

Л.А. Балыкова¹, Н.В. Ивянская², Т.И. Корнилова², А.В. Балыкова¹

¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

² Мордовская детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск

Эффективность инфликсимаба у больной с неблагоприятным течением ювенильного ревматоидного артрита

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Адрес: 430032, Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15, тел.: (927) 276-10-64, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 11.05.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье приводятся сведения об агрессивном быстро прогрессирующем течении тяжелого полиартрикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), резистентного к стандартной иммунодепрессивной терапии. Описано успешное применение генно-инженерного биологического агента инфликсимаба у пациентки со сверхранним (до 6 мес) артритом. Уже после первой инъекции существенно уменьшился болевой синдром, после второй — снизились лабораторные показатели активности болезни, после третьей — полностью купировались экссудативные явления в суставах, утренняя скованность, восстановилась функциональная активность ребенка. Таким образом, к 6 нед лечения достигнута неактивная фаза болезни, полностью восстановлены движения в суставах, отменены нестероидные противовоспалительные средства. Параллельно купированы изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Приведенный пример свидетельствует о высокой эффективности антагониста фактора некроза опухоли α — инфликсимаба у больной с агрессивным течением и маркерами неблагоприятного прогноза на очень ранних стадиях ЮРА, до развития необратимых изменений в суставах.

Ключевые слова: дети, ранний ювенильный ревматоидный артрит, инфликсимаб, лечение.

157

Несмотря на достигнутые за последние 20 лет успехи в лечении ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), проблема сохраняет свою актуальность [1]. Около 40% пациентов остаются нечувствительными даже к самым современным методикам лечения и имеют неудовлет-

ворительное качество жизни [2]. Для достижения цели лечения ревматоидного артрита — ремиссии или минимальной активности болезнь должна быть диагностирована как можно раньше, а лечение начато в дебюте заболевания. При нелеченном хроническом воспалении

L.A. Balykova¹, N.V. Ivyanskaya², T.I. Kornilova², A.V. Balykova¹

¹ N.P. Ogaryov Mordovia State University, Saransk

² Mordovia Children's Republic Clinical Hospital № 2, Saransk

Efficacy of infliximab in patient with unfavorable clinical course of juvenile rheumatoid arthritis

The article presents a case report of aggressive rapidly progressive severe polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) resistant to standard immunosuppressive treatment. Patient with extra-early (up to 6 months) arthritis was successfully treated with genetically engineered biological agent infliximab. Pain decreased significantly after first injection of a drug, the second injection resulted in decrease of laboratory activity, third one completely stopped exudative lesion of joints, morning stiffness, and restored functional activity of a child. Thus, after 6 months the disease was transferred to inactive phase, motions of joints restored, there was no need in nonsteroid anti-inflammatory drugs. Cardiovascular symptoms stopped as well. The case report showed high efficacy of tumor necrotizing factor α blocker infliximab in patients with aggressive clinical course and markers of unfavorable prognosis at very early stages of JRA before irreversible lesions of joints happen.

Key words: children, early juvenile rheumatoid arthritis, infliximab, treatment.

Таблица 1. Факторы риска быстрого прогрессирования ревматоидного артрита

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Начало в раннем возрасте Неэффективность терапии 2 базисными препаратами в течение 6 мес Более 3 отеčných суставов Высокий показатель активности DAS (> 4,02) Оценка по шкале HAQ > 4	Повышение СОЭ (> 28 мм/ч) Повышение СРБ (> 0,6 мг%) Признаки эрозии при рентгенографии или магнитно- резонансной томографии (показатель vdH > 2,6)

нарушается «тонкий» процесс регуляции синтеза медиаторов воспаления, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 12, фактора некроза опухоли (ФНО) α , что ведет к необратимому повреждению хрящевой и костной тканей [3]. Длительно существующий ревматоидный артрит значительно увеличивает тяжесть этого повреждения, усугубляет имеющуюся функциональную недостаточность и снижает эффективность терапии [4]. Раннее начало болезнь-модифицирующей и/или биологической терапии, напротив, может остановить прогрессирование процесса и, в ряде случаев, инициировать развитие ремиссии заболевания [5].

Однако, следует заметить, что прогрессирование ревматоидного артрита независимо от длительности болезни индивидуально, вариабельно и, очевидно, генетически детерминировано [6], поэтому крайне важно раннее выявление и максимально активное лечение пациентов с активным прогрессирующим артритом [7]. Считается, что интенсивное лечение взрослых пациентов с ревматоидным артритом должно проводиться сразу после установления диагноза, при наличии следующих факторов неблагоприятного прогноза: раннее начало болезни, значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), симметричная припухлость 20 и более суставов [8]. На основании результатов исследования ASPIRE были предложены 2 модели определения риска быстрого прогрессирования ревматоидного артрита, включающие число пораженных суставов, уровень ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ)/СОЭ [9]. Результаты исследования BeSt позволили установить, что не только биохимические и иммунологические маркеры (РФ, уровень СРБ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), но и число эрозий на суставной поверхности хряща являются независимыми и важными факторами прогрессирования ревматоидного артрита [10]. Р. Emery и соавт. (2008) считают, что факторы риска быстрого прогрессирования процесса имеют более половины больных с РА (табл. 1). Именно они в первую очередь нуждаются в ранней комбинированной терапии с использованием не только классических болезнь-модифицирующих средств, но и биологических агентов [11].

С другой стороны, высокий уровень острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А) и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6) обуславливают высокую вероятность развития атерогенных процессов в стенке сосудов и, как следствие, ранних кардиоваску-

лярных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом [12–14], особенно женщин, позитивных по РФ [15]. Безусловно, у детей эти процессы менее выражены, отсутствуют также и многие традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. Вместе с тем закономерности формирования атеросклероз-опосредованных состояний при ревматоидном артрите у детей и взрослых имеют много общего [16, 17].

В педиатрической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом становится особенно важным еще и потому, что фактически у половины детей с ревматоидным артритом инвалидность развивается в течение 1-го года, у 95% — к концу 2-го года заболевания. По мнению проф. Е.И. Алексеевой (2009), не только системный, но и полиартикулярный вариант ЮРА имеет крайне неблагоприятный прогноз при условии раннего начала болезни (до 5 лет), быстрого (в течение 6 мес) формирования симметричного генерализованного суставного синдрома, непрерывно рецидивирующего течения заболевания, значительного и стойкого повышения СОЭ, концентраций СРБ, IgG и РФ в сыворотке крови, нарастания функциональной недостаточности суставов и ограничения способности к самообслуживанию в течение первых 6–12 мес болезни [18].

Подобное течение заболевания иллюстрирует следующий клинический пример. **Больная С.** наблюдается в Мордовской детской республиканской клинической больнице (МДРКБ) № 2 с ноября 2009 г. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне рецидивирующей пиодермии, первых срочных родов. Вес при рождении — 3150 г. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний родители отмечают острые респираторные вирусные инфекции, краснуху. Профилактические прививки проведены по календарю. Реакция Манту до 2008 г. — отрицательная, с 2008 г. — гиперемия 6–8 мм. Наследственность отягощена по линии отца: у бабушки — полиартрит, у дяди — хроническая ревматическая болезнь.

Дебют заболевания был зафиксирован в октябре 2009 г. в возрасте 10 лет: у ребенка появились боли, утренняя скованность и ограничения движений в коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей. Участковым педиатром назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотик. Эффекта от лечения не получено, в связи с чем в ноябре 2009 г. госпитализирована в отделение кардиоревматологии МДРКБ № 2. Суставной синдром характеризовался тенденцией к прогрессированию: утренняя скованность до 2 ч; припухлость коленных, голеностопных, правого локтевого и плечевого суставов, ограничение движений и болезненность в этих суставах и суставах шейного отдела позвоночника. Периодически у ребенка фиксировались подъемы температуры до субфебрильных цифр без сопутствующих катаральных явлений. При обследовании: повышение лабораторных показателей: СОЭ — 21 мм/ч, СРБ — 13 мг/л (при норме < 6), серомукоид — 0,3 Ед (при норме < 0,22), РФ — 32 МЕ/мл (при норме < 16).

На рентгенограмме кистей от декабря 2009 г. на фоне умеренно выраженного остеопороза отмечаются элементы кистовидной перестройки дистальных метаэпифизов проксимальных фаланг 3 и 4-го пальцев правой кисти. На рентгенограмме коленных, голеностопных суставов, стоп — суставные щели сужены в латеральных отделах коленных суставов, межмыщелковые бугорки незначительно скошены, мягкие ткани уплотнены. В голеностопных суставах щели равномерные. Костная структура головок плюсневых костей изменена за счет участков кистовидной перестройки.

Поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартритический вариант, серопозитивный, рентгенологическая стадия 1–2, лабораторная активность 2, нарушение функции суставов 2». Назначены базисная терапия метотрексатом (из расчета 20 мг/м² поверхности тела в неделю), фолиевая кислота, препараты кальция, НПВП. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось.

Повторная госпитализация в МДРКБ № 2 — в январе–марте 2010 г. в связи с ухудшением состояния после перенесенной респираторной вирусной инфекции. Состояние при поступлении тяжелое. Отмечались подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Выражена бледность кожи, «тени» под глазами, лимфаденопатия, увеличение печени на 1,5 см ниже края реберной дуги. Суставной синдром генерализованный с поражением позвоночника (главным образом, шейного отдела), умеренной припухлостью коленных, голеностопных, лучезапястных, сглаженностью контуров проксимальных межфаланговых суставов 2 и 3-го пальцев левой кисти, проксимальных межфаланговых суставов 1 и 4-го пальцев правой кисти, пястно-фаланговых суставов 3 и 4-го пальцев обеих кистей. Функция голеностопных, коленных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и позвоночника резко нарушена. Утренняя скованность — до 3 ч.

Реакция Манту от 15.01.10 с 2 ТЕ — гиперемия 10 мм. Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. Консультирована фтизиатром. Заключение: тубинфицирована. Консультирована гематологом, проведена костномозговая пункция. Данных о наличии гемобластоза не получено. В анализах крови признаки воспаления: СОЭ — 33 мм/ч, СРБ — 30 мг/л, серомукоид — 0,38 Ед, РФ — 72 МЕ/мл, а также атерогенные «сдвиги»: общий холестерин — 4,9 ммоль/л, α -холестерин — 0,74 ммоль/л (при норме 0,9–1,9 ммоль/л), антиатерогенный аполипопротеин А1 — 92 мг/дл (при норме ≥ 115 мг/дл), триглицериды — 1,89 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,8 (при норме < 2,5). Тромбоциты — $431,5 \times 10^9$ /л, фактор Виллебранда — 137% (при норме 80–120%).

Учитывая тяжесть состояния и отдельные системные проявления, было решено провести пульс-терапию метотрексатом внутривенно капельно из расчета 45 мг/м² поверхности тела в неделю, № 8. После первых инъекций зафиксировано улучшение, однако после 4-й — очередное обострение в виде повышения температуры до фебрильных цифр, обострение суставного синдрома, вовлечения в процесс тазобедренных суставов, нарастания лабораторных признаков

активности (нейтрофильный лейкоцитоз — до 11×10^9 /л, из них сегментоядерных нейтрофилов — 90%, ускорение СОЭ — до 48 мм/ч), существенного ухудшения функциональной активности и качества жизни ребенка. В связи с этим в феврале 2010 г. в схему лечения введен второй базисный препарат — циклоспорин А (из расчета 4,0 мг/кг в сутки), проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (курсовая доза — 1495 мг). На фоне лечения сохранялись утренняя скованность до 5 ч, подъемы температуры и высокие лабораторные признаки активности болезни (лейкоцитоз — 12×10^9 /л, анемия со снижением уровня гемоглобина до 96 г/л, тромбоцитоз — 412×10^9 /л, увеличение СОЭ до 52 мм/ч, уровня СРБ — до 60 мг/л, РФ — до 96 МЕ/мл). Прогрессировал суставной синдром: девочка на корточки не присаживалась, пробы «домик» (рис. 1), «замок», Томайера не выполняла, пальцы в кулак не собирала, руками до плеч не доставала, в первой половине дня себя не обслуживала, нуждалась в помощи взрослых. Кроме того, было отмечено поражение печени (АЛТ — 78,2 Ед/л при норме < 42, АСТ — 53,7 Ед/л при норме < 37, билирубин — 23 мкмоль/л, альбумины — 43,2%). Выявлены признаки «ревматоидной» кахексии со значительным снижением мышечной массы и относительным увеличением жировой ткани, которая рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [17].

Рис. 1. Функциональная активность больной С. (11 лет 4 мес) до начала лечения инфликсимабом



Примечание. А — функциональная способность лучезапястных суставов, Б — подвижность шейного отдела позвоночника, В — функциональная способность коленных суставов, Г — проба Томайера.

По данным эхокардиографии: легкая дилатация левого желудочка (конечный диастолический размер — 44 мм, при норме — 40 мм). По результатам суточного мониторинга артериального давления (АД): тенденция к повышению систолического АД в дневное время до 117 ± 21 мм рт. ст. (особенно в утренние часы) и снижению — в ночное время до 66 ± 14 мм рт. ст.; индекс времени гипертензии (процент измерений с повышенным АД) составил 23%, циркадный индекс — 25%, что свидетельствует об избыточном снижении АД в ночные часы. При суточной регистрации ЭКГ: тенденция к повышению частоты сердечных сокращений (109 ± 14 в мин) днем и к брадикардии (70 ± 9 в мин) — ночью, в результате чего отмечено повышение циркадного индекса до 1,45. Выявляемость эпизодов наджелудочкового ритма и синусовой блокады превышала аналогичные показатели у здоровых детей. Кроме того, по данным мониторинга ЭКГ были зарегистрированы метаболические нарушения и признаки электрической нестабильности миокарда (увеличение QTc выше 460 мс в течение 34% времени наблюдения). Данные ультразвукового дуплексного сканирования: толщина комплекса интима-медиа для левой общей сонной артерии — 0,55 мм, для правой — 0,46 мм без изменения структуры сосудистой стенки. Выявленные изменения являются отражением высокой активности процесса и свидетельствуют о возможном риске формирования атеросклероз-опосредованных кардиоваскулярных нарушений в дальнейшем.

Учитывая имеющиеся признаки агрессивного течения заболевания — более 20 активных суставов, значительное увеличение СОЭ, уровней СРБ и РФ, значительное снижение качества жизни (индекс СНАQ — 2,5), неэффективность базисной (в т.ч. комбинированной) противоревматической терапии в течение 4 мес, анатомические изменения в суставах, встала задача смены тактики ведения больной. По рекомендациям EULAR, с учетом ключевой роли ФНО α в патогенезе ревматоидного артрита и его отрицательного влияния на состояние костной и хрящевой тканей [19, 20], для больных с неблагоприятным прогнозом при неэффективности базисных противоревматических препаратов средством первой линии должны быть блокаторы ФНО α .

Среди лекарственных средств этой группы наибольший опыт использования в России имеет инфликсимаб (Ремикейд, MSD, США) — химерные моноклональные антитела к ФНО α . По данным клинических исследований, инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект при ревматоидном артрите, замедляя прогрессирование анатомической деструкции суставов и индуцируя в некоторых случаях развитие безмедикаментозной ремиссии [21–23]. Исследования по оценке эффективности инфликсимаба при ювенильных артритах охватывают гораздо меньший контингент больных (табл. 2) [24–36]. Самый большой опыт в этой области (172 ребенка, из них 122 — с ювенильным артритом) имеют сотрудники ревматологического отделения НЦЗД во главе с проф. Е.И. Алексеевой. Ими установлена способность инфликсимаба в короткие сроки индуцировать развитие клинико-лабораторной ремиссии у 61–83% пациентов с суставными формами

ЮРА [37, 38]. Единственное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности инфликсимаба при ювенильных артритах в открытой фазе также показало его преимущество перед метотрексатом: к 52-й нед 50% ответ по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi) был получен у 70% пациентов, а к 204-й нед 30, 50, 70, 90% улучшение и отсутствие активности болезни (ремиссия) — у 44, 40, 33, 24 и 13% детей, соответственно [39, 40].

Мы имеем собственный небольшой опыт использования инфликсимаба (в комбинации с метотрексатом) у детей с тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной базисной терапии. С 2004 г. нами пролечено 10 детей, среди которых 1 пациент — с системным, 6 — с поли- и 3 — с олигоартикулярным вариантом ЮРА. Средняя длительность болезни составила $5,9 \pm 2,8$ года, анатомическая стадия соответствовала $2,1 \pm 0,2$, лабораторная активность болезни — $2,4 \pm 0,2$ степени, индекс качества жизни СНАQ — $1,95 \pm 1,3$ баллов. Препарат назначался с одобрения локального этического комитета при Мордовском госуниверситете после получения информированного согласия родителей.

Назначение инфликсимаба приводило к быстрому (после 2–3-й инъекции) улучшению общего состояния и уменьшению выраженности болевого синдрома. После 14-й нед лечения у всех пациентов отмечалось уменьшение индекса Ричи, индексов припухлости и болезненности, а также индекса активности DAS28 — с $5,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,3$ против $3,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) у пациентов контрольной группы (сопоставимых с обследованными по клинико-лабораторной активности, анатомическому и функциональному классу болезни, но не получавших биологической терапии). После 30-й нед лечения инфликсимабом отмечена практически полная редукция суставного синдрома, восстановление функциональной активности с $3,1 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе у 50% больных отмечено обострение заболевания. К 46-й нед наблюдения лечение продолжали получать 9 человек (у одного мальчика с системным вариантом болезни после кратковременного улучшения развилось обострение заболевания, в связи с чем препарат был отменен), из них у 2 достигнута ремиссия/неактивная стадия болезни, у 3–70%, у 3–50% и у 1 (с полиартикулярным вариантом) — 30% улучшение по критериям ACR pedi. При этом максимально выраженный эффект получен у детей с олигоартритом и небольшой (до 2 лет) длительностью заболевания.

Способность препарата в сочетании с метотрексатом при раннем ревматоидном артрите в более короткие сроки, в отличие от других методик лечения, улучшать функциональную активность суставов, замедлять прогрессирование костно-хрящевой деструкции и повышать качество жизни пациентов продемонстрирована в рамках многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований BeSt, ATTRACT, ASPIRE и др. [41–44]. Очевидно, что особенно актуальным раннее применение инфликсимаба будет для пациентов с быстропрогрессирующим агрессивным ревматоидным артритом.

Таблица 2. Результаты клинических исследований применения инфликсимаба при ЮРА

Исследования	Число больных	Диагноз	Эффективность	Побочные реакции, число больных (%)
Lahdenne и соавт., 2003	14	ЮИА	67, 83 и 78% пациентов ответили 50% улучшением по ACR pedi через 3, 6 и 12 мес. Через 1 год по ACR pedi — 75% улучшение у 67% пациентов	5 (36)
Scarazatti и соавт., 2001	9	ЮИА	После первой инъекции — значительное улучшение	1 (11)
Gerloni и соавт., 2005	24	ЮИА	Улучшение после первой инфузии. К концу года наблюдения 20% ответ выявлен у 67% пациентов	12 (50), в т.ч. у 29% — инфузионные реакции
Chaturvedi и соавт., 2002	9	ЮИА	После 4 инфузий ACR pedi 50% достигнут у 5 детей, ACR pedi 20% — у 2	3 (33), в т.ч. у 22% — инфузионные реакции
Honkanen и соавт., 2002	26	ЮИА	У 23% пациентов к концу 1-го года лечения отмечена ремиссия, у 11,5% — потеря первоначального эффекта, у других — значительное улучшение	4 (15,4)
Vinje и соавт., 2000	11	ЮИА	У большинства — значительное улучшение уже после первых инфузий	2 (18) — инфузионные реакции
Masatlioglu и соавт., 2002	12	ЮИА	Значительное клиничко-лабораторное улучшение к 24-й нед и снижение уровня ФНО α	2 (16,7)
Levalampi и соавт., 2007	8	ЮИА	Улучшение по всем параметрам после первой инфузии	—
Pontikaki и соавт., 2006	78	ЮИА	30% и более улучшение по ACR pedi получено у 60–64% пациентов. Препарат неэффективен — у 3,8%	28 (35)
Russo и соавт., 2006–2009	26	ЮИА	88% пациентов достигли 30% ответа по ACR pedi, 50 и 70% ответ наблюдался у 73 и 58%, соответственно. У 50% — ремиссия к концу года	6 (23) — тяжелые инфузионные реакции
Tynjala P. и соавт., 2009	104	ЮИА	Подавление воспаления увеличивало темпы роста детей. Неэффективность — у 20%, ремиссия болезни — у 16%	22%
Вахлярская С.С., 2008	26	ЮРА	Клиничко-лабораторное улучшение — у большинства детей	15,4% — инфузионные реакции
Никишина И.П., 2010	55	ЮИА	У абсолютного большинства — улучшение после 1-й инфузии. У 64% пациентов — 50–90% ответ по критериям ACR pedi	23 (41), в т.ч. у 11 (20) — инфузионные реакции
Алексеева Е.И. и др., 2002–2009	172 122	ЮА ЮРА	Ремиссия через 1–1,5 мес от начала лечения — у 83% больных с олигоартикулярным и у 61% — с полиартикулярным вариантом ЮРА. У 90% детей с системными вариантами — вторичная неэффективность	40 (23), в т.ч. у 30 (17) — инфузионные реакции, у 10 (5,8) — инфекции

В педиатрической практике единственное исследование, обосновывающее необходимость раннего назначения инфликсимаба при ЮРА, проведено Т.В. Слепцовой (2011) под руководством проф. Е.И. Алексеевой. По мнению авторов исследования, назначение инфликсимаба в ранние сроки от начала болезни позволяет достичь ремиссии к 30-й нед у 87% больных с ранним и у 57% — с поздним артритом [45]. Критериями раннего назначения инфликсимаба у детей и подростков авторы предлагают считать: олиго-, полиартикулярный варианты ЮРА, персистирование воспалительной активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, снижение повседневной активности и качества жизни пациентов, неэффективность метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в неделю в течение 3–6 мес [45].

По согласованию с заведующей отделением ревматологии Научного центра здоровья детей РАМН проф. Е.И. Алексеевой, наша пациентка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД для решения вопроса о возможности лечения инфликсимабом.

Данный препарат не одобрен к использованию при ЮРА, но разрешен при болезни Крона у детей в возрасте старше 6 лет. Показанием к его применению в детской ревматологии проф. Е.И. Алексеева считает рефрактерный к стандартной базисной терапии олиго/полиартрит, артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и артрит при воспалительных заболеваниях кишечника, при обязательном условии получения информированного согласия пациента и/или родителя. Одним из важных аргументов в пользу выбора именно этого препарата был опыт его использования врачами нашей клиники и наличие инфликсимаба в списке жизненно важных и необходимых лекарственных средств, что делало реальным продолжение лечения в местных условиях.

С учетом анамнеза и клиничко-инструментального обследования в НЦЗД больной С. был выставлен диагноз: «Юношеский полиартрит, активность 2–3 степени, рентгенологическая стадия 1–2, функциональный класс 3». Девочке назначена индивидуально подобранная доза

Таблица 3. Динамика показателей активности болезни больной С. на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Период наблюдения, нед (число инъекций инфликсимаба)						
	Исходно	0 (n = 1)	2 (n = 2)	6 (n = 3)	14 (n = 4)	30 (n = 6)	38 (n = 7)
Число опухших суставов, абс.	9	9	5	0	0	0	0
Число болезненных суставов, абс.	12	9	7	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	12	12	9	3	3	2	0
Самочувствие (по ВАШ), баллы	72	62	49	43	17	9	3
Оценка качества жизни (опросник SNAQ), баллы	2,3	1,9	1,6	1,3	0,5	0,2	0
Гемоглобин, г/л	96	106	108	109	131	120	127
Лейкоциты, 10^9 /л	11,9	6,9	9,4	9,2	7,8	6,2	7,8
Тромбоциты, 10^9 /л	520	415	320	332	390	280	213
СОЭ, мм/ч	50	12	28	45	8	7	3
СРБ, мг/л	30	30,2	10,5	8,1	0,8	0,2	0,1
Ревматоидный фактор	114	76,5	69,2	74,6	54,3	31,7	20
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	5,1	4,8	3,4	3,6	3,9	3,4
Глюкоза, ммоль/л	5,9	5,8	6,2	4,9	5,3	5,0	5,1
Доза инфликсимаба, мг/сут	5	5	5	5	5	5	4
Доза метотрексата, мг/м ² в неделю	21	21	21	21	21	21	17
Улучшение по критериям ACR pedi, %	–	–	30	70	90	90	90

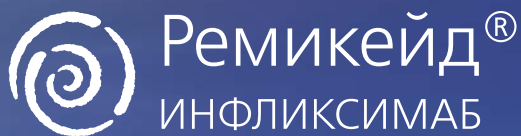
метотрексата (21 мг/м² в неделю, в/м), фолиевая кислота, нимесулид, кальций в сочетании с витамином D₃. При проведении рентгенокомпьютерной томографии легких выявлен очаг Гопа С₈ справа, который не был обнаружен на обычной рентгенограмме, в связи с чем по рекомендации фтизиатра проведена терапия комбинацией изониазида, рифампицина и пиразинамида на фоне витамина В₆ и урсоедоксихолиевой кислоты. Известно, что активный туберкулез является противопоказанием к использованию блокаторов ФНО α [46]. Но принимая во внимание агрессивное течение ЮРА (непрерывно-рецидивирующий прогрессирующий полиартикулярный суставной синдром с экссудативно-пролиферативными изменениями в суставах, высокие лабораторные показатели активности, неэффективность стандартной терапии), через 2 мес от начала противотуберкулезной терапии в отсутствие отрицательной динамики рентгенологических данных и туберкулиновых проб девочке была начата терапия инфликсимабом внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 и далее каждые 8 нед. Первые инъекции проведены в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН.

Уже после первой инъекции отмечено значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, выраженности экссудации в межфаланговых и лучезапястных суставах (табл. 3). После второй инъекции — значительное улучшение общего состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Существенно увеличился объем движений в коленных, голеностопных, тазобедренных, локтевых и плечевых суставах, шейном отделе позвоночника. После первой инъекции у девочки заметно снизилась потребность в НПВС, а после второй инъ-

екции — от них удалось полностью отказаться. После 3-й инъекции инфликсимаба (6 нед терапии) у девочки значительно снизились показатели активности ЮРА (СОЭ, сывороточные концентрации СРБ и серомукоида) и выраженность суставного синдрома, сохранялось лишь незначительное ограничение движений в лучезапястных суставах, шейном отделе позвоночника и утренняя скованность до 15 мин. К 14-й нед у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности, практически купировался суставной синдром и восстановился объем движений в суставах (рис. 2). Это позволило констатировать неактивную фазу болезни, а к 38-й нед — медикаментозную ремиссию.

К настоящему времени проведено 7 инфузий инфликсимаба, без осложнений. Доза метотрексата снижена до 17 мг/м² в неделю. Повторное рентгенологическое обследование через 6 и 12 мес от начала терапии не выявило прогрессирования костно-хрящевой деструкции. На фоне лечения у девочки восстановилась мышечная масса, — она выросла на 7 см. Значительно улучшились эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и ее семьи.

Нами отмечено положительное влияние инфликсимаба на выраженность атерогенных сдвигов и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пациентки. Как видно из табл. 3, уже к 14-й нед терапии у ребенка нормализовались уровни глюкозы и общего холестерина, а к 22-й нед полностью восстановилось соотношение липидных фракций: в частности, отмечена нормализация уровней α -холестерина (1,5 ммоль/л), триглицеридов (1,23 ммоль/л) и коэффициента атерогенности (2,0). При этом содержание аполипопротеина A₁ (активирую-



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориазный артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориазного артрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазного артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Времени развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления, частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпчатой болезни, головная боль, головокружение, приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (гм, рассеянный склероз), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петешии, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиомиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпчатая болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, ретробулбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгии, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Рис. 2. Функциональная активность больной С. (12 лет) через 30 нед лечения инфликсимабом



Примечание. А — функциональная способность лучезапястных суставов, Б — функциональная способность коленных суставов, В — проба Томайера.

щего фермент лецитин-холестерин-ацилтрансферазу, катализирующий эстерификацию холестерина) возросло до нормальных значений лишь к 30-й нед терапии. Положительные биохимические сдвиги не могли не сказаться и на состоянии сосудистой стенки. К 30-й нед толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий слева составила 0,47, справа — 0,41, что соответствует показателям здоровых детей аналогичного пола и возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
2. Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 767–775.
3. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 344: 907–916.
4. Emery P., Seto Y. Role of biologics in early arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003; 21 (Suppl. 31): 191–194.
5. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2009; 23(1): 59–69.
6. Dawidowicz K., Allanore Y., Guedj M. et al. The interferon regulatory factor 5 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis and influences its erosive phenotype // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 117–122.
7. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003; 62 (Suppl. 2): 112–119.

Параллельно нами отмечена нормализация уровня АД и частоты сердечных сокращений, что можно объяснить восстановлением вегетативной и гуморальной (за счет уменьшения признаков эндогенного гиперкортицизма) регуляции кардиальных функций. Нами также зафиксировано исчезновение обменных нарушений на ЭКГ уже после второй инъекции инфликсимаба, однако легкая дилатация левого желудочка сохраняется и по настоящее время. Полученные данные подтверждают способность инфликсимаба тормозить процесс атерогенеза и снижать риск кардиоваскулярных осложнений у больных ревматоидным артритом [47, 48]. Вместе с тем до сих пор не ясно, является ли это следствием непосредственного действия препарата или данный эффект опосредован уменьшением выраженности воспаления и улучшением контроля над заболеванием [49]. И хотя в педиатрической когорте пациентов подобные исследования не проводились, мы полагаем, что изучение спектра сердечно-сосудистых изменений у детей с тяжелым ЮРА (особенно девочек, серопозитивных по РФ) и возможности их контроля с помощью средств биологической терапии представляет несомненный интерес.

Заключение

Представленное выше клиническое наблюдение продемонстрировало высокую эффективность раннего назначения инфликсимаба у пациентки с агрессивным течением полиартикулярного варианта ЮРА, что привело к длительной (в течение года) ремиссии заболевания, полному восстановлению активности ребенка и качества его жизни. Приведенный пример наглядно иллюстрирует необходимость разработки четких критериев раннего выявления пациентов с ЮРА, имеющих неблагоприятный прогноз, для активного (пропорционально агрессивности болезни) лечения тяжелых, быстро прогрессирующих форм болезни с использованием, в том числе, блокаторов ФНО α . Это позволит не только остановить прогрессирование изменений в суставах, но и, возможно, предупредит развитие потенциально опасных сердечно-сосудистых осложнений.

8. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2008; 59: 762–784.
9. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2009; 48 (9): 1114–1121.
10. Visser K., Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K. et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (7): 1333–1337.
11. Emery P., McInnes I.B., van Vollenhoven R., Kraan M.C. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* — 2008; 47 (4): 392–398.
12. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis. A population-based controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 722–732.

13. Chung C. P., Avalos I., Raggi P. Atherosclerosis inflammation: Insights from rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007; 26 (8): 1228–1233.

14. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2007; 26 (9): 1495–1498.

15. Goodson N., Marks J., Lunt M. et al. Cardiovascular admissions and morality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s // *Arthritis Rheum.* — 2005; 46: 2010–2019.

16. Гудкова Е.Ю., Алексеева Е.И. Факторы риска раннего развития кардиоваскулярной патологии у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007; 6 (5): 74–79.

17. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 8–14.

18. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина.* — 2008; 1: 14–17.

19. Askermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2007; 11: 1369–1384.

20. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Русский медицинский журнал.* — 2000; 8 (17): 718–722.

21. Lipsky P., Heijde van der D., Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *New. Engl. J. Med.* — 2000; 343: 1594–1602.

22. Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // *Mod. Rheumatol.* — 2008; 18 (5): 447–454.

23. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (6): 823–827.

24. 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.

25. Scarazatti M., Beltramelli M., Dell'Era L. et al. Infliximab in juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001; 60: 1117–1152.

26. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- α monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (2): 548–553.

27. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. — New Orleans, LA. Abstract 1272.

28. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. — New Orleans, LA. Abstract 1272.

29. Vinje O., Obiora E., Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000; 59: 713–749. Abstract 1125.

30. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 481. Abstract 1276.

31. Levalampi T., Honkanen V., Lahdenne P. et al. Effects of infliximab on cytokines, myeloperoxidase, and soluble adhesion molecules in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2007; 36: 189–193.

32. Russo R.A., Katsicas M.M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents // *J. Rheumatol.* — 2009; 36 (5): 1078–1082.

33. Pontikaki I., Gerloni V., Gattinara M. et al. Efficacy and safety of TNF α blockade in systemic JIA (SOJIA) compared to other JIA ILAR categories. Results of an open monocentric long-term prospective study of 155 patients. European League Against Rheumatism, June 21–24, 2006. — Amsterdam, the Netherlands. Abstract SAT0384.

34. Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V., Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-TNF agents in juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (4): 552–557.

35. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Шаповаленко А.Н. и др. Инфликсимаб в терапии рефрактерных вариантов ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (1): 142–149.

36. Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного артрита у детей // *Педиатрия.* — 2008; 2: 19–21.

37. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (4): 30–44.

38. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (2): 22–29.

39. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 718 (69): 718–722.

40. Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68: 1153–1158.

41. Smolen J.S., van der Heijde D.M., Clair E.W. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 702–710.

42. Durez P., Malghem J., Nzeusseu Toukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 3919–3927.

43. Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // *Nippon Rinsho.* — 2009; 67 (5): 1043–1049.

44. Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (1): 27–35.

45. Слепцова Т.В. Эффективность и безопасность ингибитора ФНО α — инфликсимаба при раннем ювенильном ревматоидном артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — С. 29.

46. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (6): 78–104.

47. Ferrante A., Parinello A.G., Avellone G. et al. Atherosclerosis in females patients with rheumatoid arthritis; a two years follow-up // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64 (Suppl. 3): 91–98.

48. Wolfe F., Nadareishvili Z., Hallebeck J. et al. Antitumor necrosis factor therapy with infliximab decreases the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 2004; 50: 4099.

49. Askling J., Dixon W. Influence of biological agents on cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70 (4): 561–562.