

Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита

Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Афонина Е.Ю.

ГОУ ВПО «Университетская детская клиническая больница», кафедра детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
101000, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

В статье обсуждается возможность использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в режиме монотерапии. Показано, что комбинация различных ГИБП с метотрексатом (МТ) позволяет получить хороший результат у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), торпидных к стандартной противоревматической терапии. У 80–90% больных эффективность такой терапии соответствует критериям ACRpedi50, у трети больных удается достигнуть неактивной стадии заболевания. При использовании ГИБП снижается частота использования нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов. Отмена МТ на первом году лечения ГИБП возможна только у 15% больных, достоверно чаще при использовании тоцилизумаба.

Ключевые слова: метотрексат; генно-инженерная биологическая терапия; ювенильный идиопатический артрит.

Контакты: Елена Спартакoвна Жолобова; zholobova@msmu.ru

Для ссылки: Жолобова ЕС, Николаева МН, Чебышева СН и др. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):98–102.

Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis

Zholobova E.S., Nikolaeva M.N., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Loskutova O.Yu., Galstyan L.A., Afonina E.Yu.
University Children's Hospital, Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
19, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 101000

The paper discusses whether biological agents (BAs) may be used as monotherapy. The combination of different BAs and methotrexate (MTX) allows a good result in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to standard antirheumatic therapy. The efficiency of this therapy meets the ACRpedi50 criteria in 80–90% of patients; one third of patients can achieve the inactive stage of the disease. When BAs are administered, the frequency of use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids is reduced. In only 15% of patients, MTX can be discontinued during the first year of therapy with BA, significantly more frequently with tocilizumab.

Keywords: methotrexate; biological therapy; juvenile idiopathic arthritis.

Contact: Elena Spartakovna Zholobova; zholobova@msmu.ru

For reference: Zholobova ES, Nikolaeva MN, Chebysheva SN, et al. Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):98–102.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-98-102

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Это артрит неустановленной этиологии, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Распространенность ЮИА в Российской Федерации достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. населения, смертность — 0,5–1%. Чаще ЮИА болеют девочки [1, 2].

Ключевым звеном патогенеза ЮИА является активация клеток-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, 17, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща, формирования паннуса и необратимого разрушения суставных структур. Провоспалительные цитокины также являются причиной развития системных проявлений заболевания. В структуре ЮИА выделяют системный вариант,

олигоартрит, полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору (РФ), полиартрит, негативный по РФ, энтезитный вариант и другие артриты.

Традиционное лечение ЮИА подразумевает последовательное назначение сначала симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) с постепенным подключением патогенетических препаратов. Основные цели терапии ЮИА: купирование симптомов заболевания, поддержка полноценного функционального состояния, предотвращение повреждения суставов и хрящей, сохранение высокого качества жизни [1–4].

Патогенетические болезнью-модифицирующие базисные противоревматические препараты (БПВП) не только влияют на активность заболевания, но и замедляют его прогрессирование. Они не дают немедленного эффекта, их действие развивается постепенно. В то же время БПВП обладают долговременной эффективностью, способностью модифицировать активность заболевания и замедлять деструк-

цию суставов. Из препаратов этой группы в детской ревматологии используются в основном метотрексат (МТ), лефлуноמיד, сульфасалазин, плаквенил, циклоспорин А как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГК [1–3].

В настоящее время МТ считается БПВП № 1 во всем мире для лечения ревматоидного артрита (РА) взрослых и ЮИА [4]. МТ – цитостатик группы антиметаболитов, ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. МТ тормозит репарацию ДНК и клеточный митоз. Являясь антиметаболитом, он влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. В средних дозах 10–15 мг/м²/нед МТ оказывает скорее противовоспалительный, чем иммуносупрессивный эффект. Наиболее предпочтителен парентеральный путь введения МТ. Биологическая доступность МТ при приеме внутрь варьируется от 21% до полной биологической доступности. Больше количество МТ экскретируется в неизменном виде с мочой в течение 48 ч, уровень экскреции может колебаться 46 до 98% при длительной терапии [5]. Терапия МТ рекомендуется всем пациентам с активным суставным синдромом после установления диагноза ЮИА, при необходимости МТ сочетают с внутрисуставными инъекциями ГК и НПВП. При отсутствии побочных эффектов МТ длительно применяется в стандартных дозах, эффективен при различных вариантах ЮИА. У ряда больных он приостанавливает деструкцию суставов. МТ хорошо сочетается с другими иммуносупрессивными и биологическими препаратами. В исследовании E. Silverman и соавт. [6] отмечена беспрецедентная ответная реакция ACR-Pedi70 у 86% больных с полиартикулярным вариантом ЮИА через 2 года открытого приема МТ. Особенностью МТ является недостаточная эффективность при использовании в низких дозах, в то же время при увеличении дозы >15 мг/м²/нед повышается риск развития побочных эффектов. Отмечается низкая эффективность при системных вариантах ЮИА. У ряда больных после первоначального хорошего эффекта развивается резистентность, некоторые пациенты плохо переносят МТ, особенно при пероральном приеме [1, 2, 4]. Практический опыт и данные исследований свидетельствуют о большей эффективности подкожного пути введения МТ по сравнению с пероральным приемом. Так, в работе K. Alsufyani и соавт. [7] 31 пациент с ЮИА был переведен с перорального приема на подкожное введение МТ вследствие неэффективности терапии у 13 из них, недостаточной эффективности у 7 и выраженных диспептических явлений у 18. В результате у 76% больных отмечено улучшение. Авторы указали также на уменьшение токсических проявлений при подкожном введении МТ.

Однако далеко не во всех случаях при использовании базисной терапии удается контролировать активность процесса, замедлить прогрессирование поражения суставов. В последнее десятилетие подходы к лечению ювенильных артритов сильно изменились. В 90-е годы XX столетия появилось новое направление в лечении РА – непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины, или терапия биологическими агентами. Эти препараты созданы с помощью генно-инженерных технологий и получили название «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Большинство из них – моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам, их рецепторам или иммунокомпетентным клеткам. В настоящее время в детской

практике используются следующие ГИБП: ингибиторы ФНО α этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой антитела к рецепторам ИЛ6, абатацепт (АБЦ), являющийся блокатором активации Т-лимфоцитов. Благодаря использованию ГИБП удается не только значительно улучшить качество жизни пациентов с ЮИА, но и достичь стойкой медикаментозной ремиссии или низкой активности заболевания в большинстве случаев, что подтверждено в многочисленных клинических исследованиях [5–13]. Сегодня биологическая терапия занимает ведущее место в лечении ЮИА, торпидного к стандартной противоревматической терапии [1, 2, 4].

Большинство ГИБП, зарегистрированных для лечения ЮИА, могут использоваться в виде монотерапии. Только для АДА указана большая эффективность комбинации с МТ. Для уточнения роли МТ в комбинациях с ГИБП нами была отобрана группа пациентов, более 1 года получающих разные биологические препараты. В детском ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им И.М. Сеченова активное назначение биологической терапии начато в 2009 г., после того как для большинства ГИБП были зарегистрированы показания к использованию в детском возрасте. В этот период нами проводилось определение эффективности и безопасности терапии МТ у детей с разными вариантами ЮИА, определялась потребность в усилении стандартной противоревматической терапии ГИБП. По нашим данным, 67% детей с системным и 43% с полиартикулярным вариантами ЮИА нуждались в подключении биологической терапии.

Целью настоящей работы явилось определение места МТ в комплексной терапии с ГИБП в лечении пациентов с ЮИА. Оценивали эффективность сочетанного приема МТ и ГИБП, возможность отмены сопутствующей терапии, в том числе МТ, на фоне использования ГИБП.

Пациенты и методы. Была отобрана группа из 78 детей, получавших ГИБП в сочетании с МТ и регулярно наблюдававшихся в отделении в течение 1 года и более. Среди них было 27 мальчиков и 51 девочка, средний возраст – 11,2 \pm 3,2 года, дебют заболевания приходился на возраст 5,4 \pm 3,0 года.

Системный вариант ЮИА диагностирован у 22 пациентов (11 девочек и 11 мальчиков, средний возраст 10,04 \pm 3,2 года), полиартикулярный вариант – у 43 (33 девочки и 10 мальчиков, средний возраст 11,9 \pm 3,4 года), олигоартикулярный вариант – у 8 (2 мальчика и 6 девочек, средний возраст 11,5 \pm 3,8 года), энтезитный вариант – у 5 (3 мальчика и 2 девочки, средний возраст 15,8 \pm 0,8 года).

Все дети получали комплексную стандартную противоревматическую терапию, включавшую НПВП и МТ в дозе 10–15 мг/м², из них 42 (53,8%) пациента – подкожные инъекции МТ, 36 (46,2%) – пероральные формы МТ. Пероральные ГК использовали 19 (24,4%) пациентов – 10 с системным вариантом и 9 с суставной формой ЮИА и высокой клинико-лабораторной активностью. Средняя доза преднизолона составила 5,6 \pm 3,7 мг/сут. До назначения ГИБП все пациенты получали внутрисуставные инъекции ГК в среднем 2 раза в год в стандартных дозах. Пульс-терапию метилпреднизолоном проводили всем больным с системным вариантом ЮИА и 10 больным с полиартикулярным вариантом ЮИА с высокой клинико-лабораторной активностью 1–2 раза в год в дозе 10–15 мг/кг в течение 3 дней.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮИА, получающих ГИБП

ГИБП	n	Девочки/мальчики	Средний возраст, годы	Вариант ЮИА			
				системный	полиартикулярный	олигоартикулярный	энтезитный
ЭТЦ	42	33 : 9	13,12±5,1	4	32	3	3
АДА	16	8 : 8	12,2±5,2	4	5	5	2
АБЦ	5	3 : 2	9,4±2,2	—	5	—	—
ТЦЗ	15	7 : 8	9,1±3,2	14	1	—	—

В связи с неэффективностью терапии стандартными противоревматическими препаратами детям была назначена генно-инженерная биологическая терапия. Были использованы четыре препарата: ТЦЗ, ЭТЦ, АБЦ и АДА в стандартных возрастных дозах. Доза ТЦЗ составила 8–12 мг/кг внутривенно (в/в) капельно по схеме 1 раз в 2 нед, ЭТЦ – 0,8 мг/кг 1 раз в неделю подкожно, АБЦ – 10 мг/кг в/в капельно по схеме 0-я, 2-я, 4-я недели и далее каждые 4 нед, АДА – 20 или 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно (в зависимости от возраста и массы тела пациента). В табл. 1 представлены демографическая характеристика и клинические варианты заболевания у обследованных в зависимости от получаемого ГИБП. Как видно из табл. 1, ТЦЗ назначали пациентам преимущественно с системным вариантом ЮИА, а ЭТЦ, АДА и АБЦ – с суставными вариантами.

Для оценки эффективности терапии использовали «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов (ACR_{pedi}), включающие следующие шесть показателей: число суставов с признаками активности (из 75 суставов); число суставов с ограничением функции (из 75 суставов); СОЭ и/или уровень СРБ; общую оценку активности болезни, по мнению врача (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ); оценку общего состояния здоровья (активность болезни), по мнению пациента или его родителя (по ВАШ); оценку функциональной способности с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ).

Мы изучали эффективность терапии различными ГИБП в сочетании с МТ в течение 1 года. На фоне лечения у всех пациентов, получавших различные ГИБП, отмечена выраженная положительная динамика (см. рисунок).

Результаты. На фоне комплексной терапии с использованием ЭТЦ отмечена хорошая динамика симптомов заболевания, особенно у детей с полиартикулярным и энтезитным вариантами ЮИА: у 14 (33,3%) из 42 детей достигнуто улучшение ACR_{pedi}90, у 31 (73,81%) – ACR_{pedi}70, у 41 (97,6%) – ACR_{pedi}50. Несмотря на снижение общей активности заболевания, у 2 (4,8%) детей развился увеит *de novo*, и они были переведены на другой ГИБП.

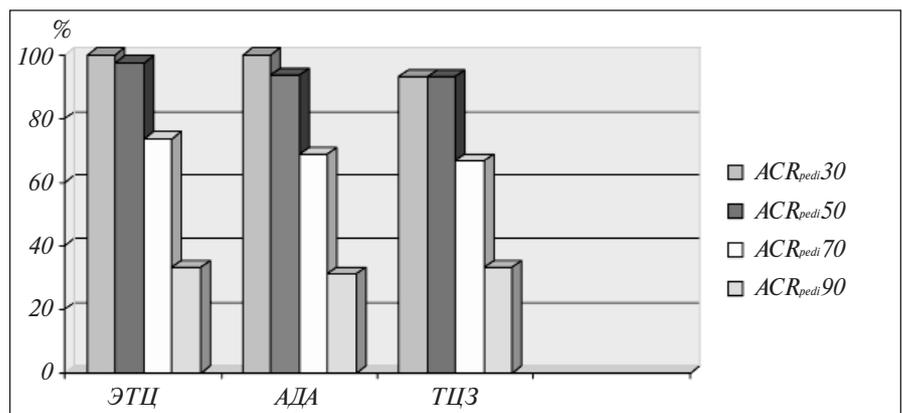
Из 5 детей, получавших АБЦ, у 2 (40%) наблюдалось улучшение ACR_{pedi}90, у 3 (60%) – ACR_{pedi}70, у 4 (80%) – ACR_{pedi}50. Препарат отменен у 1 ребенка в связи с прогрессированием увеита.

Из 16 детей, которым назначали комплексную терапию с использованием АДА, у 5 (31,25%) зарегистрировано улучшение, соответствовавшее ACR_{pedi}90, у 11 (68,75%) – ACR_{pedi}70, у 15 (93,75%) – ACR_{pedi}50, 1 ребенок прекратил прием препарата по желанию родителей.

Терапия ТЦЗ оказалась особенно эффективной у детей с системным вариантом ЮИА. Уже после первых введений произошло снижение показателей лабораторной активности и купирование системных проявлений заболевания, замедление динамики суставного синдрома. У 5 (33,3%) из 15 детей достигнут критерий ACR_{pedi}90, у 10 (66,7%) – ACR_{pedi}70, у 14 (93,3%) – ACR_{pedi}50, лишь 1 (6,7%) ребенок выбыл из исследования, у него не зафиксировано даже 30% улучшение в связи с развитием инфузионной реакции.

В целом комплексная терапия с использованием ГИБП была эффективна и хорошо переносилась пациентами. Нами отмечены следующие побочные эффекты на фоне этой терапии: у 1 ребенка развилась инфузионная реакция во время введения ТЦЗ и еще у 1 – аллергическая реакция на прием ЭТЦ, что потребовало отмены препаратов. У 3 пациентов наблюдалось кратковременное повышение (в пределах трех норм) уровня трансаминаз на фоне приема ТЦЗ, что не потребовало отмены терапии. У 2 детей, получавших ЭТЦ, возник увеит *de novo*.

Мы также оценивали переносимость МТ в комплексной терапии с ГИБП. На фоне подключения ГИБП у 12 (15,4%) из 78 детей отмечено усиление диспепсических явлений, у 3 (4%) из них препарат отменен из-за значительной их выраженности. Повышение уровня трансаминаз выявлено у 3 пациентов, у 1 из них пришлось отказаться от приема МТ и продолжить терапию ГИБП. Вторичные инфекции возникли у 5 детей, у 1 из которых МТ был отменен. На фоне комплексной терапии МТ и ГИБП установлено по-



Эффективность ГИБП через 12 мес терапии в соответствии с критериями ACR_{pedi}

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Коррекция сопутствующей терапии у больных ЮИА через 12 мес лечения ГИБП, n (%)

Терапия	ТЦЗ (n=15)	ЭТЦ (n=42)	АДА (n=16)	АБЦ (n=5)	Всего (n=78)
Преднизолон:					
до начала терапии ГИБП	7 (46,7)	6 (14,3)	4 (25)	2 (40)	19 (24)
через 1 год терапии ГИБП	2 (13,3)*	—	—	—	2 (3)
МТ:					
до начала лечения ГИБП	15 (100)	42 (100)	16 (100)	5 (100)	78 (100)
через 1 год лечения ГИБП	10 (66,6)*	37 (88,1)	16 (100)	3 (60)	66 (85)

*p<0,05.

вышение чувствительности пациентов к побочным эффектам МТ. У таких детей чаще наблюдались диспепсические явления, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ.

Была изучена и возможность уменьшения активности противоревматической терапии у больных, леченных ГИБП. Практически у всех детей (у 75 из 78), достигших 50% улучшения по критериям ACR_{pedi}50, были отменены НПВП. Также большинство пациентов смогли отказаться от приема преднизолона: из 19 пациентов, получавших пероральные ГК до начала терапии, через 1 год лечения у 17 (90%) удалось их полностью отменить и у 2 (10%) снизить первоначально высокую дозу ГК до 5 мг/сут (табл. 2). Внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном не потребовались ни одному из наших пациентов.

В то же время МТ был отменен только у 12 (15,4%) из 78 детей: у 5 в связи с нежелательными явлениями (НЯ) и у 7 в связи с достижением неактивной стадии заболевания. В частности, МТ отменен у 5 (33,3%) из 15 пациентов, получавших ТЦЗ, у 5 из 42 (11,9%) детей, леченных ЭТЦ, и у 2 из 5 больных, получавших АБЦ. На первом году лечения АДА отменить МТ не удалось ни в одном случае.

У 7 (9%) детей при попытке отмены МТ развивалось обострение заболевания, что заставило нас вернуться к исходной терапии. Также при возможности все дети были переведены на подкожное введение МТ.

Обсуждение. Лечение ЮИА — сложная задача в связи с гетерогенностью его клинических вариантов, различной чувствительностью к противоревматической терапии, возможностью развития НЯ [1, 2]. Биологическая терапия существенно изменила качество жизни и прогноз у пациентов

с ЮИА [8–13]. Однако вопрос о роли МТ как наиболее часто используемого препарата для лечения ЮИА остается дискуссионным [14]. Большинство пациентов, несмотря на назначение ГИБП, продолжают получать МТ [15]. Вопрос о выборе способа введения препарата также полностью не решен. Преобладающее число работ и повседневная практика свидетельствуют о большей эффективности и меньшей токсичности подкожного введения МТ [5, 7]. Основной задачей нашего исследования было оценить возможность отмены сопутствующей терапии, в том числе МТ, при комбинированной терапии, включающей ГИБП. Практически у всех детей удалось отказаться от приема НПВП. Из 19 пациентов, получавших пероральные ГК до начала терапии ГИБП, через 1 год лечения у 17 (90%) они были полностью отменены и у 2 (10%) первоначально высокая доза ГК снижена до 5 мг/сут. На фоне достигнутого эффекта (уменьшение активности заболевания) МТ был отменен только у 12 из 78 (15,4%) детей (у 5 в связи с НЯ и у 7 после достижения неактивной стадии заболевания). У 85% пациентов МТ оставался важным компонентом комплексной терапии ЮИА.

Выводы. Комбинированная терапия ГИБП + МТ эффективна у пациентов с ЮИА, торпидным к стандартной противоревматической терапии, позволяет добиться снижения активности заболевания в соответствии с критериями ACR_{pedi}50 в 80–97% наблюдений, неактивной стадии у трети больных.

В большинстве случаев отмена МТ на первом году лечения ГИБП у пациентов с активным ЮИА невозможна. МТ является важной составляющей комплексной терапии ЮИА наряду с ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. В кн.: Баранов АА, редактор. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 385 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms of diagnosis and treatment. In: Baranov AA, editor. *Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Guidelines for doctors, teachers, researchers]. Moscow: VEDI; 2007. 385 p.]
- Жолобова ЕС, Шахбазян ИЕ, Улыбина ОВ и др. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Тепле НА, Подчерняева НС, Лыскина ГА, редакторы. Руководство по детской ревматологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 162–245. [Zholobova ES, Shakhbazyan IE, Ulybina OV, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Geppe NA, Podchernyaeva NS, Lyskina GA, editors. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii* [Guidelines for pediatric rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 162–245.]
- Beukelman T1, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465–82. doi: 10.1002/acr.20460.
- Родионовская СР, Никишина ИП. Метотрексат в терапии ювенильных хронических артритов. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):65–71. [Rodionovskaya SR, Nikishina IP. Methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):65–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-772
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):645–8.
- Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):554-62.
7. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004 Jan; 31(1):179-82.
8. Базарова ТМ, Алексева ЕИ, Васильева СИ и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(1):2-15. [Bazarova TM, Alekseeva EI, Vasil'eva SI, et al. Safety of use of inhibitors of tumor necrosis factors alpha in adult and pediatric rheumatology practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2010;9(1):2-15. (In Russ.)].
9. Никишина ИП. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита. Русский медицинский журнал. 2009;17(3):2-7. [Nikishina IP. Soluble receptors to tumor necrosis factor (etanercept) in the treatment of juvenile arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(3):2-7. (In Russ.)].
10. Otten M, Prince F, Twilt M, et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2010 Mar;37(3):665-7. doi: 10.3899/jrheum.090550. Epub 2010 Jan 15.
11. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427.
12. Алексева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(1):90-7. [Alekseeva EI, Mitenko EV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2012;11(1):90-7. (In Russ.)].
13. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
14. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2006;8(6):347-56.
15. Севостьянов ВК, Жолобова ЕС, Мелик-Гусейнов ДВ. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. Русский медицинский журнал. 2017;(1):6-10. [Sevost'yanov VK, Zholobova ES, Melik-Guseinov DV. The structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;(1):6-10. (In Russ.)].

Поступила 24.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.