ /л, число тромбоцитов  $324 \times 10^9$ /л; отмечалось повышение СОЭ до 65 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня СРБ до 37,5 мг/л; тесты на ревматоидный и антинуклеарный фактор — отрицательные (табл.). Наличие у пациента

обострения заболевания (воспалительные изменения в суставах, длительная утренняя скованность, выраженный болевой синдром, нарушение функции суставов и высокие лабораторные показатели активности) свидетельствовало о развитии вторичной резистентности к терапии инфликсимабом и метотрексатом. Пациенту была показана коррекция терапии, а именно переключение на второй ингибитор TNF $\alpha$ .

На этот момент в отделении проводился набор в клиническое исследование эффективности и безопасности голимумаба у детей с полиартикулярным ЮИА. Родителями и пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Первые 16 нед все пациенты получали терапию голимумабом в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> подкожно 1 раз в 4 нед. На 16-й нед проводилась оценка эффективности терапии по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>) [9]. Пациентов, у которых было достигнуто как минимум 30% улучшение, рандомизировали в двойную слепую плацебоконтролируемую фазу исследования. После первой инъекции препарата у пациента значительно уменьшились выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения в суставах. На 16-й нед терапии было достигнуто 90% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>, и пациент был рандомизирован во II фазу исследования, где был рандомизирован в основную группу и продолжил терапию голимумабом в прежней дозе (информация получена после завершения клинического исследования). Нежелательные явления после введения голимумаба на протяжении всего периода терапии не зарегистрированы. В течение года пациент продолжал терапию голимумабом и метотрексатом. Обострений заболевания во время участия в исследовании не зарегистрировано. К 48-й нед терапии у пациента сохранялась ремиссия болезни и 100% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> (см. табл. и рис. 2, А–В). После окончания исследования, в июле 2013 г., пациент продолжил терапию метотрексатом. До настоящего времени мальчик ежегодного госпитализируется в НМИЦ здоровья детей для обследования и контроля эффективности и безопасности терапии. Во время последней госпитализации весной 2018 г. при осмотре у пациента отсутствовали воспалительные изменения в суставах, утренняя скованность, болевой синдром и ограничение движений в суставах.

Таким образом, через 6 мес терапии голимумабом у пациента была зарегистрирована стадия неактивной болезни [8]. Лекарственная ремиссия болезни у нашего пациента сохраняется уже в течение 5 лет, о чем свидетельствуют отсутствие увеита, утренней скованности, суставов с активным артритом, а также нормальные лабораторные показатели активности болезни (см. табл.)

**Рис. 1.** Воспалительные изменения в коленных суставах (А), межфаланговых суставах кистей (Б), голеностопных суставах (В)  
**Fig. 1.** Inflammatory changes in the knee joints (А), interphalangeal joints of the hands (Б), ankle joints (В)





**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациента с полиартикулярным ЮИА на фоне терапии голимумабом

**Table.** Dynamics of clinical and laboratory indicators of the disease activity in a patient with polyarticular JIA in the course of golimumab therapy

Показатель	До введения голимумаба	На фоне терапии голимумабом, нед								
		16	20	24	28	32	36	40	44	48
Длительность утренней скованности, мин	120	20	0	0	0	0	0	0	0	0
Число суставов с нарушением функции, абс.	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0
СОЭ, мм/ч	65	12	10	8	15	10	8	6	2	5
СРБ, мг/л (0–5)	37,5	4	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5	4,1	4,3	4,5	4,7	5,1	4,9	5,3	5,5	4,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	324	286	276	321	274	225	301	297	326	259
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,2	7,4	5,9	7,5	6,9	7,8	8,6	9,2	5,6	7,3
Гемоглобин, г/л	113	122	134	128	131	128	134	126	127	132
Индекс ФН, CHAQ (0–3 балла)	0,875	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оценка активности болезни врачом (по ВАШ, 0–100 баллов)	57	14	2	4	3	2	0	0	0	0
Оценка активности болезни родителем (по ВАШ, 0–100 баллов)	50	24	9	8	13	10	8	3	5	1
АКР <sub>педи</sub> (0–100%)	-	90	100	100	100	100	100	100	100	100
Стадия неактивной болезни	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.** СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФН — функциональная недостаточность, CHAQ (от Childhood health assessment questionnaire) — опросник для оценки состояния здоровья детей, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, АКР<sub>педи</sub> — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

**Note.** СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, ФН — functional deficiency, CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, ВАШ — visual analogue scale, АКР<sub>педи</sub> — pediatric criteria of the American College of Rheumatology.

**Рис. 2.** Отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах (А), межфаланговых суставах кистей (Б), голеностопных суставах (В)

**Fig. 2.** Absence of inflammatory changes in the knee joints (A), interphalangeal joints of the hands (Б), ankle joints (B)



[8]. С момента назначения голимумаба частота острых респираторных инфекций у пациента не превышала 2 раз в год. Местных аллергических реакций на введение препарата родители ребенка не отмечали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования голимумаба для подкожного введения в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед у детей с полиартикулярным ЮИА во время I открытой фазы исследования продемонстрировали высокую эффективность в достижении быстрого клинически значимого эффекта. Согласно результатам исследования,

после трех инъекций препарата стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 59/173 (34,1%) пациентов [7]. Важно отметить, что в этом исследовании не удалось обнаружить разницу в числе обострений между группами, получающими плацебо или голимумаб (первичная конечная точка исследования) во время второй слепой фазы исследования. Это было связано с тем, что достигнутый во время первой фазы исследования эффект терапии сохранился и после рандомизации в двойной слепой фазе исследования. Таким образом, при планировании дизайна не был учтен длительный (12 сут) период полувыведения голимумаба. Другой причиной

может быть эффект терапии метотрексатом, хотя в других подобных исследованиях различия по числу обострений болезни в слепой фазе исследований были [10–13].

В исследовании с голимумабом был проведен анализ зависимости числа обострений заболевания в различных группах от исходного уровня СРБ. Показано, что после рандомизации в группе голимумаба в отличие от группы плацебо прогностическая значимость СРБ в отношении риска обострения заболевания не была подтверждена. Обострение заболевания в группе голимумаба наблюдалось у значительно меньшей доли пациентов с повышенным уровнем СРБ (около 40%) в сравнении с группой плацебо (около 80%) [7].

Отдельно необходимо отметить, что, по данным исследования Н. Brunner и соавт. [7], фармакокинетика и иммуногенность голимумаба соответствуют таковым у взрослых пациентов. Кроме того, профиль безопасности голимумаба соответствует профилю безопасности у взрослых пациентов и профилю безопасности ингибиторов TNF $\alpha$  в целом [7].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность назначения второго ингибитора TNF $\alpha$  — голимумаба — пациенту с полиартикулярным ЮИА. Результаты проведенного клинического исследования, несмотря на отсутствие достижения конечных точек, после дополнительного анализа позволили зарегистрировать препарат по детским показаниям у детей с массой тела более 40 кг. В мире в настоящее время проводится клиническое исследование голимумаба для внутривенного введения.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

- Родителями пациента и самим пациентом было подписано информированное согласие на участие в кли-

ническом исследовании и публикацию его результатов в июне 2012 г.

- От пациента и его родителей получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию, в июне 2012 г.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Merck.

### FINANCING SOURCE

The article has been sponsored by Merck.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева, Т. М. Дворяковская, Р. В. Денисова** — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

**К. Б. Исаева** — получение грантов на проведение исследований от компаний Roche, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Ekaterina I. Alexeeva, Tatyana M. Dvoryakovskaya, Rina V. Denisova** — obtaining research funding from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

**Kseniya B. Isayeva** — obtaining research funding from Roche, Novartis.

**Anna V. Mamutova, Anna N. Fetisova, Margarita A. Soloshenko** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**Е. И. Алексеева** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>  
**М. А. Солошенко** <http://orcid.org/0000-0002-6150-0880>  
**Р. В. Денисова** <https://orcid.org/0000-0002-1317-991>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2011. 794 p.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465–482. doi: 10.1002/acr.20460.
- Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):290–300. doi: 10.1038/nrrheum.2014.212.
- Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ювенильный артрит. / Под ред. Баранова А.А., Алексеевой Е.И. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 120 с. [Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Detskaya revmatologiya. Yuvenil'nyi artrit. Ed by Baranov A.A., Alexeeva E.I. Moscow: Peditr; 2013. 120 p. (In Russ).]
- Frampton JE. Golimumab: a review in inflammatory arthritis. *BioDrugs*. 2017;31(3):263–274. doi: 10.1007/s40259-017-0217-6.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96–109. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
- Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):21–29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.

- Кучинская Е.М., Костик М.М., Снегирева Л.С., и др. Эффективность применения препарата голимумаб у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита // *Педиатр*. — 2014. — Т. 5. — № 4 — С. 48–52. [Kuchinskaya EM, Kostik MM, Snegireva LS, et al. Efficacy of golimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr*. 2014;5(4):48–52. (In Russ).]
- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. doi: 10.1002/acr.20497.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–820. doi: 10.1056/NEJMoa0706290.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med*. 2000;342(11):763–769. doi: 10.1056/NEJM200003163421103.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110–1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–391. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8.