

Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, Д.В. Дагбаева, А.В. Бунин, О.С. Розвадовская,  
М.Н. Николаева, В.Я. Ельяшевич

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Инфликсимаб в практике лечения больных с активным ювенильным артритом

### Contacts:

Zholobova Elena Spartakovna, PhD, professor of the Department of Child Diseases of I.M. Sechenov First MSU

Address: 19, B. Pirogovskaya Street, Moscow, RF, 119435. Tel.: (499) 248-40-41

Article received: 24.04.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

В статье приводятся результаты наблюдения за пациентами с рефрактерными вариантами ювенильного артрита, лечившихся инфликсимабом в период с 2004 по 2011 гг. Препарат был назначен 41 пациенту: 19 — с системным ювенильным идиопатическим артритом, 6 — с суставным, 16 больным — с ювенильным спондилоартритом. Препарат вводили внутривенно капельно, из расчета 3–5 мг/кг массы тела по схеме 0, 2, 6 и далее каждые 8 нед. Наиболее выраженный терапевтический эффект отмечен при ювенильном спондилоартрите и при суставном ювенильном идиопатическом артрите. К 12-му месяцу наблюдения в этих группах у всех больных был достигнут хороший результат, соответствующий 70% улучшению по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи). У больных системным артритом умеренный положительный эффект наблюдался в первые 2 месяца лечения. К 6 мес показатели активности болезни достоверно не отличались от таковых перед назначением инфликсимаба.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, ювенильный спондилоартрит, инфликсимаб, эффективность противоревматической терапии.

Ювенильный артрит (ЮА) представляет собой гетерогенную группу хронических, тяжелых прогрессирующих болезней детей и подростков с преимущественным поражением суставов неясной этиологии и сложным, иммуноагрессивным патогенезом. Группа болезней включает ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), ювенильный спондилоартрит (ЮСА). Нозологии в детском возрасте часто не имеют четких отличий, обладают сходными клиническими проявлениями, имеют общие патогенетиче-

ские механизмы развития, поэтому часто объединяются под общим названием ювенильный артрит [1–3].

Стандартная противоревматическая терапия у детей с ЮА часто недостаточно эффективна. У ряда больных лечение метотрексатом, сульфасалазином, циклоспорином сопровождается развитием побочных эффектов. Несмотря на улучшение клинической картины, у значительной части пациентов продолжается прогрессирование заболевания.

E.S. Zholobova, O.J. Konopel'ko, D.V. Dagbayeva, A.V. Bunin, O.S. Rozvadovskaya, M.N. Nikolayeva,  
V.Y. Yeljashevitch

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

## Infliximab in treatment of active juvenile arthritis

The article includes the results of observation of patients with resistant forms of juvenile arthritis, who have received treatment with infliximab in the period of time since 2004 till 2011. The drug was administered to 41 patients: 19 with systemic juvenile idiopathic arthritis, 6 with articulate form and 16 with juvenile spondylarthritis. It was given intravenous (drop at a time), at first in dosage 3–5 mg/kg according to the scheme 0, 2, 6 and then every 8 weeks. The best efficacy was noted in juvenile spondylarthritis and articulate form of juvenile idiopathic arthritis. By the 12 th month of the observation all the patients in these groups have achieved good results, corresponding with 70 % of improvement according to pediatric criteria of the American College of Rheumatologists. In patients with systemic arthritis a moderate positive effect was seen in first two months of treatment. By the 6th month the signs of disease have not significantly differ from those before Infliximab administration.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, juvenile spondylarthritis, Infliximab, efficacy of antirheumatic therapy.

С 90-х гг. XX столетия развитие получил новый патогенетический подход к лечению ревматических болезней с использованием генно-инженерных биологических агентов (биологическая терапия), предполагающий непосредственное воздействие на клетки-мишени, цитокины и их рецепторы. Преимуществом такого метода является максимальная избирательность воздействия, позволяющая блокировать ключевые звенья патогенеза заболевания. Биологические препараты, полученные с помощью методов генной инженерии, представляют собой моноклональные антитела против определенных антигенов иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов, рецепторы к цитокинам, ко-стимулирующие, ко-ингибирующие молекулы.

Центральными провоспалительными цитокинами, участвующими в событиях при ЮИА, считают фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8 и др. С ФНО  $\alpha$  связывают такие эффекты, как активация нейтрофилов, макрофагов, Т и В лимфоцитов, индукция синтеза ИЛ 2, ИЛ 6, ИНФ  $\gamma$ , развитие хронического воспаления, деструкция хряща и потеря костной ткани и веса, образование острофазных воспалительных белков (СРБ, серомукоид и др.), индукция (регуляция) экспрессии межклеточных молекул адгезии и др. [2–4].

Одним из первых биологических препаратов, разработанных для лечения ревматических болезней, был препарат инфликсимаб, который зарегистрирован во многих странах мира и в России для лечения ревматоидного артрита взрослых, спондилоартрита, псориазического артрита. В детской практике препарат зарегистрирован только для лечения болезни Крона с 6-летнего возраста. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела. Молекула инфликсимаба на одну треть состоит из мышиного фрагмента, обладающего высокой аффинностью (связывающей способностью) к ФНО  $\alpha$ , и на две трети представляет фрагмент человеческого иммуноглобулина (IgG 1k). Благодаря блокированию ФНО  $\alpha$  и связанных с ним цитокинов происходит значительное уменьшение продукции медиаторов воспаления, участвующих в деструкции хряща и кости.

Эффективность инфликсимаба у взрослых больных ревматоидным артритом показана с высокой степенью доказательности. Продолжительное время инфлиksi-

маб был первым и единственным зарегистрированным биологическим препаратом в России. К этому времени у детских ревматологов накопилась большая группа пациентов, не отвечающих на стандартную противоревматическую терапию. Стало ясно, что длительное лечение глюкокортикоидами в высоких дозах приводит к такому числу осложнений, что их можно сопоставить с осложнениями, связанными с основным заболеванием. Все это явилось основанием для применения препарата у детей с ЮА [5–9]. Отечественный опыт использования инфликсимаба у больных ЮА стал уникальным по объему и длительности наблюдений в мировой детской ревматологии [5–9]. В зарубежной практике детских ревматологов также имеются данные о применении инфликсимаба у детей с ЮА [5, 10]. Результаты исследований свидетельствуют, что использование инфликсимаба в детской практике, также как и при РА взрослых, очень эффективно. У пациентов с ЮА на фоне лечения инфликсимабом достоверно снижались активность суставного синдрома и лабораторные показатели активности, улучшалось качество жизни [5–11].

В ревматологическом отделении Клиники детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова инфликсимаб используется с 2002 г. группой исследователей под руководством профессора Е.И. Алексеевой. В дальнейшем эти пациенты наблюдались в Научном центре здоровья детей РАМН, и результаты их лечения опубликованы в серии статей Е.И. Алексеевой с соавт. [5–8]. В настоящей работе мы приводим данные собственного наблюдения за пациентами с рефрактерными вариантами ювенильного артрита в период с 2004 по 2011 гг.

**Цель и задачи настоящего исследования** — оценка эффективности и безопасности лечения инфликсимабом различных форм и вариантов ЮА в условиях реальной клинической практики.

**Дизайн исследования:** открытое наблюдательное проспективное исследование.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе второго ревматологического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Форма ЮА		
	ЮИА системный	ЮИА суставной	ЮСА
Число больных	19	6	16
Соотношение девочки/мальчики	13/6	2/4	2/14
Возраст, годы	10,3 ± 3,2	11,2 ± 4	14,6 ± 1,6
Возраст начала заболевания	4,0 ± 3,1	4,6 ± 2,4	10,2 ± 2,9
Длительность заболевания в годах	6,6 ± 3	6,7 ± 3,7	4,5 ± 2,7

*Примечание.* ЮА — ювенильный артрит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЮСА — ювенильный спондилоартрит.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Форма ЮА		
	ЮИА системный	ЮИА суставной	ЮСА
Число суставов с активным артритом	18 ± 5	9,7 ± 7,4	6,8 ± 3,3
Число суставов с ограничением функции	19,7 ± 4,7	13,3 ± 9,2	8,25 ± 2,9
Ригидность позвоночника	–	–	13 (81,3%)
Энтезопатии	–	–	14 (87,5%)
Оценка активности болезни врачом по ВАШ	98 ± 19	96 ± 21,6	89,5 ± 7,1
Оценка общего самочувствия пациентом по ВАШ	87 ± 6,9	85 ± 15,2	76,3 ± 11,7
СНАQ	3 ± 1,05	3 ± 0,75	2,4 ± 0,6
СРБ, мг/дл	7,5 ± 5,2	6,4 ± 4	8,3 ± 5,5
СОЭ, мм/ч	41,3 ± 18	40,8 ± 23	47,8 ± 12,2

Примечание. ЮА — ювенильный артрит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ЮСА — ювенильный спондилоартрит; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СНАQ — Опросник Childhood Health Assessment Questionnaire.

В исследование был включен 41 пациент: 19 — с системным ювенильным идиопатическим артритом, 6 — с суставными вариантами болезни, 16 — с ювенильным спондилоартритом. Демографическая и клиническая характеристики больных представлена в табл. 1, 2.

Инфликсимаб назначали в случае неэффективности стандартной противоревматической терапии. В связи с тем, что препарат официально не зарегистрирован для применения у детей с ЮА, было получено разрешение Локального этического комитета, решение о назначении принималось коллегиально. Препарат назначался, если родители пациентов и сами пациенты старше 14 лет давали письменное информированное согласие. Всем детям перед инициацией терапии проводился комплекс обследований и манипуляций: выявление и лечение хронических очагов инфекции, консультации фтизиатра о возможности использования ингибиторов ФНО α.

Инфузии инфликсимаба проводились в условиях отделения под наблюдением врачей. Инфликсимаб применялся внутривенно капельно, первоначально из расчета 3–5 мг/кг массы тела по схеме 0, 2, 6 и далее каждые 8 нед. При недостаточной эффективности у 3 больных доза инфликсимаба на 3 году была повышена до 8 мг/кг. Перед первыми инфузиями проводилась парентеральная премедикация метилпреднизолоном в дозе 125 мг на введение.

Для оценки эффективности терапии использовались педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР педи) 30, 50, 70, 90 и 100% ответа на терапию. Критерии включают 6 показателей: 1) число суставов с активным артритом (из 75 суставов); 2) число суставов с ограничением функции (из 75 суставов); 3) СОЭ и/или СРБ; 4) общую оценку активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 5) оценку общего самочувствия (активности болезни) пациентом или его родителем по ВАШ; 6) оценку функциональной

способности с помощью Опросника Childhood Health Assessment Questionnaire — СНАQ. При достижении 30% улучшения по критериям АКР педи правомерно говорить об умеренно положительном результате проводимой терапии, 50% — о хорошем результате; 70% и более — об очень хорошем результате.

Эффективность инфликсимаба по критериям АКР педи 30, 50, 70, 90, 100 оценивалась через 3, 6, 12 мес от начала терапии. Часть пациентов продолжает получать препарат до настоящего времени (более 4 лет).

Оценка безопасности и переносимости инфликсимаба проводилась по клиническим признакам непереносимости (аллергическая реакция, тошнота, головная боль, рвота, боли в животе, увеличение размеров печени); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови). Для исключения тубинфицирования проводились рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, реакция Манту и/или Диаскинтест.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов с **системным ЮИА** такие экстраартикулярные проявления, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, сыпь, кардит наблюдались в дебюте и/или в разгар заболевания. К моменту назначения терапии инфликсимабом у большинства пациентов этой группы отмечались периодическая лихорадка, лимфаденопатия, реже сыпь и гепатоспленомегалия. У всех детей выявлен полиартрит с нарушением функции в суставах и высокими лабораторными показателями активности (СОЭ, сывороточный уровень СРБ) (см. табл. 2). Все пациенты до назначения инфликсимаба получали 2 и более базисных иммуносупрессивных препарата. Из них 13 детей (68,4%) лечились глюкокортикоидами (ГК) перорально, 19 больным (100%) проводились пульс-терапия метилпреднизолоном и внутрисуставное

введение глюкокортикоидов. Все 19 (100%) пациентов получали метотрексат в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> в нед, 17 (89,5%) — его комбинацию с циклоспорином, 7 детей (36,8%) — с лефлуномидом.

У больных с **суставным ЮИА** также наблюдался полиартрит с ограничением функции в суставах и высокими лабораторными показателями активности (см. табл. 2). Все дети до назначения инфликсимаба в анамнезе получали 2 и более иммуносупрессивных препарата, трое детей — ГК внутрь, всем проводились пульс-терапия метилпреднизолоном и внутрисуставное введение ГК. Все дети лечились метотрексатом в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> в нед, 2 ребенка (33%) — его комбинацией с лефлуномидом, 3 (50%) — с циклоспорином.

В группе пациентов с ювенильным спондилоартритом преобладали мальчики (14 из 16), дебют заболевания у них приходился на возраст 10,2 ± 2,9 лет. В клинической картине наблюдались периферический полиартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей с нарушением функции в суставах, энтезопатии, ригидность позвоночника. Показатели оценочных проб составили: Томайера — 15,7 ± 12,8 см, Отта — 3,2 ± 2,7 см, Шобера — 3,6 ± 0,8 см. Практически у половины больных этой группы отмечались высокие лабораторные показатели активности (см. табл. 2), HLA-B27 выявлен у 9 из 11 обследованных больных этой группы. По данным рентгенологического обследования, признаки сакроилеита выявлены у 50% пациентов, по данным МРТ крестцово-подвздошных сочленений — у всех обследованных больных. До назначения инфликсимаба все пациенты получали сульфасалазин в дозе 30–40 мг на кг массы тела в сут, 7 — его комбинацию с метотрексатом, 2 — с лефлуномидом. К моменту назначения инфликсимаба преднизолон перорально принимал один больной. Учитывая прогрессирующее течение и тяжесть заболевания, рецидивирующий суставной синдром, всем больным с ЮСА проводились пульс-терапия метилпреднизолоном и пункции периферических суставов с введением ГК.

#### **Эффект терапии инфликсимабом у пациентов с системной формой ЮИА**

Через 3 мес от начала терапии у детей с системным ЮИА купировались системные проявления. Уменьшилось число суставов с активным артритом (с 18 ± 5 до 10,8 ± 8,3) и с ограничением функции (с 19,7 ± 4,7 до 14,3 ± 3,4), снизились СОЭ (41,3 ± 18; 20 ± 19 мм/ч до и через 3 мес, соответственно) и сывороточный уровень СРБ (7,5 ± 5,2; 4,6 ± 3,4 мг/дл до и через 3 мес, соответственно).

Через 3 мес 30% улучшение по критериям АКР педи было зарегистрировано у 18 детей (94,7%), 50% улучшение — у 9 (47,4%), 70% — у 4 (21%) пациентов, 90% — у 1 (5,3%) больного. У одного ребенка эффекта от проводимой терапии отмечено не было.

Через 6 мес двое пациентов выбыли из исследования: один в связи с развитием анафилактической реакции при пятом введении инфликсимаба, у другого развился острый приступ мочекаменной болезни. Участие в исследовании продолжили 17 детей.

Через 6 мес достоверной динамики изменений активности суставного синдрома и лабораторных показателей у наблюдаемых пациентов не отмечалось. 30% улучшение зарегистрировано у 16 детей (94%), 50% — у 8 (47%), 70% — у 2 (12%) пациентов. У одного ребенка ответа на лечение инфликсимабом не было.

Через 12 мес еще один пациент выбыл из исследования в связи с прерыванием терапии, 16 — продолжили лечение инфликсимабом. У наблюдаемых детей отмечалось нарастание активности болезни, о чем свидетельствовали увеличение числа суставов с активным артритом и суставов с ограничением функции до 19,4 ± 5,8, нарастание СОЭ до 30 ± 19 мм/ч, сывороточного уровня СРБ до 5,7 ± 6 мг/дл. Показатели активности болезни достоверно не отличались от таковых до назначения инфликсимаба. В связи с неэффективностью препарат был отменен у 13 пациентов.

У троих больных на 3-м году терапии доза инфликсимаба была повышена до 8 мг/кг на введение. У одного ребенка на этом фоне было зарегистрировано 50% улучшение по критериям АКР педи, у 2 — ремиссия заболевания.

#### **Эффект терапии инфликсимабом у пациентов с суставной формой ЮИА**

Через 3 мес от начала лечения детей с суставным ЮИА значительно снизилось число суставов с активным артритом (с 9,7 ± 7,4 до 5,5 ± 4,2) и суставов с ограничением функции (13,3 ± 9,2; 10,3 ± 9,4 до и через 3 мес, соответственно). Также наблюдалось снижение СОЭ (40,8 ± 23; 22 ± 17 мм/ч) и сывороточной концентрации СРБ (6,4 ± 4; 1,2 ± 0,8 мг/дл до и через 3 мес, соответственно).

30% улучшение было зарегистрировано у всех детей, 50% — у 5, 70% — у 3, 90% — у 2, 100% — у 1. У одного ребенка эффекта от проводимой терапии отмечено не было.

В дальнейшем положительный эффект терапии инфликсимабом нарастал. Через 6 мес один пациент выбыл из исследования в связи с достижением 18-летнего возраста. Участие в исследовании продолжили 5 детей. У них уменьшилось число суставов с активным артритом (с 19,7 ± 7,4 до 4,4 ± 5,6) и суставов с ограничением функции (с 13,3 ± 9,2 до 10 ± 9,2), снизились СОЭ (с 40,8 ± 23 до 28 ± 25 мм/ч), сывороточный уровень СРБ (с 5,5 ± 4,2 до 0,3 ± 0,4 мг/дл).

К 6-му мес терапии у 4 детей отмечалось 70%, у 2–90%, у 1–100% улучшение по критериям АКР педи. У одного ребенка развилось обострение основного заболевания, в связи с чем инфликсимаб был отменен.

В течение 1 года инфликсимаб получали 4 ребенка. Число суставов с активным артритом у них уменьшилось



до  $1,5 \pm 0,9$ , а суставов с ограничением функции — до  $6,25 \pm 10,0$ ; снизились СОЭ — до  $12,7 \pm 11,2$  мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до  $0,95 \pm 0,2$  мг/дл. У 2 детей достигнуто 70%, у 1–90%, у 1–100% улучшение по критериям АКР педи.

На третьем году лечения у одного ребенка развилась вторичная резистентность к препарату, в связи с чем инфликсимаб был отменен. Продолжают получать инфликсимаб с хорошим эффектом 3 детей.

### Эффект терапии инфликсимабом у больных с ювенильным спондилоартритом

Лечение инфликсимабом больных с ювенильным спондилоартритом обеспечивало достижение быстрого и существенного терапевтического эффекта. Через 3 мес число суставов с активным артритом уменьшилось в 4 раза и составило  $1,75 \pm 1,8$ , суставов с ограничением функции — в 2 раза — до  $4,75 \pm 4,3$ . Через 6 мес суставы с активным артритом не выявлялись.

Число суставов с ограничением функции через 6 мес уменьшилось в 3 раза по сравнению с исходным и составило  $3,1 \pm 3,5$ , а через 12 мес —  $2,66 \pm 2,7$ .

Через 3 мес также отмечалась выраженная положительная динамика лабораторных показателей активности: СОЭ снизилась более чем в 5 раз (с  $47,8 \pm 12,2$  до  $9,1 \pm 6,3$ ) СРБ — в 7 раз (с  $8,3 \pm 5,5$  до  $1,2 \pm 3,5$ ), через 6 и 12 мес показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялись в пределах нормальных значений.

Через 3 мес от начала терапии инфликсимабом 50% улучшение по критериям АКР педи зарегистрировано у всех 16 пациентов (100%), 70% — у 13 (81,3%), 90% — у 3 (18,7%). В течение следующих 3 мес из исследования выбыло двое детей (введение препарата продолжалось по месту жительства). Через 6 мес 70% улучшение сохранялось у 12 из 14 детей (85,8%), 90% — у 4 (28,6%), 100% — у 2 (14,3%) пациентов.

К 12-му мес наблюдения из исследования выбыли еще 3 ребенка (2 детей достигли 18-летнего возраста). Срок лечения одного ребенка к настоящему времени менее 12 мес.

Через 12 мес эффект терапии оценивался у 11 детей. 70% улучшение по критериям АКР педи наблюдалось у всех 11 детей, 100% — у 2 пациентов (18,2%).

Из 16 больных ювенильным спондилоартритом, лечившихся инфликсимабом, продолжают терапию до настоящего времени 11 человек.

### Побочные реакции на введение препарата инфликсимаб

У 5 из 41 пациента (12%) развились следующие инфузионные реакции: сосудистые, цианоз, затруднение дыхания, тошнота (у 4), аллергические высыпания на первые введения препарата (у 1). В связи с инфузионной реакцией препарат отменен только у 1 пациента. В остальных случаях реакции быстро купировались замедлением скорости введения инфликсимаба, внутривенным введением ГК, назначением антигистаминных препаратов. Инфузионные реакции наблюдались только у детей с системным ЮИА.

У 1 ребенка на 3-м году лечения выявлен туберкулезный комплекс с локализацией очага в верхней доле левого легкого. У 2 больных развилась герпетическая инфекция, вызванная *Herpes zoster*. При всех инфекционных осложнениях препарат был отменен.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее эффективным инфликсимаб был у больных с ювенильным спондилоартритом. Через 12 мес от начала терапии очень хороший терапевтический эффект отмечался у всех детей, у 2 пациентов зафиксирована медикаментозная ремиссия.

У больных **суставным ЮИА** инфликсимаб также оказывал хороший терапевтический эффект. Однако достоверно судить о нем не представляется возможным в связи с недостаточной выборкой больных.

Менее значимым эффект был в группе больных с **системным ЮИА**. После первоначальной положительной динамики вновь наблюдалось нарастание клинических и лабораторных показателей активности болезни. У пациентов с системным ЮИА чаще, чем при других вариантах развивалась вторичная рефрактерность. Среди больных с системным ЮИА, получающих инфликсимаб, было зарегистрировано наибольшее число неблагоприятных побочных эффектов. Полученные результаты согласуются с известными ранее опубликованными данными [5–11].

### REFERENCES

1. Cassidi J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. W.B. Saunders Company. Toronto. 2002. 819 p.
2. Alekseeva E.I., Litvitskii P.F. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Etiologiya. Patogenez. Klinika. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov. Pod obshchei red. akad. RAMN, prof. A.A. Baranova* [Juvenile Rheumatoid Arthritis. Etiology. Pathogenesis. Clinical Picture. Diagnostic Procedure and Treatment. Guide for doctors, teachers

and research scientists. Edited by academician, member of RAMS, professor A.A. Baranov]. Moscow, VEDI, 2007. 368 p.

3. Zholobova E.S., Shakhbazyan I.E., Ulybina O.V. etc. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Rukovodstvo po detskoj revmatologii. Pod red. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaevoi, G.A. Lyskinoi* [Juvenile Rheumatoid Arthritis. Guideline on Pediatric Rheumatology. Edited by N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyskina]. Moscow, GEOTAR-Media, 2011. pp. 162–245.

4. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol. Suppl.* 1999; 57: 16–21.
5. 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 (1): 131–139.
6. Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2006; 5 (2): 20–30.
7. Alekseeva E.I., Alekseeva A.M., Bzarova T.M. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2006; 5 (1): 17–23.
8. Alekseeva E.I., Alekseeva A.M., Valieva S.I. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2008; 7: 42–54.
9. Kozlova A.L., Alekseeva E.I., Valieva S.I. etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2009; 8 (2): 20–26.
10. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (2): 548–553.
11. Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R., Shapovalenko etc. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2010; 9 (1): 142–149.