

Л.А. Балыкова¹, Н.В. Ивянская², Т.Н. Арзамаскина², Е.В. Макаркина¹, Я.В. Лавская¹¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация² Мордовская детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск, Российская Федерация

Опыт применения адалимумаба у пациента с ювенильным олигоартритом и увеитом

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 23.08.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

В статье представлено наблюдение случая тяжелого, неуклонно прогрессирующего течения ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной противоревматической терапии. Вследствие малосимптомного течения болезни в дебюте и низкой приверженности больного к лечению заболевание характеризовалось развитием полиартикулярного суставного синдрома с деструктивными изменениями (асептический некроз головки бедренной кости), формированием увеита, осложнившегося катарактой и инвалидизацией пациента. Назначение адалимумаба позволило снизить активность воспалительного процесса, значительно улучшить функцию пораженных суставов, купировать болевой синдром и скованность, индуцировало ремиссию увеита.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, адалимумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 93–97)

Одной из актуальных проблем современной педиатрии и детской ревматологии является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное заболевание со сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением и развитием деструкции суставов, а также широким спектром внесуставных проявлений. У половины пациентов с наличием критериев неблагоприятного прогноза (начало заболевания в возрасте до 5 лет по типу олигоартрита с увеитом или полиартрита, системный вариант дебюта, непрерывно рецидивирующее течение заболевания с развитием анатомических изменений, высокие лабораторные показатели активности, наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови) функциональная недостаточность суставов прогрессирует, и инвалидность развивается в течение первого года заболевания [1]. Фундаментальную роль в развитии воспаления при ЮИА играет способность активиро-

ванных Т лимфоцитов стимулировать синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, центральное место среди которых занимает фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , способствующий развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани [2, 3].

У больных ревматоидным артритом (РА) и ЮИА наблюдается увеличение концентрации TNF α и растворимых рецепторов к нему в полости сустава и в сыворотке крови, коррелирующее с активностью заболевания [4, 5]. Посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B TNF α приводит к пролиферации синовиальной ткани, миграции иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению остеокластогенеза [6]. Доказано, что TNF α индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и Е-селектина, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками

Л.А. Balykova¹, N.V. Ivyanskaya², T.N. Arzamaskina², E.V. Makarkina¹, Ya.V. Lavskaya¹¹ Ogarev Mordovian State Medical University, Saransk, Russia² Republican Child Hospital № 2, Saransk, Mordovia, Russia

Adalimumab Usage Case in a Patient with Juvenile Oligoarthritis and Uveitis

A history case of severe, steadily progressive juvenile arthritis with tolerance to standard antirheumatic therapy is presented in the article. Due to poor symptomatic debut of the arthritis and the patient's low compliance, the disease was accompanied by polyarthritis with destructive changes (aseptic necrosis of the femoral head), an uveitis formation complicated by cataracta and as a result — with the patient's disability. Adalimumab made it possible to decrease the inflammation activity, recover the peripheral joints function, reduce the joint pain and stiffness and eventually induce uveitis remission.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, adalimumab.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 93–97)

иммунной системы [7], повышает продукцию металлопротеиназ — ферментов, принимающих участие в разрушении хряща и кости [8, 9].

Учитывая вышеизложенное, на сегодняшний день несомненна ключевая роль TNF в патогенезе РА и его значение в качестве мишени для антиревматической терапии [10, 11]. Именно поэтому ингибиторы TNF являются на сегодняшний день средством первой линии в лечении тяжелых рефрактерных к стандартной базисной терапии форм РА и наиболее широко применяемыми генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у детей и взрослых [12–14].

В России из препаратов этой группы разрешены к применению по показанию ЮИА человеческие моноклональные антитела к TNF α — адалимумаб (с 4 лет) и растворимые рецепторы к TNF — этанерцепт (с 2 лет) [15]. Адалимумаб, связываясь с TNF α , препятствует его взаимодействию с соответствующим рецептором, чем предотвращает развитие последующего цитокинопосредованного воспаления, уменьшая продукцию интерлейкинов (Interleukin, IL) 1 и 6, ограничивая миграцию лейкоцитов и экспрессию молекул адгезии, подавляя функциональную активность нейтрофилов и эозинофилов, ограничивая деградацию тканей агрессивными синовиоцитами и хондроцитами [16, 17].

Эффективность препарата при ЮИА доказана в исследовании, проведенном Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) под руководством D.J. Lovell [18]. В исследовании включен 171 пациент с полиарткулярным ЮИА. Пациенты, включенные в исследование, не получали метотрексата, либо имели неадекватный ответ на него. После 4-месячной открытой фазы с подкожным введением адалимумаба (24 мг/м², максимально 40 мг, 1 раз в 2 нед) «ответившие» на препарат были рандомизированы в плацебоконтролируемую двойную слепую фазу, продолжавшуюся 32 нед. Во время двойной слепой фазы доля пациентов, у которых развилось обострение болезни, была значительно выше в группе плацебо, чем у больных, продолжавших лечиться адалимумабом (71 против 43% среди метотрексатнаивных пациентов, $p = 0,03$ и 65 против 37% среди пациентов, получавших метотрексат, $p = 0,02$). После 104 нед лечения в расширенной открытой фазе у 86% из 128 пациентов было достигнуто 50% улучшение по критериям АКР_{педи}, у 77% — 70% улучшение, у 40% — 100% улучшение. Сходные результаты получены и при оценке эффективности препарата в России и Японии [19, 20].

Спектр нежелательных явлений на фоне лечения адалимумабом аналогичен другим ингибиторам TNF, хотя вероятность инфекционных осложнений и активации туберкулеза на фоне адалимумаба уступает таковой при лечении инфликсимабом, и в целом длительная терапия адалимумабом у взрослых и детей характеризуется относительно неплохим профилем безопасности [21, 22]. Опыт применения адалимумаба (Хумира, Abbott Laboratories Ltd., Нидерланды) позволяет констатировать, что в отличие от первого ингибитора TNF — инфликсимаба — и других препаратов этой группы он полностью идентичен человеческим антителам и, как результат, обладает меньшей иммуногенностью, в частности лучше переносится и реже вызывает трансфузионные реакции [23]; высокоэффективен как в сочетании с базисными противоревматическими средствами (метотрексат), так и в качестве монотерапии РА [24, 25]; оказывает стабильный эффект при многолетнем применении (в длительном рандомизированном клиническом исследовании у большой группы пациентов было продемонстрировано

сохранение достигнутого эффекта в течение 7 лет) [26]; контролирует не только активность суставного синдрома при ЮИА, но и течение ревматоидного увеита [27], что с учетом неблагоприятного прогноза последнего чрезвычайно важно для педиатрических пациентов и было неоднократно подтверждено в ведущих детских ревматологических центрах России [28–30].

Мы хотели бы привести собственное наблюдение успешного применения Хумиры у ребенка с ювенильным распространенным олигоартритом (по ILAR) и увеитом.

Пациент М.Ш., возраст 8 лет, наблюдается детским ревматологом с диагнозом по МКБ-10 «Юношеский полиартрит, HLA-B27-ассоциированный, с поражением глаз (хронический увеит: OD вялотекущий, OS субактивный, частичная осложненная катаракта), активная фаза, активность II, рентгенологическая стадия III, НФК III».

Мальчик от II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания (в 1-м триместре), нефропатии у матери и хронической внутриутробной гипоксии плода. Ребенок родился от 2 срочных родов; вес при рождении составил 3850 г, длина — 53 см, закричал сразу. На грудном вскармливании до 21-го дня, затем вскармливался адаптированными смесями. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. На первом году жизни трижды перенес острую респираторную инфекцию. Привит по индивидуальному графику. Наследственность по ревматическим заболеваниям неотягощена.

Ребенок заболел в апреле 2007 г. (в возрасте 1 года 8 мес), когда появились боль и хромота при ходьбе, ограничение движения в левой нижней конечности после сна. С подозрением на дисплазию левого тазобедренного сустава мальчик консультирован ортопедом: выявлено негрубое снижение тонуса в левой ноге, отсутствие коленного рефлекса, на рентгенограмме тазобедренных суставов патологии не выявлено. Был направлен на обследование в инфекционную больницу, где исключили острый вялый паралич. При стимуляционной электромиографии патологии не выявлено, в анализах крови и мочи — без воспалительных сдвигов, при вирусологическом исследовании ребенка и контактных лиц полио- и энтеровирусы не обнаружены.

В июне 2007 г. усилились хромота и утренняя скованность в левом тазобедренном суставе, ребенок был госпитализирован в Мордовскую детскую республиканскую клиническую больницу (ДРКБ). Выявлено уменьшение объема движений в левом тазобедренном суставе и образование в ягодичной мышце слева. При обследовании: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидный фактор (РФ) в пределах нормы. По внутренним органам — без патологии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) тазобедренных суставов патологии не выявлено. В левой ягодичной области на границе подкожно-жировой клетчатки и мышцы визуализировано округлое образование средней эхогенности с четкими ровными контурами размером 8×5×9 мм. На компьютерной томографии (КТ) тазобедренных суставов диагностировано расширение суставной щели в левом тазобедренном суставе, костная структура не изменена, уменьшен поперечный размер большой ягодичной мышцы слева, в толще определяется образование без капсулы (жировая ткань). Была диагностирована липома левой ягодичной мышцы. Консультирован окулистом: увеит не выявлен. С учетом комплексного обследования диагностирован «Ювенильный хронический артрит левого тазобедрен-

ного сустава, активная фаза, активность 1, рентгенологическая стадия 0–I, НФС 1 ст.». Получал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Предложена госпитализация в федеральную клинику для уточнения тактики ведения.

В клинике детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с учетом комплекса обследования направительный диагноз подтвержден. Рекомендован прием сульфасалазина в дозе 250 мг и диклофенака натрия 25 мг в сут. В течение 1 года мальчик наблюдался по месту жительства, периодически беспокоили боли в тазобедренном суставе после сна, хромота. За год левая нога укоротилась на 2 см. В июне 2008 г. состояние ухудшилось (усилился болевой синдром), ребенок был консультирован главным внештатным детским ревматологом Министерства здравоохранения Республики Мордовия канд. мед. наук Т. И. Корниловой. При обследовании в общем анализе крови выявлено повышение СОЭ до 18 мм/ч, СРБ до 75 мг/л (норма до 6). При УЗИ тазобедренных суставов выявлена асимметрия межсуставных щелей. По данным УЗИ внутренних органов отмечались признаки реактивного панкреатита. Была увеличена доза сульфасалазина до 375 мг/сут и диклофенака натрия до 50 мг/сут. Для решения вопроса о коррекции базисной терапии пациент направлен в федеральную клинику.

В октябре 2008 г. мальчик госпитализирован в клинику детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с жалобами на хромоту, боли при ходьбе, ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе, укорочение левой нижней конечности, утреннюю скованность. При поступлении отмечался сколиоз, легкая гипотония мышц левой нижней конечности и ее укорочение на 2 см, частичная атрофия ягодичной мышцы, мышц бедра и голени. Резко ограничена ротация и наружное отведение в левом тазобедренном суставе, незначительно — подвижность в поясничном отделе позвоночника. Энтезопатий не отмечено. Движения в других суставах в полном объеме, склонность к гипермобильности.

В клиническом и иммунологическом анализе крови — без патологии. По данным рентгенографии тазобедренных суставов выявлен слева остеопороз бедренной кости с единичными кистовидными просветлениями, деформация крыши вертлужной впадины, неравномерность суставной щели. По данным КТ тазобедренных суставов: признаки дисплазии или воспалительных изменений левого тазобедренного сустава. Данных за асептический некроз головки левой бедренной кости нет. Консультирован окулистом: выявлен двусторонний увеит, кератит справа. Мальчик консультирован в Центральном институте травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова (ЦИТО): рекомендована госпитализация для проведения пункции тазобедренного сустава. В этой связи от смены противоревматической терапии было решено воздержаться до получения результатов обследования, после чего планировалось решить вопрос о смене базисного препарата на циклоспорин или метотрексат (учитывая выявленный увеит). В предполагаемый срок на госпитализацию в ЦИТО ребенок с родителями не явился. По месту жительства также не наблюдался.

В апреле 2009 г. родители самостоятельно обратились в Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (НИИР), где установлено наличие у ребенка асептического некроза головки левой бедренной кости. Консультирован ортопедом в ДКБ № 19 им. Зацепина и в 2009–2012 гг. неоднократно находился там на стационарном лечении с диагно-

зом «Асептический некроз головки левого бедра». В этот период повышения лабораторных показателей активности не было. Ревматологом, окулистом не осматривался. Из медикаментозного лечения получал только НПВП по требованию. По месту жительства не наблюдался.

В январе 2012 г. в связи с обострением заболевания (появлением припухлости и боли в левом голеностопном и правом локтевом суставах) консультирован детским ревматологом по месту жительства. При осмотре в правом локтевом суставе выявлено незначительное ограничение амплитуды и боль при движении; в левом тазобедренном суставе — выраженное нарушение функции разведения, ротации, сгибательная контрактура, боль при движении; левый голеностопный сустав и левая предплюсна умеренно отечны и болезненны при пальпации. В анализе крови: СРБ 10,1 мг/л (при норме до 6), РФ 9,5 МЕ/мл (при норме до 14).

По просьбе родителей направлен на консультацию в ФГБУ «НИИР» РАМН, куда госпитализирован в июне 2012 г. (после прохождения курса лечения в ДКБ № 19 им. Зацепина). При обследовании обнаружен В27 антиген главного комплекса гистосовместимости. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов выявлена деформация левой бедренной головки, при рентгенографии голеностопных суставов — выраженное распространенное увеличение рентгенопрозрачности костной ткани, единичные кистовидные просветления слева, небольшой субхондральный остеосклероз в костях предплюсны, сужение суставных щелей в левом голеностопном суставе. Консультирован окулистом: OD-увеит в стадии ремиссии. С учетом данных анамнеза и комплексного обследования выставлен диагноз: «Ювенильный хронический артрит, HLA B27-ассоциированный, олигоартикулярный вариант, активная фаза, активность 1–2». Назначена терапия НПВП и метотрексатом. Планировалась повторная госпитализация через 3 мес для оценки эффективности терапии и решения вопроса о необходимости ее коррекции, на которую пациент не явился. Со слов родителей, в течение года состояние ребенка оставалось стабильным, рекомендованную терапию получал.

В апреле-мае 2013 г. отмечено ухудшение состояния в виде боли, припухлости в левом голеностопном суставе с распространением на стопу, боли и ограничения движения в правом локтевом суставе. Ребенок госпитализирован в ДРКБ. При осмотре обращала на себя внимание выраженная амиотрофия левого бедра и левой голени. Отмечалась слабость, эмоциональная подавленность, артралгии. Мальчик передвигался на костылях, самостоятельно себя практически не обслуживал, нуждался в постоянной помощи матери. Отмечалась умеренная деформация, боль при движении и пальпации в левом голеностопном суставе и левой предплюсне, выраженное нарушение функции, сгибательная контрактура и боль при движении в левом тазобедренном суставе, припухлость, ограничение сгибания и разгибания в локтевых суставах.

В анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 16 мм/ч, лейкоцитоз до $11,9 \times 10^9/\text{л}$. При иммунологическом исследовании крови: СРБ 6,4 мг/л (норма до 6,0), РФ 6,7 (норма до 14), выявлены антитела к двуспиральной ДНК и положительный антинуклеарный фактор. По данным рентгенографии тазобедренных суставов: асептический некроз головки бедренной кости. Консультирован окулистом: OU-вялотекущий увеит. С учетом отсутствия эффекта от проводимой базисной терапии и наличия факторов неблагоприятного прогноза (вялотекущий увеит, поражение тазобедренного сустава) консилиумом специалистов

Рис. 1. Динамика оценки активности болезни врачом, динамика самочувствия при оценке пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и динамика функциональной активности по опроснику CHAQ в ходе лечения адалимумабом

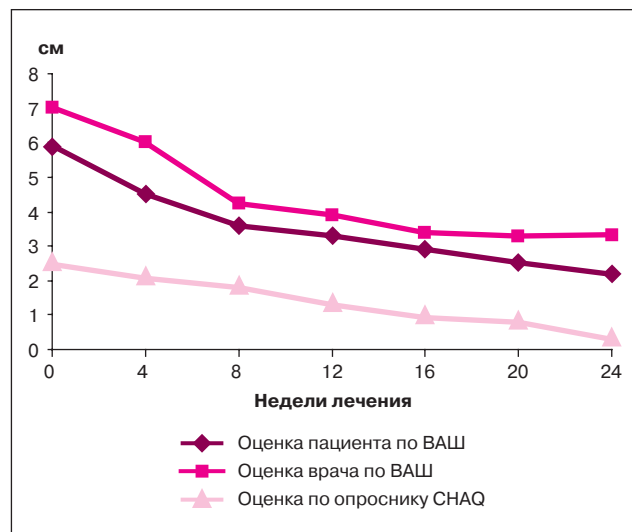


Рис. 2. Состояние пациента через 3 мес терапии адалимумабом



в составе проф. Е. С. Жолобовой, проф. Л. А. Балыковой, канд. мед. наук Т. И. Корниловой высказано мнение о необходимости подключения ГИБП. С учетом течения увеита предпочтение отдано адалимумабу. Родители информированы о характере течения заболевания и прогнозе увеита. Предварительное согласие на лечение получено. Проведена проба Манту — 17 мм гиперемия, Диаскинтест — 5 мм, КТ органов грудной клетки — без патологии. Для инициации биологической терапии ребенок по договоренности направлен в «НИИР» РАМН.

При госпитализации в «НИИР» РАМН в июне 2013 г. в ходе комплексного обследования консультирован офтальмологом (МНИИ ГБ им. Гельмгольца): OU ревматоидный увеит (вялотекущий OD, субактивный OS), частичная осложненная катаракта. Консультирован фтизиатром: тубинфицирован. Учитывая неэффективность проводимой базисной терапии метотрексатом, наличие вялотекущего увеита, возможность получения ГИБП по месту жительства, консилиумом специалистов Института принято решение о дополнительном назначении адалимумаба в дозе 40 мг подкожно каждые 2 нед на фоне превентивной противотуберкулезной терапии изониазидом и пиразинамидом в течение 3 мес. Информированное согласие родителей получено.

Уже после 2 инъекций препарата зафиксирована положительная динамика: уменьшились боль и отечность в локтевых суставах, нормализовалась СОЭ (табл. 1). После 4-й инъекции уменьшилась боль в тазобедренном суставе, заметно уменьшились отек суставов левой предплюсны и боль при пальпации, улучшилась их функция. После 6-й инъекции исчезла боль в левом голеностопном суставе, полностью восстановился объем движений в локтевых суставах, констатирован 50% ответ по АКР_{педи}. После 8-й инъекции отмечено некоторое возрастание амплитуды движений в левом тазобедренном суставе. После 12-й инъекции зафиксировано 70% улучшение по АКР_{педи}. К настоящему времени проведено 16 инъекций адалимумаба. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Ребенку полностью отменены НПВП. Отмечено значительное улучшение качества жизни, эмоционального тонуса ребенка, он посещает школу, общается со сверстниками (рис. 1). Констатирована ремиссия увеита. Существенно улучшилось самочувствие, и возросла способность к самообслуживанию; полностью нормализовался объем движений в локтевых, левом голено-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей пациента Ш.

Показатель	10.2007	08.2008	12.2008	06.2012	05.2013	06.2013	10.2013
Число суставов с активным артритом	1	1	0	2	4	3	1
Число суставов с ограничением функции	1	1	1	3	5	4	1
Лабораторные показатели активности: СРБ, мг/л СОЭ, мм/ч	++++ 18–20	75 14	3 8	10,1 14	6,1 12	20,2 33	3,0 5
Увеит	-	-	Обострение	Обострение	Обострение	Обострение	Ремиссия
Лечение	Диклофенак натрия по 25 мг/сут	Сульфасалазин по 375 мг/сут Диклофенак натрия по 50 мг/сут	Сульфасалазин по 375 мг/сут Диклофенак натрия по 50 мг/сут	Метотрексат по 15 мг/нед Вольтарен по 75 мг/сут	Метотрексат по 20 мг/нед Диклофенак натрия по 75 мг/сут	Адалимумаб по 40 мг/2 нед Метотрексат по 15 мг/нед	Адалимумаб по 40 мг/2 нед Метотрексат по 15 мг/нед

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

стопном суставе и суставах левой предплюсны с исчезновением болевого синдрома и экссудативных изменений. Отмечается стойкая тенденция к нарастанию объема движений в левом тазобедренном суставе, но сохраняется нарушение походки вследствие укорочения левой конечности на 2 см и сгибательной контрактуры в тазобедренном суставе, а также деформация туловища и незначительная амиотрофия мышц левого бедра и голени в связи с длительным нарушением функции левого тазобедренного сустава (рис. 2 А–В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь у данного пациента характеризовалась малосимптомным течением на начальных стадиях с последующим прогрессированием суставного синдрома на фоне

низкой приверженности больного к лечению и развитием полиартрита, рефрактерного к базисной противоревматической терапии, осложнившегося деструкцией левого тазобедренного сустава (асептическим некрозом головки бедренной кости) и выраженной функциональной недостаточностью пациента. Агрессивное, неблагоприятное течение болезни характеризовалось развитием увеита, осложненного катарактой. Назначение адалимумаба уже через 3 мес терапии позволило достичь улучшения суставного синдрома по критериям АКР_{педи} и добиться ремиссии увеита. Данный клинический пример еще раз подтверждает высокую эффективность адалимумаба у больных ювенильным артритом, осложненным увеитом, рефрактерным к базисной противоревматической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей. *Качество жизни. Медицина*. 2008; 1: 14–17.
2. Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 907–916.
3. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity*. 2008; 41: 224–229.
4. Barrera P., Th. Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993; 36: 1070–1079.
5. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 α , IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol*. 1998; 17: 288–292.
6. Feldmann M., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*. 2008; 223: 7–19.
7. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C. et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1077–1081.
8. 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: 729–33.
9. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M., Peake N.J. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3244–3253.
10. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008; 214: 149–160.
11. Askermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11: 1369–1384.
12. Scott D.L., Kingsley G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006; 355 (7): 704–12.
13. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (Suppl. II): i2–i45.
14. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2012; 70 (3): 152–66.
15. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 37–56.
16. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Изд. 2-е, доп. М.: *Практическая медицина*. 2009. 302 с.
17. Aikawa N.E., DeCarvalho J.F., Silva C.A. et al. Immunogenicity of anti-TNF α agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010; 38 (2–3): 82–89.
18. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L. Pediatric rheumatology collaborative study group, pediatric rheumatology international trials organisation: Adalimumab with or without

- methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 810–820.
19. Алексеева Е.И., Лисицын А.О., Карагулян Н.А. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильных артритов. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (3): 88–94.
20. Imagawa T., Takei S., Umebayashi H., Yamaguchi K., Itoh Y., Kawai T. et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012 December; 31 (12): 1713–1721.
21. Dixon W.G., Symmons D.P.M., Lunt M. et al. Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2896–904.
22. Lovell D., Ruperto N., Reiff A., Jung Lawrence K., Higgins G., Kone-Paut I., Jones Olcay Y., McIlraith Melissa J., Andhivarothai N., Kupper H., Giannini Edward H., Peterson T., Martini A. Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab for up to 6 Years in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Abstract presented at: 75th Annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (ACR); 11/5/2011. *Chicago, IL; USA*. 2011. Abstract MIS (7190791).
23. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., Strand V., Birbara C.A., Compagnone D. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003; 30: 2563–2571.
24. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 26–37.
25. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M., Sany J., Russell A.S., van Riel P.L. et al. Efficacy and safety of Adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 508–516.
26. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab (Humira) and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis (RA) 7-year analysis. Abstr. 9th Annual EULAR. 2008 meeting, Paris, AB0343.
27. Simonini G., Taddio A., Cattani M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthr Care Res*. 2011; 63 (4): 612–618.
28. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11: 82–90.
29. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (6): 142–146.
30. Малиевский В.А., Нижевич А.А., Первушина Е.П., Сапронова Л.Ю. Опыт применения адалимумаба у больной ювенильным артритом с увеитом на фоне болезни Крона. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 181–184.