

Матюнова А.Е. ¹, Брегель Л.В. ²

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЕГИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ 3 УРОВНЯ – РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРОБЛЕМЫ

¹ ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Обоснование. Ювенильный идиопатический артрит – тяжёлое инвалидизирующее заболевание, терапия которого в последние годы значительно изменилась с внедрением биологических генно-инженерных препаратов, позволяющих значительно улучшить функциональное состояние и остановить прогрессирующую деструкцию суставов у рефрактерных пациентов. Однако долговременные результаты и проблемы побочных реакций биологической терапии требуют дальнейшего исследования.

Цель исследования: анализ эффективности применяемой терапии генно-инженерными препаратами и нежелательных событий при лечении.

Методы исследования. Обследован 141 пациент с диагнозом ювенильный идиопатический артрит, установленным на основании критериев ILAR. Клинико-лабораторная активность заболевания оценивалась по критериям ACR pedi, визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), анкете опроса CHAQ и «индексу повреждения суставов» – Dijkstra Damage (DD). Базисная терапия проводилась на основании клинических протоколов и рекомендаций для педиатров под редакцией А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой.

Результаты. В статье обобщён опыт успешного применения генно-инженерных препаратов (тоцилизумаб, абатацепт, этанерцепт, адалимумаб) у 33 из 141 больного с ювенильным артритом, наблюдающихся в ИГОДКБ. Терапия генно-инженерными препаратами сопровождается отчётливым клиническим эффектом, но у ряда детей – риском нежелательных реакций. При наблюдении данных пациентов не зарегистрированы тяжёлые инфекции, но выявлены случаи курируемой нейтропении у 2 из 12 получающих тоцилизумаб. У 1 (3 %) ребёнка препарат был отменен ввиду риска развития туберкулёза. Выявлены редкие случаи вторичной неэффективности таких препаратов, как абатацепт, этанерцепт, адалимумаб. Описана тактика ведения детей с нежелательными реакциями на генно-инженерные препараты.

Заключение. Современная терапия генно-инженерными показала хороший эффект по клинико-функциональным показателям и остановке деструктивного поражения суставов у пациентов. При терапии генно-инженерными препаратами следует оценивать вопросы безопасности этой терапии, однако в нашем исследовании развития серьёзных нежелательных явлений не отмечалось.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, нежелательные явления

PRESENT DAY THERAPY OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH THE USE OF GENETICALLY ENGINEERED MEDICINES IN A THIRD LEVEL REGIONAL HOSPITAL – RESULTS AND PROBLEMS

Matyunova A.E. ¹, Bregel L.V. ²

¹ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (b. Gagarina 4, Irkutsk 664022, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Background. Juvenile idiopathic arthritis is accompanied by severe functional disabilities refractory to standard treatment with methotrexate. Recently introduced genetic engineering has significantly improved the functional state of the patients with persistent disease and stopped the progressive destruction of joints. However, the risk of adverse reactions against the background of this type of therapy requires further study.

Aims: to analyze the efficiency of the genetically engineered drugs applied at juvenile arthritis and undesirable effects of this treatment.

Materials and methods. Long-term (7 years) observations of 141 patients aged from 8 months to 18 with juvenile idiopathic arthritis.

Results. The article summarizes the experience of successful application of genetically engineered biological preparations (tocilizumab, abatacept, etanercept, adalimumab) in 33 patients out of 141 patients with juvenile arthritis observed in Irkutsk. Serious infections were not registered, but we detected cases of managed neutropenia in 2 out of 12 patients receiving tocilizumab. In one case (3 %) out of 33 patients receiving genetically engineered drugs, the drug was withdrawn because of the risk of tuberculosis. Rare cases of secondary inefficiency of such drugs as abatacept, etanercept, adalimumab have been revealed. The tactics of treating children with undesirable reactions to genetically engineered drugs is described.

Conclusions. Genetic engineering therapy has shown a good effect in improving clinical and functional indices and stopping joint destructive damage. However, when using genetically engineered drugs in treatment, the safety issues should be evaluated. Nevertheless, in our study there were no serious adverse events.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological drugs, adverse events

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность проблем наблюдения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) объясняется значительным ухудшением качества жизни вследствие прогрессирующей деструкции суставов, выраженных внесуставных проявлений у ряда больных, угрозы слепоты из-за тяжёлого поражения глаз в исходе этого заболевания [1, 2]. Доля так называемых неответчиков на стандартную базисную иммуносупрессивную терапию составляет до 30 % от общего числа пациентов [3]. Появившаяся в мире в последние два десятилетия биологическая терапия генно-инженерными препаратами позволила достичь радикального перелома в лечении ЮИА, однако дополнительного исследования требуют потенциальные побочные эффекты применения этих препаратов и оценка долговременной их эффективности [5, 6]. В детской практике при ЮИА чаще всего применяются ингибитор интерлейкина 6-тоцилизумаб, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) этанерцепт, адалимумаб, ингибитор цитотоксических Т-лимфоцитов – абатацепт [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности применяемой в лечении ювенильного артрита терапии генно-инженерными препаратами и нежелательными эффектами лечения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Центра ювенильного ревматоидного артрита областной детской клинической больницы (г. Иркутск). Работа основана на анализе результатов наблюдения 141 пациента в возрасте от 8 месяцев до 18 лет с явлениями установленного идиопатического ювенильного артрита по классификации Международной лиги по борьбе с ревматизмом 1997 г. (Petty R.E. et al., 2004). Исследования выполнены с согласия всех участников обследования и соответствовали этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000); заключение локального этического комитета ГБОУ ДПО ИГМАПО от 16.02.2006 г.

После проведения первичного обследования, которое продолжалось в среднем в течение 2 недель от момента включения больного в исследование, формировалась первоначальная диагностическая версия (на основании критериев ILAR, Durban, 1997). Для больных с установленным диагнозом определённого варианта ЮИА оценивалась активность болезни и её длительность в соответствии с действующей классификацией, а также степень функциональных нарушений суставной системы.

При анализе течения болезни и эффекта лечения учитывались следующие основные клинические проявления ЮИА: распространённость и характер суставного синдрома (за олигоартритический вариант суставного синдрома принималось вовлечение в воспалительный процесс ≤ 4 суставов, за полиартритический вариант – вовлечение ≥ 4 суставов); выраженность внесуставных проявлений (лихорадка,

сыпь, гепатоспленомегалия, анемия, миокардиальная дисфункция, поражение глаз, задержка физического и полового развития); повышение активности лабораторных показателей (уровень СОЭ более 20 мм/ч, РФ-фактора – более 14 Ме/мл, гемоглобина, С-реактивного белка – более 10 мг/мл; число лейкоцитов в периферической крови; сдвиг влево в лейкоцитарной формуле; появление токсической зернистости нейтрофилов; тромбоцитоз более 400×10^9).

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале боли от 0 до 100 баллов (адаптированная детская шкала). Оценка болевого синдрома у детей до 7 лет производилась родителями, у детей старше 7 лет – по оценке самого ребёнка. Явления функциональной недостаточности оценивались по анкете опроса CHAQ аналогичным образом – у пациентов до 7 лет производилось анкетирование родителей, у детей старше 7 лет на вопросы анкеты отвечал сам пациент. Опросник (30 вопросов) состоит из критериев оценки функционального статуса по 8 шкалам: одевание, подъём, еда, ходьба, гигиена, дотягивание, сила сжатия, активность. Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – 0, максимальное – 3.

Для уточнения оценки степени суставных повреждений проводилось рентгенография суставов у всех пациентов (100 %), МСКТ суставов – у 35 (24,8 %) пациентов, УЗИ суставов – у 49 (34,7 %). Оценивалось наличие рентгенологических признаков деструктивных изменений суставов, определяющих прогноз заболевания (контрактуры, остеопороз, эрозии суставных поверхностей). На основании данной шкалы и градации повреждений сустава оценивался «индекс повреждения» – Dijkstra damage (DD) score (общий счёт 0–3) методом сложения показателей: сужение суставной щели (0–1), костных кист (0–1), эрозий (0–1) (Van Rossum M.A.).

Исход активной стадии заболевания определялся как: исход в длительную ремиссию через 12 месяцев лечения; отсутствие ремиссии (с установлением достоверного диагноза ЮИА). Клиническая эффективность лечения оценивалась по критериям ACR Pedi 30, 50, 70, 90. Учитывались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления; число суставов с ограничением функции; СОЭ, мм/ч; СРБ, мг/л; ВАШ врача и пациента (мм); CHAQ (балл); счёт эрозий (DD score).

Группы пациентов

По клиническим вариантам ЮИА наблюдаемые нами пациенты (141 ребёнок) распределились следующим образом: системный вариант ЮИА – 45 (31,9 %) детей, ювенильный персистирующий олигоартрит – 42 (29,8 %), распространяющийся олигоартрит – 14 (9,9 %), ювенильный идиопатический полиартрит – 18 (12,8 %), артрит с энтезитами – 22 (15,6 %). Неубедительная эффективность или плохая переносимость терапии метотрексатом отмечена у 37 детей. Стаж терапии по стандартному протоколу с применением метотрексата (94,4 %) или метотрексата + циклоспорина (61,1 %) до назначения генно-инженерных препаратов составил $1,99 \pm 0,47$ года [3 мес.; 7 лет].

Статистическая обработка данных

Обработка, анализ и изучение материалов исследования проводились с использованием программы Statistica 6.0. Обработка вариационных рядов включала элементы сравнительной и описательной статистики. Рассчитывались среднее арифметическое (*M*), стандартное отклонение (σ), медиана. Статистическое сравнение признаков при неправильном распределении для сравнительного анализа двух независимых выборок использован непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор вида генно-инженерного препарата 37 пациентам проводился в соответствии с клиническим вариантом ювенильного артрита у каждого из пациентов. Тоцилизумаб получают 12 (32,4 %) детей, из них 9 пациентов – с системным вариантом артрита, 3 пациента – с серонегативным полиартритом. На данной терапии отмечен значительный положительный эффект с купированием через 6 месяцев всех показателей активности заболевания по критериям ACR Pedi более 50 %. Абатацепт получали 7 (18,9 %) пациентов с серонегативным полиартритом, в настоящее время – 5 пациентов. Лечение этанерцептом получали 11 (33 %) пациентов, из них 6 пациентов с олигоартритом, 5 пациентов с серонегативным полиартритом. В настоящее время этанерцепт получают 10 пациентов. Терапию адалимумабом получали 7 (18,9 %) пациентов с полиартритом, в настоящее время – 6 пациентов.

У всех детей через 6 месяцев терапии отмечено снижение показателей активности заболевания по критериям ACR Pedi более чем на 70 %. Оценка данных показателей до и после 6 месяцев лечения показала значимое уменьшение числа суставов с признаками активного воспаления ($Z = 2,25; T = 59,5; p = 0,024$), а также числа суставов с ограничением функции ($Z = 2,73; T = 54,5; p = 0,006$). Эффективность лечения по оценке критериев ACR Pedi составила 76,9 % для показателя числа суставов с признаками активного воспаления и 65,3 % – для показателя числа суставов с ограничением функции (табл. 3). Уровень СОЭ у всех

пациентов перед назначением ГИБП составлял от 30 до 68 мм/ч, показатель СРБ – 96–24 МЕ/мл.

На фоне терапии ГИБП уровни СОЭ и СРБ значительно снизились ($Z = 3,41; T = 46,0; p < 0,001$ и $Z = 3,52; T = 45,0; p < 0,001$ соответственно). Эффективность лечения по оценке критериев ACR Pedi составила 64,6 % для показателя СОЭ и 94,7 % – для СРБ. Оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале выявляет более заниженную оценку со стороны родителей или пациентов. Оценка ВАШ врачом до начала терапии генно-инженерными препаратами составляла от 70 до 95, оценка болевого синдрома родителями – от 50 до 85. Кроме этого, отмечено улучшение показателей на 72,4 % по оценке врачом и на 75,7 % по оценке родителями. Сравнение данных показателей (табл. 1) выявило значимые различия по их влиянию на снижение болевого синдрома как при оценивании врачом, так и при оценивании пациентом или его родителями ($Z = 3,54; T = 45,0; p < 0,001$ и $Z = 3,51; T = 45,0; p < 0,001$). Нарушение функционального статуса – СНАУ у детей с ЮИА перед началом терапии ГИБП оценивалось от 1,25 до 3,75 балла. Отмечено уменьшение функциональных нарушений после начала терапии ГИБП на 82,6 % ($Z = 3,524; T = 45,0; p < 0,001$) (табл. 1).

При оценке прогрессирования рентгенологических эрозий после года лечения ГИБП отмечено замедление скорости их прогрессирования на 64 % по оценке ACR Pedi. При сравнении показателей выявлено значимое снижение регистрации эрозий ($Z = 2,3; T = 59,5; p = 0,01$). Отсутствие ответа на терапию с прогрессированием клинических и рентгенологических признаков деструкции суставов выявлено только у одного ребёнка (табл. 1). Таким образом, терапия пациентов с ЮИА генно-инженерными препаратами сопровождается значимым уменьшением числа активных суставов ($p = 0,024$), ограниченных суставов ($p = 0,006$), функциональных нарушений ($p < 0,001$), признаков рентгенологических эрозий ($p = 0,01$).

При лечении системного варианта ЮИА тоцилизумабом (12 пациентов) через 12 месяцев лечения также достигнуты следующие результаты по внесуставным проявлениям, такие как: купирование

Показатели активности ЮИА при терапии генно-инженерными препаратами

Таблица 1

Table 1

Indicators of juvenile arthritis severity during the course of treatment with genetically engineered drugs

Показатель	До лечения ГИБП (n = 37)	На фоне лечения ГИБП (n = 37)	Критерии ACR pedi	p*
Число суставов с признаками активного воспаления	14,7 ± 4,3	3,4 ± 0,7	> 70 %	0,024
Число суставов с ограничением функции	5,76 ± 1,7	2 ± 0,8	> 50 %	0,006
СОЭ, мм/ч	45,7 ± 12,2	16,2 ± 6,3	> 50 %	< 0,001
СРБ мг/л	52,4 ± 29,9	2,8 ± 1,6	> 90 %	< 0,001
ВАШ врача, мм	75 ± 10	20,7 ± 12,1	> 70 %	< 0,001
ВАШ пациента, мм	68,9 ± 10,6	16,7 ± 10,3	> 70 %	< 0,001
СНАУ, балл	2,3 ± 0,66	0,4 ± 0,3	> 70 %	< 0,001
Счет эрозий, DD score	2,3 ± 0,7	1,4 ± 0,5	> 50 %	0,01

Примечание. * – статистическая значимость различий показателей на фоне терапии ГИБП (критерий Манна – Уитни).

лихорадки – 12 (100 %) случаев, нормализация лабораторных показателей – 10 (83,3 %), нормализация уровня сывороточного амилоида – у всех 3 пациентов, у которых этот показатель был повышен (100 %). В этой группе через 12 месяцев лечения тоцилизумабом значительное улучшение произошло и по показателю ВАШ – у всех 12 (100 %) пациентов, достижение уровня ACR Pedi 50–70 к 6–12 мес. отмечено у 6 из 12 пациентов (50 %), подавление активного артрита – у 9 (75 %), купирование контрактур – у 10 (83,3 %), сохранение контрактур – у 2 (16,6 %).

При лечении адалимумабом (7 пациентов с серонегативным полиартритом) через 12 месяцев лечения также достигнуты следующие результаты по внесуставным проявлениям, такие как нормализация лабораторных показателей – у 6 (85,7 %) пациентов, улучшение произошло и по показателю ВАШ – у 6 (85,7 %), достижение ACR Pedi 50–70 к 6–12 мес. – у 7 (100 %), подавление активного артрита – у 6 (85,7 %), купирование контрактур – у 5 (71,4 %), сохранение контрактур – у 2 (28,6 %).

При лечении пациентов этанерцептом (11 пациентов: 6 пациентов с олигоартритом, 5 пациентов с серонегативным полиартритом) через 12 месяцев лечения также достигнуты следующие результаты по внесуставным проявлениям: нормализация лабораторных показателей, улучшение показателя ВАШ, достижение ACR Pedi 50–70 к 6–12 мес., подавление активного артрита, купирование контрактур – у 10 пациентов (90,9 %); сохранение активного артрита в меньшей степени, недостаточное снижение ACR Pedi (30 %), сохранение контрактур – у 1 (9,1 %).

Абатацепт получали 7 пациентов с серонегативным полиартритом. Через 12 месяцев лечения также достигнуты следующие результаты по внесуставным проявлениям, такие как нормализация лабораторных показателей – у 5 (71,4 %) пациентов, улучшение по показателю ВАШ – у 5 (71,4 %), достижение ACR Pedi 50–70 к 6–12 мес. – у 5 (71,4 %), подавление активного артрита – у 5 (71,4 %), купирование контрактур – у 5 (71,4 %), сохранение контрактур – у 2 (28,6 %).

В то же время при терапии генно-инженерными препаратами у небольшой части пациентов были отмечены следующие проблемы.

При лечении тоцилизумабом через 12 месяцев лечения (12 детей):

- транзиторная доброкачественная нейтропения (более $0,5 \times 10^3$) после инфузии препарата, которая не потребовала смены режима и дозы введения препарата, – у 2 (16,6 %) детей;

- стойкая нейтропения (менее $0,5 \times 10^3$), потребовавшая введения колониестимулирующего фактора и в последующем отмены препарата в связи с длительно сохраняющейся после инфузии нейтропенией, при убедительной ремиссии заболевания, возникла у 2 (16,6 %) пациентов, у которых в течение последующих 2 лет наблюдения обострения заболевания не отмечено.

Таким образом, среди 12 детей, у которых применялся тоцилизумаб, нейтропения возникла у 4 (33,3 %). Инфузионная реакция на введение тоцилизумаба отмечена у 1 девочки с системным артритом, поэтому препарат был отменён, и в настоящее время

у неё планируется терапия канакинумабом. Кроме того, наблюдались другие проблемы с продолжением лечения, не связанные с нежелательным действием тоцилизумаба. Произошло снятие с терапии, продолжавшейся 1,5 года, по объективным причинам, не связанным со здоровьем пациента, у 1 (8,3 %) ребёнка, после чего он находится в стойкой ремиссии 2 года. Ещё в 1 (8,3 %) случае произошло снятие с терапии из-за риска развития туберкулёза, и в течение 3 лет после этого обострения артрита не отмечено. Кроме того, ещё у 1 (8,3 %) пациентки после первичного отчётливого эффекта от назначения тоцилизумаба по клиническим и лабораторным данным всё же не удалось остановить активный артрит с высокими лабораторными показателями на фоне перерывов в терапии из-за частых острых респираторных заболеваний. После этого была увеличена частота введения, и вновь достигнут положительный эффект.

При лечении абатацептом через 12 месяцев лечения (7 больных) развилась вторичная неэффективность у 2 (28,6 %) пациентов, и затем эти пациенты были переведены на терапию тоцилизумабом.

При терапии адалимумабом через 12 месяцев лечения (7 больных) развилась вторичная неэффективность у 1 (14 %) пациента, в связи с чем в настоящее время обсуждается смена базисной терапии.

При лечении этанерцептом (11 больных) через 12 месяцев терапии развилась вторичная неэффективность у 1 (9 %), по этой причине пациент переведён на терапию адалимумабом.

Дети с ЮИА являются группой повышенного риска заболевания туберкулёзом и нуждаются в постоянном наблюдении фтизиатра, пробе Манту 2 раза в год. Перед назначением базисной терапии необходимо исследование на туберкулёз, при положительных результатах – обязательное превентивное лечение. За текущий период обследование на туберкулёзное инфицирование с проведением р. Манту, диаскин-теста перед назначением базисной терапии ЮИА в условиях нашей клиники прошли все дети с данным диагнозом. Выявлено первичное инфицирование туберкулёзом с назначением химиопрофилактики у 60 (42,5 %) детей, диагностирован туберкулёз внутригрудных лимфоузлов – у 5 (3,5 %) детей, причём 4 из 5 пациентов выявлены на этапе подготовки к началу базисной терапии. Один пациент, получавший тоцилизумаб, после контроля туберкулёзных проб в динамике снят с терапии по причине тубинфицирования.

Общий период лечения ЮИА генно-инженерными препаратами в нашей клинике составляет 7 лет. За этот период мы не обнаружили ни в одном случае такие нежелательные реакции, как присоединение тяжёлых инфекций (госпитальных пневмоний, сепсиса и пр.). Не были зарегистрированы также онкологические заболевания у пациентов после назначения генно-инженерных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия генно-инженерными препаратами пациентов, не отвечающих на стандартную иммуносупрессивную терапию, сопровождается отчётливым клиническим эффектом, но у ряда детей сопровождается

риском нежелательных реакций. При наблюдении пациентов, получающих генно-инженерные препараты, незарегистрированы тяжёлые инфекции, но выявлены случаи курируемой нейтропении у 2 из 12 получающих тоцилизумаб. Из 33 пациентов, получающих генно-инженерные препараты (тоцилизумаб, абатацепт, этанерцепт, адалимумаб), у 1 (3 %) ребёнка препарат был отменен ввиду риска развития туберкулёза. Выявлены также редкие случаи вторичной неэффективности таких препаратов, как абатацепт, этанерцепт, адалимумаб. Описана тактика ведения детей с нежелательными реакциями на генно-инженерные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам наших наблюдений, среди детей с ЮИА выявлены 23,4 % пациентов, рефрактерных к стандартной иммуносупрессивной терапии по протоколу лечения этого заболевания, что совпадает с долей не-ответчиков по данным ведущих ревматологов РФ и стран Европы [1, 2, 3, 4]. Для таких пациентов требуется применение генно-инженерных препаратов (тоцилизумаб, этанерцепт, адалимумаб, абатацепт), при этом в Центре ювенильного ревматоидного артрита Иркутской областной детской клинической больницы достигнут хороший эффект по клинико-функциональным показателям и остановке деструктивного поражения суставов у подавляющего большинства не-ответчиков на стандартную иммуносупрессивную терапию. Однако при лечении ЮИА генно-инженерными препаратами следует оценивать вопросы безопасности этой терапии – требуется контроль нежелательных явлений, таких как снижение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, вероятности реактивации туберкулёза, выявление рефрактерности к терапии. Все обнаруженные нежелательные эффекты не угрожали жизни. В соответствии с ними проведена коррекция мер наблюдения, и они не повлияли на исходы лечения. Развития у пациентов серьёзных инфекций не встречалось.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 78–104.

Alekseeva EI, Bzarova TM. (2010). Algorithm for diagnostics and treatment of juvenile arthritis [Algoritm diagnostiki i lecheniya yuvenil'nogo artrita]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, (6), 78-104.

2. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 84–89.

Alekseeva EI, Bzarova TM. (2011). Juvenile arthritis: the possibilities of drug and drug-free treatment at the present time [Yuvenil'nyy artrit: vozmozhnosti medikamentoznogo i nemedikamentoznogo lecheniya na sovremennom etape]. *Lechashchiy vrach*, (8), 84-89.

3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 5–16.

Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Denisova RV, Chistyakova EG, Sleptsova TV, Mitenko EV. (2011). Biological therapy in pediatric rheumatology [Biologicheskaya terapiya v pediatricheskoy revmatologii]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, (1), 5-16.

4. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Детская ревматология. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 120 с.

Baranov AA, Alekseeva EI. (2013). Pediatric rheumatology [*Detskaya revmatologiya*]. Moskva, 120 p.

5. Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Quartier P, Wouters CH. (2012). Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology*, 51 (7), 1285-1292.

6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 76 (6), 960-977.

Сведения об авторах Information about the authors

Матюнова Алла Егоровна – кандидат медицинских наук, ревматолог кардиологического отделения, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел. (3952) 24-19-30, (3952) 24-37-89; e-mail: Matyunovaae@yandex.ru)

Matyunova Alla Egorovna – Rheumatologist at the Cardiological Department, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (664022, Irkutsk, b. Gagarina, 4; tel. (3952) 24-19-30, (3952) 24-37-89; e-mail: Matyunovaae@yandex.ru)

Брегель Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-53-26; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-7668-1282>

Bregel Lyudmila Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-53-26; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-7668-1282>