

Е.И. Алексеева¹, А.М. Алексеева², С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, Г.В. Михалева²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛА ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРОМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α — ИНФЛИКСИМАБОМ, НА ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА (ЮА). ИНФЛИКСИМАБ НАЗНАЧАЛСЯ ПО СТАНДАРТНОЙ СХЕМЕ: 0, 2, 6, ДАЛЕЕ КАЖДЫЕ 8 НЕД ПУТЕМ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ. СРЕДНЯЯ ДОЗА ИНФЛИКСИМАБА СОСТАВИЛА $6,8 \pm 2,3$ МГ/КГ/ВВЕДЕНИЕ. НА ФОНЕ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ ВСЕ ДЕТИ ПРОДОЛЖАЛИ ПОЛУЧАТЬ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ: ЦИКЛОСПОРИН 6% ДЕТЕЙ, МЕТОТРЕКСАТ — 60%, ЦИКЛОСПОРИН В СОЧЕТАНИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ — 20% ПАЦИЕНТОВ, ЦИКЛОСПОРИН С ЛЕФЛУНОМИДОМ 5%, ЛЕФЛУНОМИД С МЕТОТРЕКСАТОМ — 4% ДЕТЕЙ. ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В СРЕДНЕЙ ДОЗЕ 0,37 МГ/КГ/СУТ ПОЛУЧАЛИ 7 ДЕТЕЙ. ДО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ У ВСЕХ ДЕТЕЙ ОТМЕЧАЛИСЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ СУСТАВОВ, А ТАКЖЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СУСТАВАХ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ СОСТАВИЛА ОТ 6 НЕД ДО 2 ЛЕТ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБА ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ ВСЕХ ВАРИАНТАХ ЮА ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У БОЛЬНЫХ С ХОРОШИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ ПРЕПАРАТ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ПОЛНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ В СУСТАВАХ, УСТРАНЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ИНВАЛИДИЗАЦИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ИНФЛИКСИМАБ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 23.05.2008 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

Ювенильные артриты характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани [1]. Ведущую роль в развитии костно-хрящевой деструкции играют определенные иммунокомпетентные клетки и цитокины. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первым, пусковым цитокином является фактор некроза опухолей (ФНО) α , который продуцируется в основном активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [2–6]. ФНО α способствует развитию хронического воспаления, деструкции

E.I. Alekseeva¹, A.M. Alekseeva², S.I. Valieva¹,
T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, G.V. Mihalyova²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Effect of infliximab
on dynamics of functional
class and radiological sign
of bone and cartilaginous
tissues alteration of joints
in patients with different
types of juvenile arthritis**

AN OBJECTIVE OF THIS TRIAL WAS EVALUATION OF EFFECT OF TREATMENT WITH BLOCKER OF TUMOR NECROSIS FACTOR α INFILIXIMAB ON DYNAMICS OF FUNCTIONAL CLASS AND RADIOLOGICAL CHANGES OF BONE AND CARTILAGINOUS TISSUE OF JOINTS IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL TYPES OF JUVENILE ARTHRITIS (JA). INFILIXIMAB WAS USED ACCORDING TO STANDARD SCHEME ON 0, 2, 6 AND THEN EVERY 8 WEEK BY INTRAVENOUS INFUSION. MEAN SINGLE DOSE OF INFILIXIMAB WAS $6,8 \pm 2,3$ MG/KG. ALL CHILDREN WERE TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS (CICLOSPORIN IN 6% OF PATIENTS, METHOTREXATE IN 60%, CICLOSPORIN COMBINED WITH METHOTREXATE — 20%, CICLOSPORIN WITH LEFLUNOMIDE — 5%, LEFLUNOMIDE WITH METHOTREXATE — 4%) COMBINED WITH ANTICYTOKINE TREATMENT. 7 CHILDREN WERE TREATED WITH ORAL GLUCOCORTICOIDS IN MEAN DOSE 0,37 MG/KG DAILY. DISORDERS IN JOINT FUNCTION AND STRUCTURAL CHANGES OF JOINTS OF DIFFERENT SEVERITY (RADIOLOGICAL SIGN) WERE DISCOVERED IN ALL PATIENTS BEFORE STARTING OF TREATMENT WITH INFILIXIMAB. DURATION OF OBSERVATION WAS 6 WEEK — 2 YEARS. AUTHORS MADE A CONCLUSION THAT TREATMENT WITH INFILIXIMAB PREVENTS PROGRESSING OF BONE AND CARTILAGINOUS DESTRUCTION IN ALL TYPES OF AJ, NOT DEPENDING ON INTENSITY OF ITS CLINICAL ACTIVITY. THIS MEDICATION PROVIDES FOR FULL FUNCTIONAL RECOVERY OF JOINTS AND ELIMINATION OF FEATURES OF DISABLEMENT IN PATIENTS WITH GOOD CLINICAL ACTIVITY.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE ARTHRITIS, INFILIXIMAB, TREATMENT.

хряща и кости, потере костной массы [7–9]. Показано, что «провоспалительное» действие ФНО α связано с активацией NF- κ B, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. ФНО α индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и E-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы [10–14]. Кроме того, ФНО α индуцирует продукцию металлопротеазы — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [15–17]. По данным экспериментальных моделей — при коллагеновом артрите — было показано, что подавление синтеза ФНО α ассоциируется с уменьшением признаков артрита и суставной деструкции [18–20]. Эти результаты послужили основанием для применения антител к ФНО α у больных ревматоидным артритом и разработке принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические агенты».

Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела против ФНО α . Одним из первых «биологических» агентов, который широко начал использоваться в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG₁ моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО α , человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО α .

Опубликованы данные о положительном влиянии инфликсимаба на костно-хрящевую деструкцию у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. В многоцентровом двойном слепом исследовании ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy), включавшем 428 больных активным и торпидным к стандартной противоревматической терапии ревматоидным артритом, показано достоверное снижение прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по рентгенологическим данным на фоне введения инфликсимаба в дозах 3 мг/кг или 10 мг/кг массы тела по сравнению с плацебо в течение 1 года [21]. В других исследованиях было показано, что на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей достоверно тормозилось по сравнению с пациентами, получавшими только метотрексат [22–23]. Быстрое положительное влияние инфликсимаба на процессы костно-хрящевой деструкции подтверждается также увеличением концентрации биохимических показателей костеобразования и снижением сывороточного уровня маркера костной резорбции уже через 6 недель терапии [24].

Детальных исследований о влиянии инфликсимаба на процессы костно-хрящевой деструкции у детей с ювенильными артритами не проводилось. Ранее нами были опубликованы данные о влиянии инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах ювенильного артрита [25–26].

Цель настоящего исследования — изучение влияния терапии инфликсимабом на динамику функционального

класса и рентгенологических изменений хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 120 больных с различными вариантами ювенильного артрита. Статистической обработке были подвергнуты результаты лечения 80 детей. Клиническая и демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-X и Американской коллегии ревматологов [27, 28]. На первом этапе в исследование был включен 21 пациент — (I группа) с тяжелым, системным ювенильным артритом, средней длительности $6,0 \pm 3,7$ лет, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами, НПВП и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата.

Второй этап исследования был начат после анализа эффективности инфликсимаба у больных поздним системным ювенильным артритом. В исследование было включено 59 детей с олиго- и полиартритом. Во II группу включен 31 пациент с длительностью заболевания от 2-х до 13 лет, в III — 28 больных ранним ювенильным артритом длительностью от 2 месяцев до 1-го года (табл. 1). Средний возраст пациентов I и II групп составил 10 лет, больных III группы — 6,5 лет, самому младшему ребенку было 1,5 года. Серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) были по одному ребенку из каждой группы. Группы были сопоставимы по числу опухших и болезненных суставов, выраженности экссудации и боли, суставным индексам (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури) и качеству жизни (HAQ). В группе больных с очень ранним суставным вариантом заболевания статистически меньше было число активных суставов (с болью, скованностью и экссудацией, $p < 0,05$), суставов с нарушенными функциями ($p < 0,01$), несколько лучше функциональная активность ($p < 0,05$) по сравнению с системным вариантом ювенильного артрита, но достоверно выше субъективная оценка активности болезни ($p < 0,01$) и боли ($p < 0,05$) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), чем в двух других группах (табл. 1).

У 57,1% пациентов I группы отмечалась субфебрильная/фебрильная лихорадка, у 62% — лимфаденопатия, у 43% — гепатомегалия, у 1 больного — спленомегалия и сыпь. У 22 и 33% детей II и III группы соответственно наблюдалась субфебрильная лихорадка, у 74 и 74% больных соответственно — лимфаденопатия.

Активность заболевания по шкале DAS4 (индекс активности болезни) была достоверно выше в группе больных системным вариантом, чем с суставными вариантами ювенильного артрита (табл. 1).

Высокая клиническая активность сопровождалась общевоспалительной реакцией. В анализе периферической крови у большинства больных каждой группы наблюдались гипохромная анемия, лейкоцитоз и повышение уровней иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови. У 48% больных из I группы, у 56% — II и у 33% пациентов из III выявлен нейтрофильный лейкоцитоз. Число тромбоцитов периферической крови и СОЭ было

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных ЮА, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа
Девочки/мальчики	12/9	17/14	22/6
Возраст, годы	10,3 ± 4,7 ^{1**}	10,2 ± 3,8 ^{2**}	6,4 ± 5,5
Длительность заболевания, годы	6,0 ± 3,4 ^{1***}	5,0 ± 3,5 ^{2***}	0,6 ± 0,3
Серопозитивные по РФ, абс.	1	1	1
Анатомический класс, абс. (%)			
0 + 1	5 (23,8)	8 (25,8%)	25 (89)
1 + 2	3 (14,3)	9 (29,0)	3 (11)
2 + 3	7 (33,3)	10 (32,3)	—
2 + 4	6 (28,6)	4 (12,9)	—
Функциональный класс, абс. (%)			
I	—	—	—
II	14 (66,7)	20 (64,5)	15 (53,6)
III	4 (19)	5 (16,1)	13 (46,4)
IV	3 (14,3)	6 (19,4)	—
Индекс DAS4, абс. (%)			
≤ 2,4	6 (28,6)	16 (51,6)	12 (42,9)
2,4 < DAS4 ≤ 3,7	4 (19,0)	7 (22,6)	12 (42,9)
> 3,7	11 (52,4)	8 (25,8)	4 (14,2)
Число суставов с экссудацией	7,4 ± 7,4	5,0 ± 4,5	4,8 ± 4,1
Индекс экссудации	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6
Число болезненных суставов	10,1 ± 8,9	6,5 ± 6,7	6,2 ± 7,4
Индекс боли	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Индекс Ричи	18,4 ± 18,0	9,8 ± 11,3	8,3 ± 9,4
Индекс Томпсона-Кирвана	229 ± 165	213 ± 105	208 ± 110
Индекс Лансбури	86 ± 56	67 ± 41	59 ± 38
Число активных суставов	12,1 ± 9,0 ^{1*}	7,3 ± 6,5	6,4 ± 7,4
Число суставов с нарушением функции	12,7 ± 9,5 ^{1**}	8,5 ± 7,4	5,9 ± 6,6
Субъективная оценка боли по ВАШ	4,5 ± 3,1	4,7 ± 2,5	6,1 ± 1,8 ^{1*2*}
Субъективная оценка активности болезни	5,5 ± 2,8	5,4 ± 2,5	7,4 ± 1,8 ^{1**2**}
Функциональная активность	31,5 ± 24,2 ^{1*}	23,0 ± 15,5	18,0 ± 16,4
Индекс качества жизни	1,5 ± 1,0	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,8

Примечание:

I группа — пациенты с системным вариантом ЮА; II группа — пациенты с поздним суставным вариантом ЮА;

III группа — пациенты с очень ранним суставным вариантом ЮА.

^{1*} — $p < 0,05$; ^{1**} — $p < 0,01$; ^{1***} — $p < 0,001$ — по сравнению между I и III группами;^{2*} — $p < 0,05$; ^{2**} — $p < 0,01$; ^{2***} — $p < 0,001$ — по сравнению между I и II группами.

достоверно выше у больных с системным вариантом ювенильного артрита ($p < 0,01$), уровень гемоглобина и цветовой показатель — у детей с суставными вариантами заболевания ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таким образом, по активности суставного синдрома, степени инвалидности, выраженности анатомических изменений больные I и II групп достоверно не отличались, несколько меньше активность суставного синдрома была у больных с очень ранним суставным вариантом ювенильного артрита. Лабораторные показатели активности (СОЭ, число тромбоцитов, сывороточная концентрация СРБ) достоверно выше были в первой группе больных.

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлялись функциональные и анатомические изменения в суставах разной степени выраженности (табл. 1).

Показанием для назначения инфликсимаба являлось наличие тяжелого рецидивирующего ювенильного артрита, торпидного к терапии ГК и иммунодепрессантами, выраженная гормонозависимость у больных I группы; рефрактерность к проводимой терапии у больных II группы и очень ранний суставной ювенильный артрит с быстро нарастающей инвалидизацией у больных III группы.

Критериями включения в исследование были нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на туберкулез. Оно включало туберкулиновый тест

Таблица 2. Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии инфликсимабом у больных системным вариантом ЮА

Показатель	Исходно, n = 21	Через 1 год, n = 21
Анатомический класс, абс. (%):		
0 + 1	2 (9,5)	2 (9,5)
1	3 (14,3)	4 (19,0)
1 + 2	3 (14,3)	2 (9,5)
1 + 3	2 (9,5)	2 (9,5)
1 + 4	1 (4,8)	2 (9,5)
2 + 3	5 (23,8)	5 (23,8)
2 + 4	4 (19)	3 (14,3)
3 + 4	1 (4,8)	1 (4,8)
Индекс Ларсена–Дейла для крупных суставов	9,8 ± 5,9	8,8 ± 5,6**
Медиана	8	6
Минимум–максимум	0–22	0–22
Индекс Ларсена–Дейла для мелких суставов	58,3 ± 30,7	51,8 ± 23,6*
Медиана	60	50
Минимум–максимум	0–133	0–90
Индекс Шарпа	25,4 ± 32,3	18,3 ± 24,7**
Медиана	17	7
Минимум–максимум	0–107	0–88
Число суставов с эрозиями	5,2 ± 6,8	3,1 ± 3,8**
Медиана	4	2
Минимум–максимум	0–24	0–16

Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по сравнению с исходным значением.

33

(реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию грудной клетки. При сомнительном туберкулиновом тесте (гиперемия, папула более 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводился тест с разной концентрацией туберкулина. В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение инфликсимабом.

Всем пациентам перед началом, а в дальнейшем до и после каждого введения препарата проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Функциональная активность пациентов оценивалась по функциональному классу в соответствии с критериями Штейнброккера (Q. Steinbrocker и соавт., 1988 г.). Степень костно-хрящевой деструкции в суставах больных ювенильным артритом оценивалась по данным рентгенологического обследования. Анатомический класс определяли в соответствии с критериями Штейнброккера [29], где: I класс — эпифизарный остеопороз; II класс — эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии; III класс — деструкция хряща и кости, формирование косно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах; IV класс — критерии III класса + фиброзный или костный анкилоз. Учитывая, что у детей в первую очередь поражаются крупные суставы, и именно в них раньше развиваются структурные изменения, индекс Ларсена–Дейла (Larsen A. с соавт., 1977) вычисляли отдельно для крупных суставов — коленных, локтевых, тазобедренных (суммарная оценка 0–30) и мелких суставов кистей и стоп (суммарная оценка 0–200). Для оценки числа эро-

зий и выраженности сужений межсуставных щелей в суставах кистей и стоп рассчитывали модифицированный индекс Шарпа [30]. Рентгенологическое исследование суставов проводилось до начала курса лечения, затем каждые 6 мес.

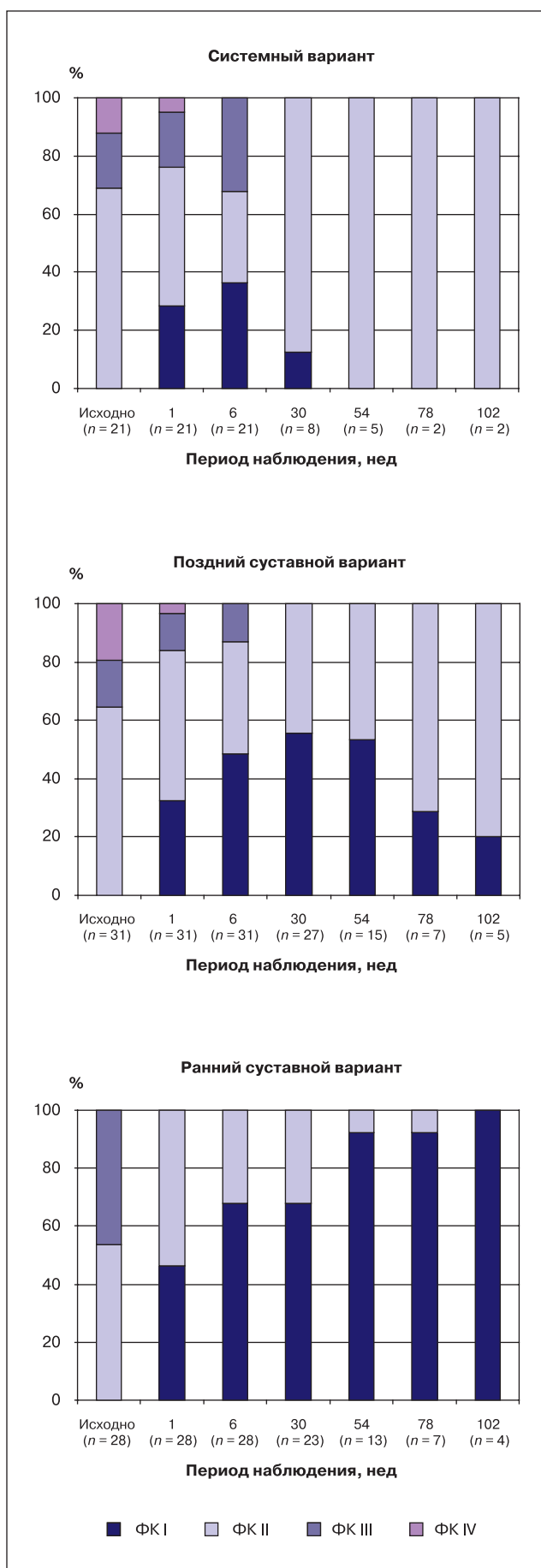
Фоновая терапия

Инфликсимаб назначался на фоне лекарственных препаратов, которыми дети лечились при поступлении в клинику: пятеро больных лечились циклоспорином (средняя доза — $3,8 \pm 0,4$ мг/кг массы тела в сутки), 48 (60%) — метотрексатом (средняя доза — $9,9 \pm 2,5$ мг/м² поверхности тела в неделю), 16 (20%) циклоспорином (средняя доза — $3,9 \pm 0,5$ мг/кг массы тела в сутки) в сочетании с метотрексатом (средняя доза — $9,6 \pm 0,5$ мг/м² поверхности тела в неделю), 4 (5%) — циклоспорином (средняя доза — $4,3 \pm 0,5$ мг/кг массы тела в сутки) с лефлуномидом (средняя доза — 10–20 мг/сут), 3 (3,7%) детей — лефлуномидом (средняя доза — 10–20 мг/сут) с метотрексатом (средняя доза — $7,73 \pm 2,11$ мг/м² поверхности тела в неделю). Пероральные глюкокортикоиды получали 7 детей в средней дозе 0,37 мг/кг массы тела в сутки. Инфликсимаб назначался в средней дозе $6,8 \pm 2,3$ мг/кг массы тела на введение (2,1–18 мг/кг массы тела на введение) по стандартной схеме 0, 2, 6 неделя, далее каждые 8 недель. Препарат вводился внутривенно капельно в течение 3–4 часов.

Условием для назначения инфликсимаба было наличие информированного согласия обоих родителей и разрешение этического комитета Научного центра здоровья детей РАМН.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: число опухших, болезненных и актив-

Рис. 1. Динамика функционального класса у больных ювенильным артритом на фоне лечения инфликсимабом



ных суставов, СОЭ, сывороточные концентрации IgG, СРБ, качество жизни. Результат лечения оценивался по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (снижение на 30%, 50% и 70% показателей субъективной оценки боли и болезни по визуальной аналоговой шкале — ВАШ, HAQ, числу активных суставов, суставов с нарушенной функцией и СОЭ), а также по индексу активности DAS4 на основании рекомендаций Европейской лиги ревматологов [31]. Длительность наблюдения составила от 6 недель до 2,5 лет.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для оценки различий количественных переменных использовали тест сопряженных пар Вилкоксона; для сравнения групп — критерий Манна–Уитни. Качественные признаки, представленные в виде частоты события, сравнивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика функционального статуса больных ЮА

Необходимо отметить, что в начале лечения инфликсимабом нарушение функции в суставах выявлялось у всех детей (табл. 1, рис. 1). Как видно из рис. 1, перед началом терапии инфликсимабом у большинства пациентов функциональная недостаточность суставов не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию. В I группе значительно инвалидизированы были 7 детей, трое из них нуждались в постоянной посторонней помощи (см. рис. 1). Во II группе признаки инвалидизации отмечались у 35,5% пациентов (ФК III), из них 6 детей самостоятельно себя не обслуживали (ФК IV). В III группе у 46,4% пациентов функциональный статус соответствовал ФК III.

На фоне лечения инфликсимабом у больных ювенильным артритом во всех группах наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов.

Уже после 1-го введения у 28,6% пациентов из I, у 32,3% — из II и у 46,4% — из III группы движения в суставах полностью восстановились, они стали относиться к функциональному классу I (см. рис. 1). У 47,6% больных I, у 51,6% пациентов II группы и у 53,6% — III группы ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), 19% больных из I и 12,9% из II группы испытывали некоторое ограничение в повседневной деятельности (ФК III). Признаки инвалидизации сохранялись у 2 детей из I и II группы.

К 3-му введению у 6 (29%) пациентов из I группы вновь выросли ограничения движения в суставах, при этом нарушилось их самообслуживание. У 28,6% больных из I, 38,7% больных из II группы и у 32,1% — из III ограничения движений в суставах сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни (рис. 1). Ограничения к самообслуживанию наблюдались у 4 (12,9%) детей из II группы. Полностью восстановились движения в суставах у 33% пациентов из I группы, у 48,4% — II и у 67,9% больных из III группы (рис. 2 А–Е).

Рис. 2. Больная С., возраст 2 года, с очень ранним суставным вариантом ЮА (длительность 6 мес) до начала лечения инфликсимабом (слева) и через 1,5 месяца после завершения терапии (справа)

А — отек, деформация правого коленного сустава, удлинение правой ноги (слева) и исчезновение отека, уменьшение деформации правого коленного сустава, практически полное выравнивание ног по длине (справа).
 Б — сгибательная контрактура в правом коленном суставе (сверху) и ее исчезновение (снизу) в результате лечения.
 В — отек V межфалангового сустава левой кисти до (слева) и его уменьшение после лечения (справа).
 Г — отек IV межфалангового сустава правой кисти до лечения (слева) и его уменьшение после лечения (справа).
 Д — слева: нарушение функции в V межфаланговом суставе левой кисти (собирает пальцы в кулак не плотно); справа: восстановление функции в V межфаланговом суставе левой кисти (собирает пальцы в кулак свободно) в результате лечения.
 Е — слева: нарушение функции в IV межфаланговом суставе правой кисти собирает пальцы в кулак не плотно); справа: восстановление функции в IV межфаланговом суставе правой кисти (собирает кулак свободно)

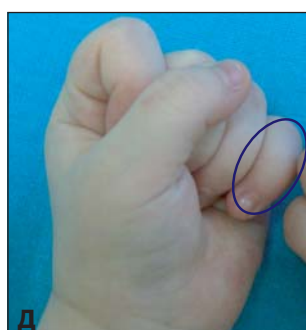
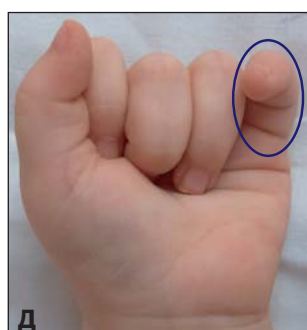
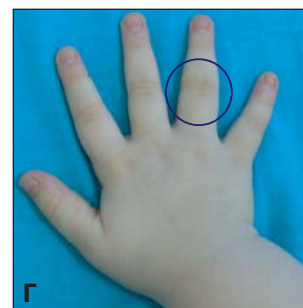
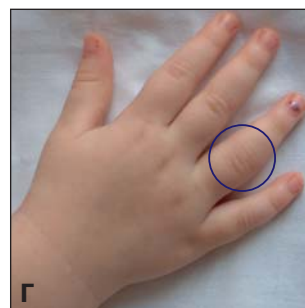
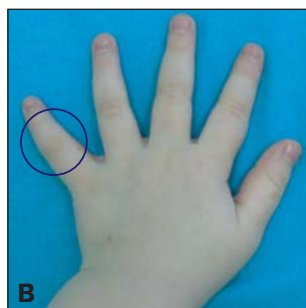
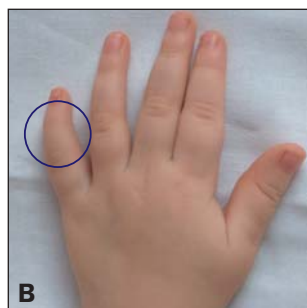
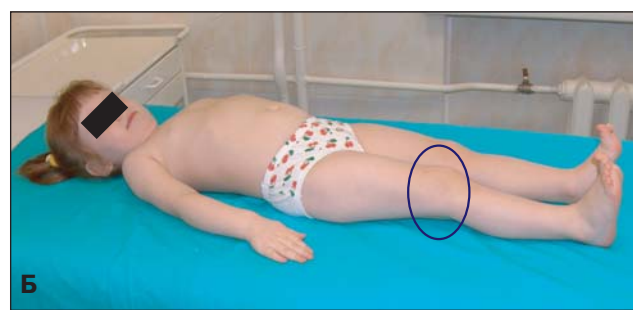


Рис. 3. Больная К., 13 лет, с поздним суставным вариантом ЮРА до начала лечения (слева) и через 6 мес после начала лечения инфликсимабом (справа)

А — слева и в центре: ограничение движений в коленных и голеностопных суставах (больная не может полностью присесть, не садится на пятки); справа: полное восстановление движений в коленных и голеностопных суставах (свободно сидит на пятках).
Б — слева: экссудативно-пролиферативные изменения в I–III межфаланговых суставах правой кисти (а) и I–II, IV межфаланговых суставах левой кисти (б) и I, II пястно-фаланговых суставах правой и левой кисти (в); справа: уменьшение выраженности указанных изменений в результате терапии
В — слева: нарушение функции мелких суставов кисти (не может собрать пальцы в кулак); справа: восстановление функции в мелких суставах кисти (легко собирает пальцы в кулак)

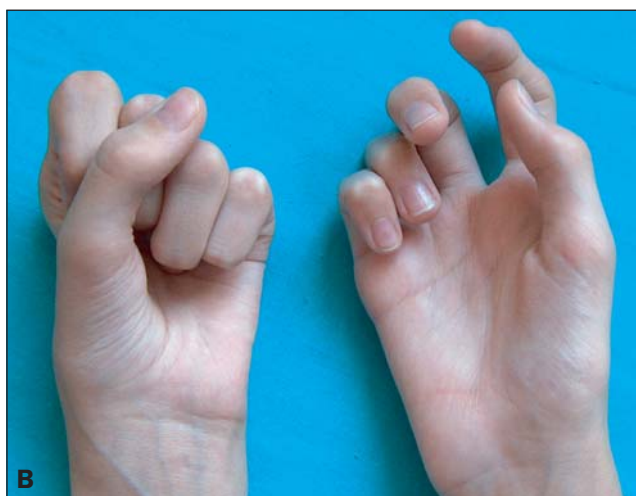
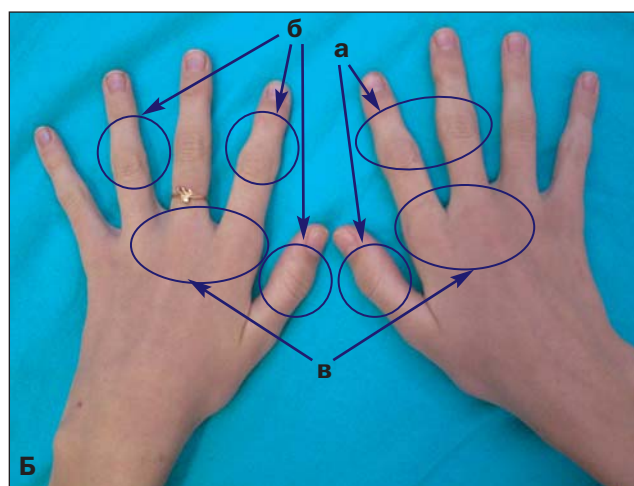
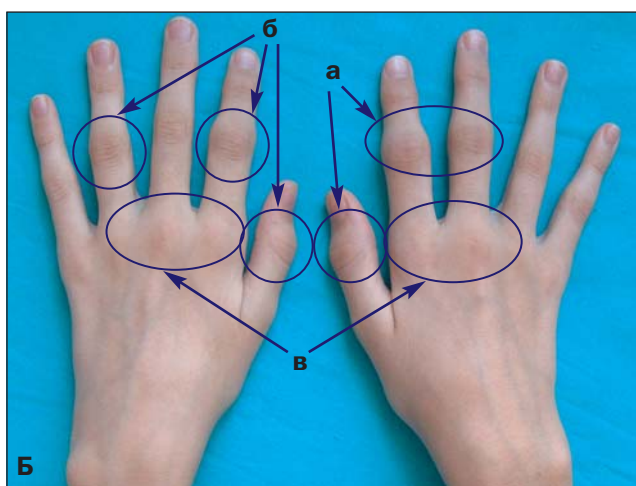
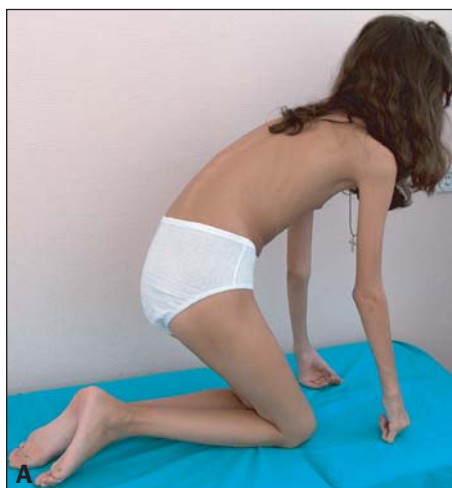
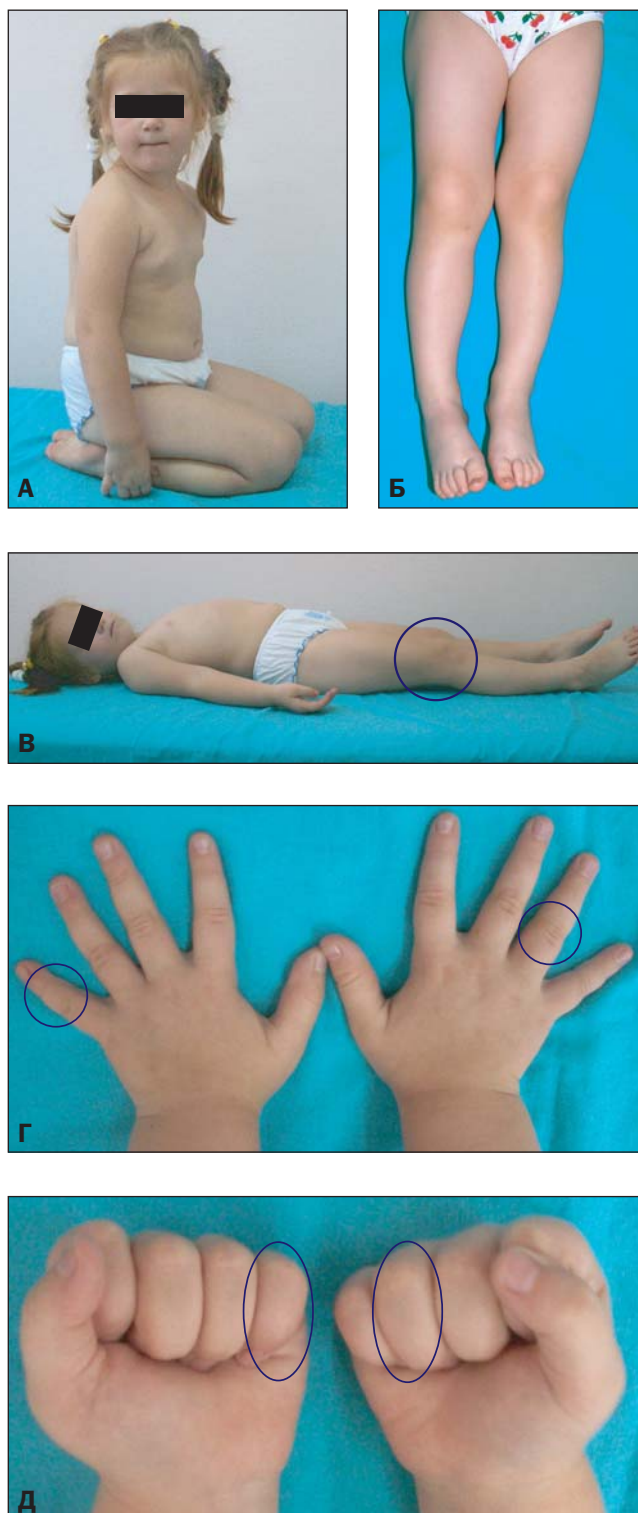


Рис. 4. Больная С., возраст 4 года, с очень ранним полиартикулярным вариантом ЮРА через 2 года после начала лечения инфликсимабом

А, Б — отсутствие воспалительных изменений и деформации в правом коленном суставе, полное выравнивание длины ног, восстановление функции в правом коленном суставе (больная свободно сидит на пятках);
В — отсутствие сгибательной контрактуры в правом коленном суставе;
Г — отсутствие воспалительных изменений в IV межфаланговом суставе правой кисти и в V межфаланговом суставе левой кисти;
Д — полное восстановление функции в IV межфаланговом суставе правой кисти и в V межфаланговом суставе левой кисти (пальцы в кулак собирает плотно)



К 30-й неделе наблюдения у 1 больного из I группы регистрировался полный объем движений, у 7 сохранялось некоторое ограничение движений, никак не сказывавшееся на их повседневной жизни. Признаки инвалидизации не определялись. Во II группе у 55,6% больных регистрировался полный объем движений (рис. 3 А–В), у 44,4% пациентов сохранялось некоторое ограничение движений, не ограничивающие их самообслуживание. В III группе у 67,9% больных движения в суставах были в полном объеме, у 32,1% — ограничения в суставах не отражались на способности к самообслуживанию. Через год лечения инфликсимабом в I группе у всех больных, продолживших лечение, нарушение функций не ограничивало их жизнедеятельность. Во II группе у 53,3% пациентов функция суставов была полностью восстановлена, у 46,7% — ограничение их функций не влияло на жизнедеятельность. Признаков инвалидизации не зарегистрировано. В III группе у 92,7% больных был зафиксирован полный объем движений в суставах, лишь у 1 ребенка сохранялось умеренное ограничение функции. На втором году терапии в I группе у 2 больных сохранялись умеренные ограничения в суставах. Во II группе самообслуживание детей не страдало, полный объем движений через 78 недель был у 2 детей и через 102 недели — у 1 ребенка. В III группе лечения лишь у 1 пациента сохранялось умеренное ограничение движений в суставах, у остальных фиксировался I ФК (рис. 4 А–Д).

Динамика рентгенологических изменений хрящевой и костной ткани суставов у больных ЮА

До назначения инфликсимаба структурные изменения в суставах разной степени выраженности по данным рентгенологического обследования выявлялись у всех пациентов с системным ювенильным артритом (табл. 2). У 33,3% больных имели место типичные анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах (1 + 3 анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброттера), у 28,6% больных — анкилозирование в суставах (2 + 4 анатомический класс). У 38,1% детей анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1+2 анатомическому классу. У 14 (66,7%) пациентов определялись деструктивные изменения в коленных, у 9 (42,9%) больных — в тазобедренных суставах. У 11 (52,4%) детей выявлялись эрозии в костях запястья, из них у 5 (45%) пациентов глубина дефектов костей достигала 3–4 степени по методу Шарпа. У 6 (28,6%) пациентов в лучезапястных суставах обнаружено анкилозирование.

По данным рентгенологического обследования через 1 год от начала лечения инфликсимабом была выявлена положительная динамика — у 43% больных, продолживших и закончивших лечение (табл. 2). Об этом свидетельствует уменьшение числа суставов с эрозиями ($p < 0,01$) и уменьшение модифицированного индекса Шарпа у 43% детей ($p < 0,01$); достоверное снижение индекса Ларсена–Дейла для крупных суставов — у 38% ($p < 0,01$), для мелких суставов — у 24% пациентов

Таблица 3. Динамика рентгенологических изменений в суставах у больных системным вариантом ЮА, выбывших из исследования

Показатель	Исходно, $n = 10$	Через 6 мес, $n = 10$	Через 1 год, $n = 10$
Анатомический класс, абс. (%):			
1	–	–	1 (10)
1 + 2	1 (20)	1 (20)	–
1 + 3	2 (10)	2 (10)	2 (20)
1 + 4	1 (10)	1 (10)	2 (20)
2 + 3	2 (20)	2 (20)	2 (20)
2 + 4	3 (30)	3 (30)	2 (20)
3 + 4	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Индекс Ларсена–Дейла для крупных суставов	$11,5 \pm 6,0$	$11,5 \pm 6,0$	$10,3 \pm 6,3^*$
Медиана	9,5	9,5	7,0
Минимум-максимум	6–22	6–22	6–22
Индекс Ларсена–Дейла для мелких суставов	$67,1 \pm 18,9$	$67,1 \pm 18,9$	$62,8 \pm 17,1$
Медиана	67,5	67,5	62,5
Минимум-максимум	40–105	40–105	40–90
Индекс Шарпа	$32,6 \pm 31,5$	$32,6 \pm 31,5$	$27,5 \pm 30,3^*$
Медиана	29	29	21,5
Минимум-максимум	0–88	0–88	0–88
Число суставов с эрозиями	$6,6 \pm 6,4$	$6,6 \pm 6,4$	$4,4 \pm 4,1^*$
Медиана	5,5	5,5	3,5
Минимум-максимум	0–23	0–23	0–16

Примечание:

*— $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

38

Рис. 5. Рентгенограмма левого коленного сустава больной Г., 8 лет, с системным вариантом ЮРА

Слева — до лечения инфликсимабом. Структура костей неоднородная (а); суставные поверхности разволокнены, эрозированы (б); мягкие ткани завуалированы (в); выраженный остеопороз видимых костей (г).

Справа — через 1 год после лечения инфликсимабом. Структура костей однородная (а); суставные поверхности ровные (б); мягкие ткани не изменены (в); уменьшение выраженности остеопороза видимых костей (г)

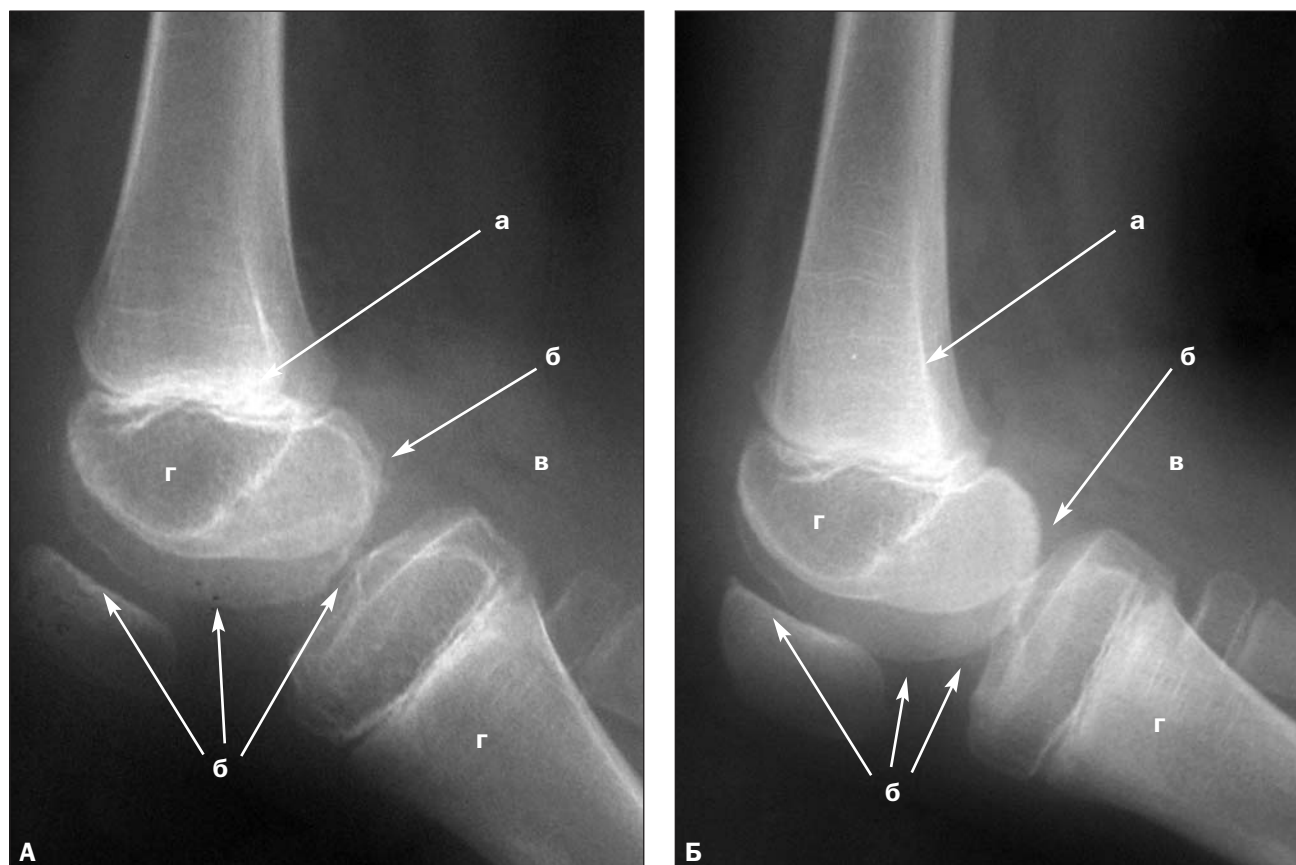
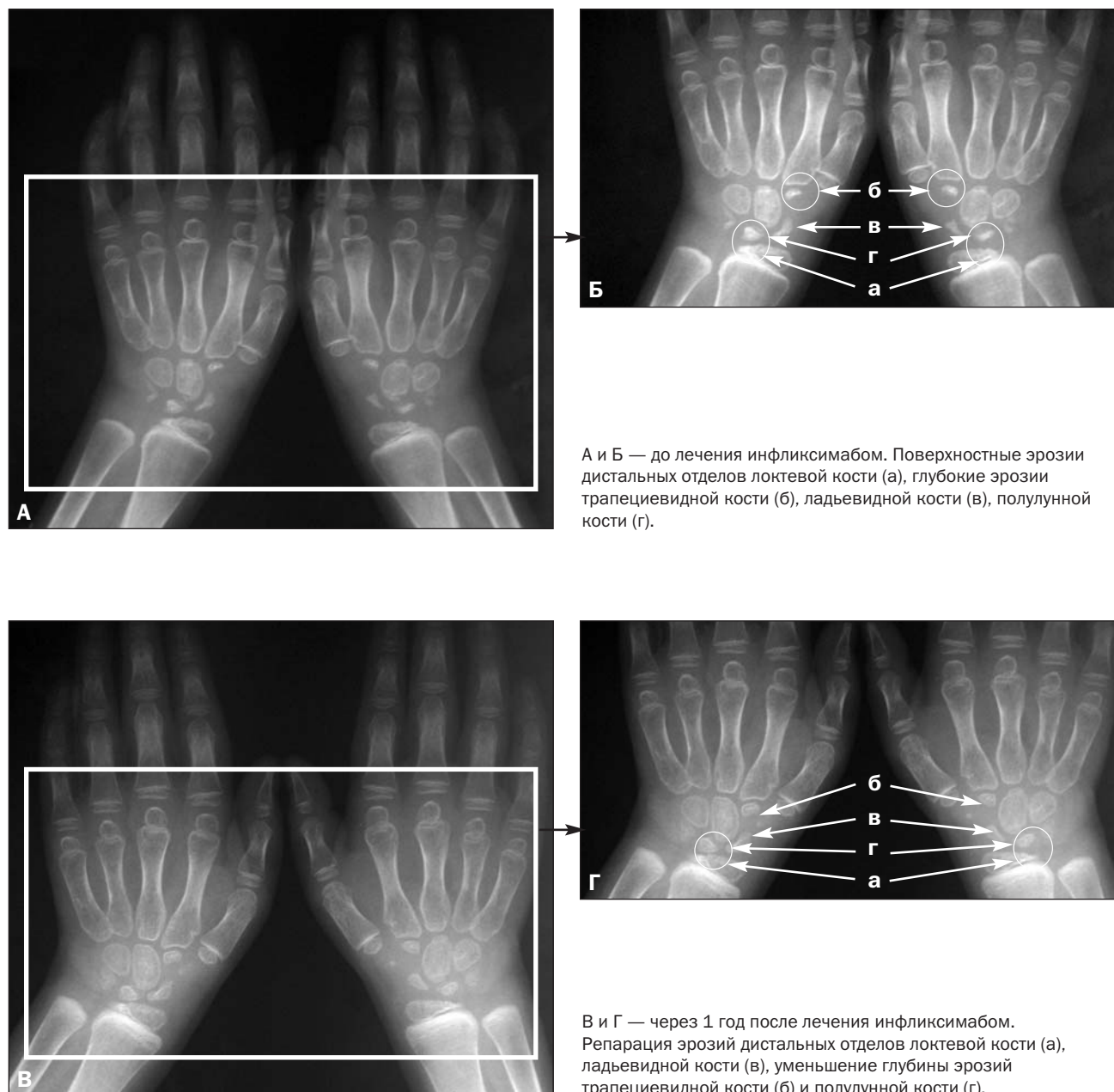


Рис. 6. Рентгенограмма лучезапястных суставов больной С., 7 лет, с системным вариантом ЮРА



($p < 0,05$). У 48% больных через 1 год наблюдалась стабилизация в анатомических структурах суставов, у 9% — не было обнаружено деструктивных изменений, у 73,3% больных уменьшились признаки остеопороза.

Для оценки контролирующего влияния инфликсимаба на деструктивный процесс в суставах была выделена группа больных из 10 пациентов с системным ювенильным артритом, которые выбыли из исследования по неэффективности или в связи с побочными эффектами (табл. 3). Фоновая терапия не менялась. Через 6 месяцев после начала терапии инфликсимабом по результатам контрольного рентгенологического исследования признаков прогрессирования анатомической деструк-

ции не выявлено ни у кого из детей. Установлено, что почти у половины детей через 6 месяцев было уменьшение выраженности остеопороза. Через 1 год от начала лечения у пациентов, выбывших из исследования по неэффективности или в связи с побочными эффектами, наблюдалась положительная динамика. Об этом свидетельствует достоверное снижение индекса Ларсена–Дейла для крупных суставов ($p < 0,05$) (рис. 5), уменьшение модифицированного индекса Шарпа ($p < 0,05$) (рис. 6 А–Г), уменьшение числа суставов с эрозиями ($p < 0,05$). В мелких суставах кистей рук отмечалась лишь тенденция к снижению соответствующего показателя.

В группе больных поздним суставным вариантом рентгенологическое исследование проводилось у 31 (100%) больного через 6 месяцев лечения и у 22 (71%) больных через 1 год (табл. 4).

До назначения инфликсимаба структурные изменения в суставах разной степени выраженности были выявлены у всех пациентов поздним суставным вариантом юве-

нильного артрита (табл. 4). У 10 (32,3%) пациентов выявлялись типичные анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах (1–3, 2–3 анатомический класс по критериям Штейн-броккера), у 4 (12,9%) больных — анкилозирование в суставах (4 анатомический класс). У 54,8% пациентов

Таблица 4. Динамика рентгенологических изменений через 6 и 12 мес от начала лечения инфликсимабом у больных поздним суставным вариантом ЮА

Показатель	Наблюдение в течение 6 мес, n = 31		Наблюдение в течение 12 мес, n = 22	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Анатомический класс, абс. (%):				
1	8 (25,8)	8 (25,8)	4 (18,2)	4 (18,2)
1 + 2	9 (29,0)	9 (29)	7 (31,8)	7 (31,8)
1 + 3	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (4,5)	1 (4,5)
1 + 4	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (4,5)	2 (9,1)
2 + 3	9 (29)	9 (29)	6 (27,3)	6 (27,3)
2 + 4	2 (6,5)	2 (6,5)	2 (9,1)	1 (4,5)
3 + 4	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (4,5)	1 (4,5)
Индекс Ларсена–Дейла для крупных суставов	6,9 ± 4,4	6,9 ± 4,4	7,7 ± 4,4	7,6 ± 4,5
Медиана	6,0	6,0	6,0	6,0
Минимум-максимум	6–24	6–24	2–24	2–24
Индекс Ларсена–Дейла для мелких суставов	35,0 ± 20,9	35,0 ± 20,9	39,1 ± 19,0	39,1 ± 19,0
Медиана	40	40	40	40
Минимум-максимум	0–80	0–80	0–80	0–80
Индекс Шарпа	5,4 ± 11,4	5,4 ± 11,4	6,0 ± 12,1	6,0 ± 12,1
Медиана	0	0	0	0
Минимум-максимум	0–46	0–46	0–46	0–46
Число суставов с эрозиями	1,4 ± 2,2	1,4 ± 2,2	1,4 ± 1,5	1,3 ± 1,5
Медиана	1	1	1	1
Минимум-максимум	0–10	0–10	0–6	0–6

Таблица 5. Динамика рентгенологических изменений через 6 и 12 месяцев от начала лечения инфликсимабом у больных очень ранним суставным вариантом ЮА

Показатель	Наблюдение в течение 6 мес, n = 23		Наблюдение в течение 12 мес, n = 13	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Анатомический класс, абс. (%):				
0 + 1	3 (13,0)	3 (13,0)	---	---
1	17 (73,9)	17 (73,9)	12 (92,3)	12 (92,3)
1 + 2	2 (8,7)	2 (8,7)	---	1 (7,7)
2	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (7,7)	---
Индекс Ларсена–Дейла для крупных суставов	2,1 ± 1,4	2,1 ± 1,4	2,0 ± 1,3	1,9 ± 1,3
Медиана	2,0	2,0	2	2
Минимум-максимум	0–6	0–6	1–6	1–6
Индекс Ларсена–Дейла для мелких суставов	13,0 ± 18,7	13,0 ± 18,7	16,9 ± 19,7	16,9 ± 19,7
Медиана	0	0	0	0
Минимум-максимум	0–40	0–40	0–40	0–40
Индекс Шарпа	0,04 ± 0,2	0,04 ± 0,2	0,08 ± 0,3	0,08 ± 0,3
Медиана	0	0	0	0
Минимум-максимум	0–1	0–1	0–1	0–1
Число суставов с эрозиями	0,1 ± 0,5	0,1 ± 0,5	0,08 ± 0,3	0,08 ± 0,3
Медиана	0	0	0	0
Минимум-максимум	0–2	0–2	(0–1)	(0–1)

анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2-му анатомическому классу.

Через 6 месяцев после начала терапии инфликсимабом ни у одного пациента признаков прогрессирования анатомической деструкции не отмечалось. Об этом свидетельствует отсутствие нарастания индексов Ларсена–Дейла, Шарпа, числа суставов с эрозиями (табл. 4).

Рис. 7. Рентгенограмма тазобедренных суставов больной А., 13 лет, с поздним суставным вариантом ЮРА (длительность 6 лет)

А — до начала лечения инфликсимабом. Выраженный остеопороз (а); суставные поверхности левого тазобедренного сустава неровные, визуализируются эрозии (б); суставная щель левого тазобедренного сустава резко сужена, в латеральном отделе не прослеживается (в); признаки аваскулярного некроза подвздошной, лонной костей и головки бедренной кости (г); подвывих левого тазобедренного сустава; суставные поверхности правого тазобедренного сустава неровные (д); суставная щель правого тазобедренного сустава не сужена (е).

Б — через 1 год после начала лечения инфликсимабом. Уменьшение выраженности остеопороза (а); суставные поверхности левого тазобедренного сустава стали более ровными (б), суставная щель сужена неравномерно, прослеживается на всем протяжении (в); уменьшилась выраженность аваскулярного некроза костей, образующих левый тазобедренный сустав (г); суставные поверхности правого тазобедренного сустава стали более ровными (д); суставная щель правого тазобедренного сустава не сужена (е)

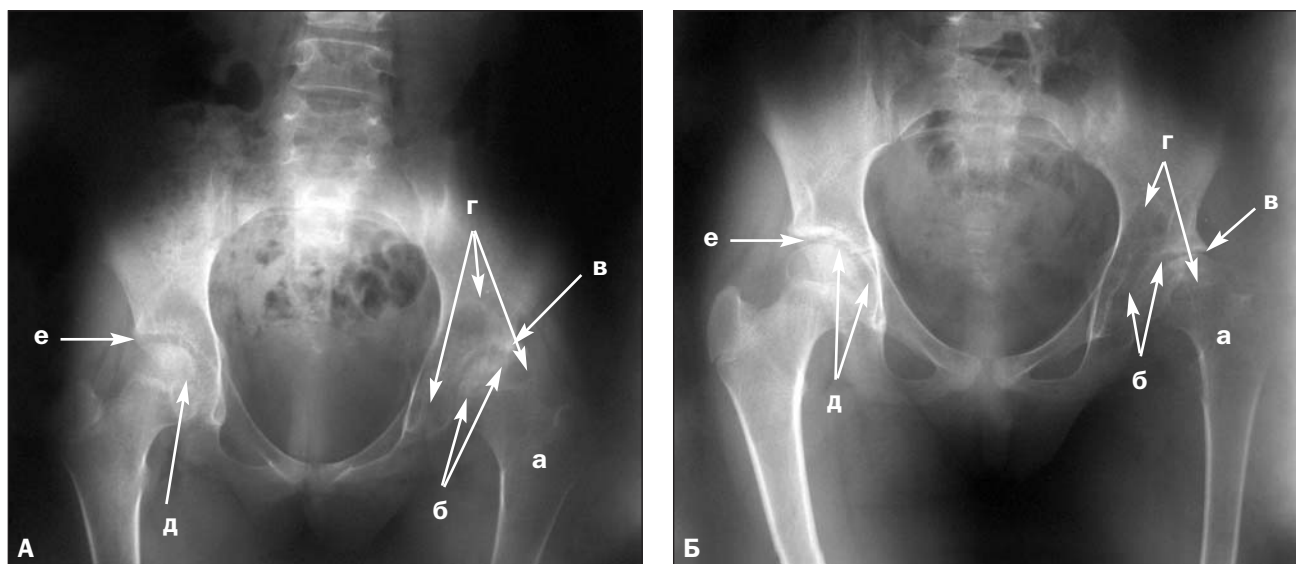


Рис. 8. Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции больной М., возраст 4 года, с очень ранним суставным вариантом ЮРА

А — до начала лечения инфликсимабом: околосуставной остеопороз, отсутствие эрозий.

Б — через 1 год после начала лечения инфликсимабом: уменьшение признаков остеопороза, отсутствие эрозий



Рис. 9. Рентгенограмма в боковой проекции правого коленного сустава больной М., с очень ранним суставным вариантом ЮРА

А — до начала лечения инфликсимабом. Околосуставной остеопороз, отсутствие эрозий.
Б — через 1 год лечения инфликсимабом. Уменьшение признаков остеопороза, отсутствие эрозий



Анализ рентгенологического обследования через год от начала лечения показал, что у одного ребенка закрылись эрозии в крупных суставах, о чем свидетельствуют уменьшение средних показателей индекса Ларсена–Дейла для крупных суставов и количества суставов с эрозиями, у всех детей уменьшилась степень выраженности остеопороза (табл. 4, рис. 7А–Б).

В группе больных с очень ранним суставным вариантом ювенильного артрита контролирующее влияние инфликсимаба было оценено у 23 (82%) и 13 (46%) больных через 6 месяцев и 1 год после начала исследования соответственно. До начала лечения инфликсимабом для большинства (87%) пациентов были характерны минимальные анатомические изменения в суставах, характеризующиеся околосуставным остеопорозом и лишь у 3 (13%) детей выявлены единичные эрозии (табл. 5).

Через 6 месяцев после начала лечения инфликсимабом по данным рентгенологического обследования ни у кого из детей не выявлено прогрессирования структурных

изменений, о чем свидетельствовали соответствующие показатели (табл. 5). Через 1 год у одного пациента уменьшились деструктивные изменения в коленном суставе и глубина эрозий, а также снизился индекс Ларсена–Дейла для крупных суставов (табл. 5). У всех пациентов уменьшились проявления остеопороза (рис. 8 А, Б; рис. 9 А, Б).

Таким образом, через 1 год лечения анатомические изменения у больных с очень ранним суставным вариантом ювенильного артрита соответствовали 1 анатомическому классу у 12 (92%) больных, 1+2 — у 1 пациента.

Особый интерес представляет влияние инфликсимаба на процесс прогрессирования костно-хрящевой деструкции. В проведенном исследовании доказано, что инфликсимаб приостанавливает прогрессирование суставной деструкции независимо от клинического эффекта у больных всеми вариантами болезни даже после прекращения лечения. А у пациентов с суставными вариантами — стимулирует репаративные процессы.

ЭФФЕКТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

 **Шеринг-Плау**

SP-RU-REM 84-11-07

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

 **Ремикейд®**
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cush J.J. Rheumatoid arthritis // Clin. Symp. — 1999. — № 51. — P. 40.
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — 2000.
3. Brenann F.M., Feldman M. Cytokines in autoimmunity // Curr. Opin. Immunol. — 1992. — № 4. — P. 754–759.
4. Sewell E., Trentham D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 283–286.
5. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995. — № 38. — P. 151–160.
6. Moore T.L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 1999. — № 11. — P. 377–383.
7. Brahn E., Peacock D., Banquero M., Lui D. Effects of tumor necrosis factor α (TNF α) on collagen arthritis // Lymphokine Cytokine Res. — 1992. — № 11 — P. 253–256.
8. Brennan F.M., Browne K.A., Green P.A. et al. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumor necrosis factor (cA2) therapy // Br. J. Rheumatol. — 1997. — № 36. — P. 643–650.
9. Danks L., Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N.A. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 916–921.
10. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. и др., 1999; Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П. и др. Растворимые молекулы адгезии (Р-селектин, ICAM-3) при ревматоидном артрите // Тер. арх. — 1999. — Т. 5. — С. 17–20.
11. Moser R.B., Schleiffenbaum B., Groscurth P., Fehr J. Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage // J. Clin. Invest. — 1989. — № 83. — P. 444–455.
12. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // Chem. Immunol. — 2000. — № 74. — P. 141–161.
13. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C. et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1996. — № 39. — P. 1077–1081.
14. Den Broeder A.A., Joosten L.A., Saxne T. et al. Long term anti-tumor necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid in rheumatoid arthritis: effects on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 311–318.
15. Shingu M., Nagai Y., Isayama T. et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells // Clin. Exp. Immunol. — 1993. — № 94. — P. 145–149.
16. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor α from cells // Nature. — 1997. — № 385. — P. 729–733.
17. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis // Arthritis Rheum. — 2006. — № 54. — P. 3244–3253.
18. Georgopoulos S., Plows D., Kollias G. Transmembrane TNF is sufficient to induce localized tissue toxicity and chronic inflammatory arthritis in transgenic mice // J. Inflamm. — 1996. — № 46. — P. 86–97.
19. Williams R.O., Malfait A.-M., Butler D.M. et al. Combination therapy with DMARDs and biological agents in collagen-induced arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1999. — № 17. — P. 115–120.
20. Williams R.O. Collagen-induced arthritis in mice: a major role for tumor necrosis factor-alpha // Methods Mol. Biol. — 2006. — № 361. — P. 265–284.
21. Maini R., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group // Lancet. — 1999. — № 4. — P. 1932–1939.
22. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2000. — № 343. — P. 1594–1602.
23. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — № 63. — P. 149–155.
24. Vis M., Wolbink J., Soesbergen R. et al. Early changes in bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — № 61. — P. 51.
25. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20–30.
26. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 42–53.
27. Долгополова А., Бисярина В., Алексеев А. Вопросы ревматологии — 1979. — № 4. — С. 3–7.
28. Arnet F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1988. — № 27. — P. 315–324.
29. Steinbroker Q., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis // J. Am. Med. Assoc. — 1949. — № 140. — P. 659–662.
30. Sharp J.T., Young D.Y., Bluhm G.B. et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of the radiological abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? // Arthritis Rheum. — 1985. — № 28. — P. 1326–1335.
31. van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., Reil P.L.C.M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of disease activity score // Ann. Rheum. Dis. — 1990. — № 49. — P. 916–920.