

К.Б. Исаева¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹,
Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}, А.М. Чомахидзе¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом

Contacts:

Alexeeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of the Pediatric Faculty of I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Rheumatologic Department of SCCH

Address: bld. 1, 2, Lomonosovskii Ave., Moscow, 119991, **Tel.:** +7 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru

Article received: 24.08.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

Представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения ювенильного идиопатического артрита у пациентки в возрасте 1 года 8 мес, ассоциированного с увеитом, рефрактерного к терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую терапевтическую эффективность адалимумаба. К 8-й нед лечения у девочки купировались воспалительные изменения в оболочках глаза, к 12-й нед была зарегистрирована стадия неактивной болезни: отсутствовали воспалительные изменения в суставах, признаки активности увеита, повышение лабораторных показателей активности болезни. Длительность ремиссии суставного синдрома и увеита составила 9 мес.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, адалимумаб, лечение.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 156–161)

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее тяжелых вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) является полиартрит [1]. Полиартрит характеризуется симметричным поражением нередко всех групп суставов и быстрым развитием функциональной недостаточности [2].

«Золотым стандартом» лечения полиартикулярного варианта ЮИА является метотрексат, который назначают сразу после верификации диагноза. Однако

у 30–40% больных метотрексат недостаточно эффективен, что приводит к прогрессированию деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациентов. Особенно агрессивно заболевание протекает у детей младшего возраста [2, 3]. Учитывая вышеизложенное, у этого контингента больных весьма актуально применение генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α .

К.В. Исаева¹, Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, Ye.V. Mitenko¹,
Ye.G. Chistyakova^{1, 2}, A.M. Chomakhidze¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of the Adalimumab Application for the Patient with Early Debut of Juvenile Idiopathic Arthritis and Uveitis

The case of early debut and heavy course of juvenile idiopathic arthritis in the patient at the age of 1 year and 8 months, associated with uveitis refractory to the therapy by methotrexate and nonsteroid antiinflammatory preparations is presented. The given clinical example shows high therapeutic efficiency of the adalimumab. To the 8th week of treatment inflammatory changes in conjunctiva were stopped, to the 12th week the stage of inactive illness was registered, i. e. the patient had no inflammatory changes in joints, uveitis activity signs, increase of laboratory indicators of illness activity. Duration of remission of articulate syndrome and uveitis made 9 months.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, adalimumab, treatment.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 156–161)

Эффективность и безопасность ингибиторов ФНО α — растворимых рецепторов к ФНО α (этанерцепта) и человеческих моноклональных антител к ФНО α (адалимумаба) у детей с ЮИА старше 4 лет была доказана как в многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях [4, 5], так и в реальной клинической практике [6–8], в т. ч. в Российской Федерации [9].

У детей с ЮИА в возрасте от 2 до 4 лет эффективность и безопасность адалимумаба была показана в открытом исследовании [10].

Представленный далее клинический случай демонстрирует течение тяжелого юношеского полиартрита, ассоциированного с увеитом, и эффективность генно-инженерной биологической терапии у пациентки младше 2 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка А., возраст 1 год 8 мес, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) с июля 2013 г. Ребенок от четвертой беременности (первая беременность закончилась искусственным прерыванием), третьих родов посредством кесарева сечения. Масса при рождении составила 4250 г, длина тела — 52 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Из родильного дома девочка была выписана на 4-е сут жизни. С рождения находилась на смешанном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику до возраста 1,5 лет. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела в апреле 2013 г. в возрасте 1,5 лет, когда после перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и припухлость в области левого коленного и голеностопного сустава; ребенок отказывался ходить. По месту жительства пациентка

была проконсультирована ревматологом и госпитализирована в стационар с диагнозом «Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: повышение СОЭ до 30 мм/ч, гипохромная анемия (Hb 105 г/л), лейкоцитоз $13,5 \times 10^9$ /л. В стационаре получала нестероидные противовоспалительные (ибупрофен) и антибактериальные (цефотаксим) средства, компрессы с диметилсульфоксидом. Несмотря на лечение, заболевание прогрессировало. В мае 2013 г. островоспалительные изменения появились в обоих коленных и голеностопных суставах, в мелких суставах кистей и стоп; длительность утренней скованности увеличилась до 3 ч. Девочка была повторно госпитализирована в специализированный стационар. В клиническом анализе крови было зарегистрировано повышение СОЭ до 42 мм/ч, в иммунологическом анализе — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 3 норм; ревматоидный фактор отрицательный. По данным ультразвукового исследования выявлены признаки синовита коленных суставов, теносиновита латеральной группы мышц голеностопных суставов. Ребенку поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный по ревматоидному фактору». Назначен метотрексат *per os* в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед (7,5 мг/нед), нестероидные противовоспалительные препараты. В связи с отсутствием эффекта от терапии девочка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД.

Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД ребенок поступил в июле 2013 г., через 4 мес от начала заболевания. Состояние при поступлении расценено как тяжелое за счет генерализованного суставного синдрома; при физикальном обследовании отмечены экссудативные изменения, боль и ограничение движений в коленных, голеностопных, межфаланговых суставах кистей и стоп; болезненность и нарушение функции в лучезапястных и тазобедренных суставах. Девочка прак-

Рис. 1. Пациентка А. до назначения адалимумаба



Примечание. 1А — общий вид пациентки; 1Б — воспалительные изменения в коленных суставах; 1В — воспалительные изменения в голеностопных суставах; 1Г — воспалительные изменения в межфаланговых суставах кистей; 1Д — воспалительные изменения в межфаланговых суставах стоп; 1Е — функциональная способность тазобедренных суставов; 1Ж, 3 — функциональная способность коленных суставов.

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни у пациентки А. на фоне терапии адалимумабом

Показатель	До введения адалимумаба	На фоне терапии адалимумабом				
		2 нед	4 нед	12 нед	24 нед	52 нед
Длительность утренней скованности, мин	180	15	5	0	0	0
Число суставов с нарушением функции	16	16	8	0	0	0
Число суставов с активным артритом	16	16	8	0	0	0
СОЭ, мм/ч	32	12	6	2	2	3
СРБ, мг/л (N до 5)	45	13,4	3,2	Отр.	Отр.	Отр.
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,38	4,86	4,7	4,8	4,82	4,76
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	470	350	370	295	243	283
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,4	6,8	8,4	6,9	8,2	7,8
Hb, г/л	102	111	116	118	130	125
IgG, г/л (N 4,5–9,1)	10,9	-	-	-	8,8	7,4
АНФ, ед./л (N до 1,5)	3,5	-	-	-	2,0	1,75
Рост, см	83	-	-	-	89	95
Масса тела, кг	11,7	-	-	-	12,8	13,9

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, Hb — гемоглобин, IgG — иммуноглобулин G, АНФ — антинуклеарный фактор.

тически не ходила, не могла сесть на корточки, собрать пальцы в кулак; в коленных суставах сформировались сгибательные контрактуры. Ребенок самостоятельно себя не обслуживал, длительность утренней скованности составляла более 180 мин (рис. 1). В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (Hb 102 г/л), число лейкоцитов $7,4 \times 10^9/л$, тромбоцитов — $470 \times 10^9/л$, повышение СОЭ до 32 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточного уровня IgG до 10,9 г/л (N 4,5–9,1), СРБ — до 45 мг/л (N до 5), антинуклеарного фактора — до 3,5 ед./л (N до 1,5) (табл.). С учетом возраста и положительного теста на антинуклеарный фактор девочка была в срочном порядке проконсультирована офтальмологом. По результатам осмотра щелевой лампой был диагностирован левосторонний увеит. На основании данных анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования девочке подтвержден диагноз: «Юношеский полиартрит серонегативный по ревматоидному фактору (МКБ-10 — M08.3)», а также выставлен диагноз: «Увеит левого глаза подострого течения». По классификации ILAR: «Ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный» [3].

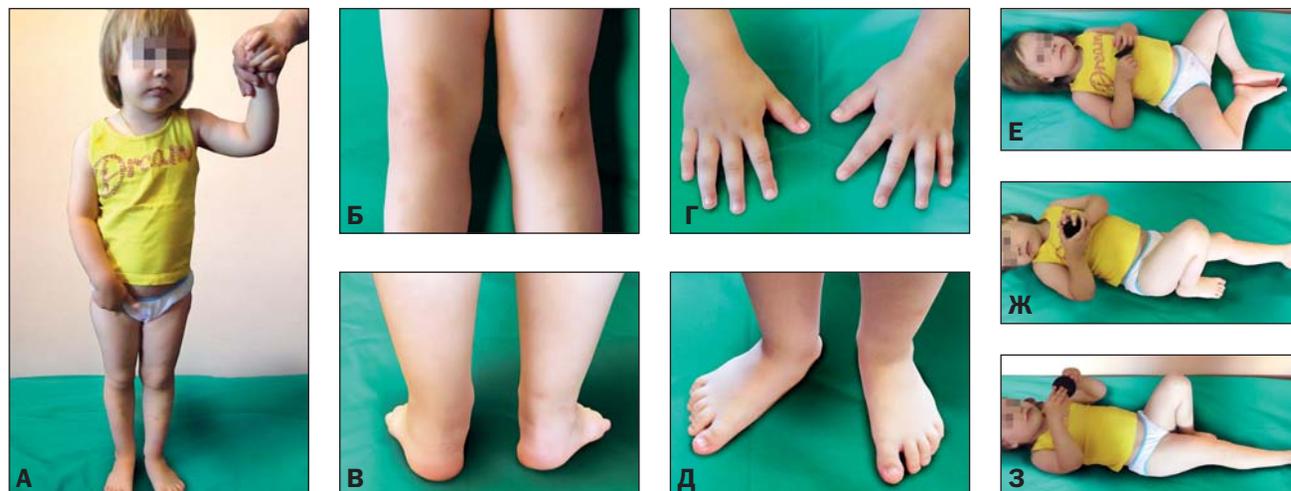
С учетом раннего начала заболевания, наличия признаков агрессивного течения ЮИА (быстро прогрессирующий генерализованный суставной синдром, увеит, высокая иммунологическая активность, неэффективность проводимой ранее иммунодепрессивной терапии) у ребенка имелись показания к назначению системных глюкокортикоидов [11]. Однако от терапии глюкокортикоидами было решено воздержаться в связи с наличием высокого риска развития низкорослости, гормонозависимости и гормонорезистентности у ребенка [12]. В этот период в Российской Федерации было зарегистрировано 2 ингибитора ФНО α по показаниям «Ювенильный идиопатический артрит»: адали-

муаб с возраста 4 лет и этанерцепт с возраста 2 лет. Выбор был сделан в пользу адалимумаба, что обусловлено в первую очередь наличием у ребенка увеита, при котором эффективность препарата была показана в открытом исследовании [9]. Назначение препарата было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Перед назначением блокатора ФНО α ребенку были выполнены компьютерная томография грудной полости и квантифероновый тест. Туберкулиновые тесты (реакция Манту и Диаскинтест) не проводили в связи с течением активного увеита. По данным результатов обследования туберкулезный процесс исключен.

Препарат вводили подкожно в дозе 24 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 нед. Аллергической реакции на инъекции зарегистрировано не было. Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед, нимесулид в дозе 3 мг/кг массы тела, капли в глаза (метилпреднизолон, нестероидные противовоспалительные средства). Уже через 1 нед от начала терапии отмечена положительная динамика: уменьшилась длительность утренней скованности до 15 мин. Через 2 нед значительно уменьшились воспалительные изменения и увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялись эксудативные изменения в пальцах кистей и стоп. В клиническом анализе крови: СОЭ снизилась до 12 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: концентрация СРБ до 13,4 мг/л. Девочка вновь начала ходить. После второй инъекции адалимумаба ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить терапию по месту жительства под контролем педиатра, ревматолога и офтальмолога.

В декабре 2013 г. девочка госпитализирована в клинику повторно для катamnестического обследования

Рис. 2. Пациентка А. через 1 год лечения адалимумабом



Примечание. 2А — общий вид пациентки; 2Б — отсутствие воспалительных изменений в коленных суставах; 2В — отсутствие воспалительных изменений в голеностопных суставах; 2Г — отсутствие воспалительных изменений в межфаланговых суставах кистей; 2Д — отсутствие воспалительных изменений в межфаланговых суставах стоп; 2Е — функциональная способность тазобедренных суставов; 2Ж, 3 — функциональная способность коленных суставов.

и контроля эффективности и безопасности терапии. По данным медицинской документации, через 1 мес от начала лечения адалимумабом у пациентки полностью купировались болевой синдром, воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах, уменьшилась отечность пальцев кистей и стоп, восстановился объем движений во всех пораженных суставах. Отсутствие болевого синдрома и утренней скованности позволило отменить нимесулид. Через 2 мес терапии была констатирована ремиссия увеита, в связи с чем уменьшена частота инстилляций капель в глаза до 1 капли 1 раз/сут. Через 3 мес зарегистрирована стадия неактивной болезни: у девочки отсутствовали воспалительные изменения, боль и ограничение движений в суставах, а также сохранялась ремиссия увеита. Инстилляции глазных капель были прекращены.

Через 6 мес у пациентки констатировали стадию болезни. Об этом свидетельствовали отсутствие увеита и суставов с реактивным артритом, а также ремиссия утренней скованности и полный объем движений в суставах (рис. 2), нормальные лабораторные показатели активности болезни (см. табл.).

С момента назначения адалимумаба у пациентки были зарегистрированы нежелательные явления в виде острой респираторной инфекции и инфекции мочевыводящих путей. Местных аллергических реакций на введение препарата родители пациентки не отмечали, однако девочка жаловалась на боль в месте инъекции адалимумаба. В течение последнего месяца до госпитализации появились жалобы на рвоту, отказ от еды, слабость, субфебрилитет после инъекций метотрексата. Учитывая симптомы плохой переносимости метотрексата и продолжительность стадии неактивной болезни в течение 3 мес, было принято решение о его отмене. В настоящее время пациентка продолжает лечиться адалимумабом в качестве монотерапии. Через 1 год с момента инициа-

ции терапии блокатором ФНО α у девочки сохраняется ремиссия болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адалимумаб — человеческое моноклональное антитело к ФНО α , эффективность которого была первоначально доказана у детей в возрасте от 4 до 17 лет [4, 5]. По результатам проведенного обследования препарат был зарегистрирован по показанию «Ювенильный идиопатический артрит» у детей этой возрастной группы. Однако с учетом того, что ЮИА у детей в возрасте младше 4 лет нередко характеризуется агрессивным течением, полиартикулярным суставным синдромом, увеитом и резистентностью к метотрексату, было проведено исследование эффективности адалимумаба у пациентов младшего возраста.

В феврале 2014 г. опубликована статья о безопасности, эффективности и фармакокинетики адалимумаба у пациентов с полиартритом в возрасте от 2 до 4 лет, что послужило основанием для регистрации препарата у детей младшего возраста [10]. Целью открытого исследования 3 в-фазы было оценить безопасность, эффективность, фармакокинетические свойства адалимумаба у детей в возрасте от 2 до 4 или старше 4 лет, но с массой тела меньше 15 кг. В исследование были включены 32 ребенка. В течение 24 нед наблюдали 31/32 пациентов, 60 нед — 28/32, 96 нед — 13/32; 3 и 3 пациента выбыли до и после 60 нед наблюдения, соответственно; 26 человек завершили участие в исследовании уже после достижения возраста 4 лет или увеличения массы тела более 15 кг, 13 пациентов продолжали лечиться адалимумабом 96 нед, 3 ребенка — 120 нед. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 3 года, длительность болезни — 12 мес. У всех больных диагностирован активный полиартрит (число суставов с активным артритом более 10). У 13 (39%)

детей зарегистрировано повышение сывороточной концентрации СРБ, у 18 (56%) — положительный антинуклеарный фактор. До назначения адалимумаба метотрексатом лечились 25/32 (78%), глюкокортикоидами — 20/32 (63%), нестероидными противовоспалительными препаратами — 18/32 (56%) пациентов. Во время исследования метотрексат продолжали получать 27/32 (84%) больных.

Нашей пациентке препарат был назначен в еще более раннем возрасте — в 1 год 8 мес. Основанием для такого раннего назначения препарата послужила недостаточная эффективность терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными средствами, быстро прогрессирующий полиартрит, увеит, высокие лабораторные показатели активности болезни. В течение первых 6 мес девочка лечилась адалимумабом в сочетании с метотрексатом и нимесулидом. В связи с развитием непереносимости метотрексат был отменен. На момент отмены метотрексата у ребенка была уже зарегистрирована стадия неактивной болезни. Отмена метотрексата никак не повлияла на состояние ребенка. Стадия неактивной болезни на фоне монотерапии адалимумабом сохранялась. Более того, высокий эффект терапии адалимумабом позволил избежать назначения глюкокортикоидов и отменить нестероидные противовоспалительные средства уже через 2 мес лечения.

Эффективность терапии в исследовании [10] оценивали по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}): 30, 50, 70, 90% улучшение по АКР_{педи} к 12, 24, 60 и 96 нед было зарегистрировано у 94/90/61/39%, 90/83/73/37%, 90/80/70/50% и 92/92/77/62% пациентов, соответственно [10].

В представленном нами клиническом примере к 12-й нед терапии зарегистрированы не только 90% улучшение по АКР_{педи}, но и стадия неактивной болезни, а через 48 нед была констатирована ремиссия болезни, которая сохраняется и по настоящее время.

Анализ безопасности лечения адалимумабом в исследовании у детей младше 4 лет проводили путем регистрации нежелательных явлений (НЯ) в пересчете на 100 пациенто-лет. Всего зарегистрировано 29 НЯ (481 на 100 пациенто-лет), из них 5 серьезных (11,1 на 100 пациенто-лет) и 4, связанных с постинъекционной реакцией на препарат (13,3 на 100 пациенто-лет); 25/29 и 3/5 серьезных НЯ были инфекционными (206 на 100 и 6,7 на 100 пациенто-лет, соответственно). Большинство нежелательных реакций были легкой и средней степени тяжести. Они включали назофарингит, гипертермию, бронхит, кашель, средний отит, цистит, тошноту, диарею, гастроэнтерит, сыпь, ринит и не являлись препятствием для продолжения участия в исследовании. К серьезным НЯ, зарегистрированным во время исследования, относились впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа, ветряная оспа, карлес, гастроэнтерит, обострение ЮИА. Два пациента завершили участие в исследовании из-за развития обострения ЮИА. Таких НЯ, как демиелинизирующие заболевания, волчаночно-подобный синдром, онкологические заболевания, оппор-

тунистические инфекции и туберкулез, зарегистрировано не было [10].

У нашей пациентки, так же как и в исследовании [10], имели место 2 инфекционных и одна неинфекционная реакция (боль в месте инъекции), что не явилось основанием для отмены препарата.

Необходимо отметить, что в исследовании эффективности и безопасности адалимумаба у детей младшего возраста также проводилась оценка влияния терапии адалимумабом на скорость роста и прибавку массы тела. На фоне лечения адалимумабом у детей возобновился рост, и они начали прибавлять в весе. Через 60 и 90 нед терапии дети выросли в среднем на $9,5 \pm 2,34$ и $15,2 \pm 3,48$ см, а их вес увеличился на $2,66 \pm 0,98$ и $4,38 \pm 1,44$ кг, соответственно [10].

Наша пациентка наблюдалась в течение 52 нед. До назначения адалимумаба показатели роста и массы тела девочки соответствовали 25%: рост < 50%, вес > 50%. Через 1 год лечения показатели повысились и стали превышать 50%. За период наблюдения девочка выросла на 10 см и прибавила в весе 2,2 кг. Необходимо отметить, что терапия адалимумабом и отсутствие терапии глюкокортикоидами позволили ребенку нормально развиваться и не отставать от сверстников.

Еще одним важным аспектом исследования [10] являлось изучение концентрации адалимумаба в сыворотке крови и определение титра антител к препарату. Анализ проводили на 12-й и 24-й нед терапии у 15 пациентов. Сывороточная концентрация адалимумаба соответствовала результатам, полученным в ранее проведенном исследовании эффективности и безопасности препарата у детей в возрасте от 4 до 17 лет [10].

Нашей пациентке адалимумаб был назначен в стандартной дозе — 24 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в 2 нед. Исследование концентрации препарата и определение содержания антител к адалимумабу не проводили.

Важно отметить, что в представленном клиническом случае у пациентки помимо ремиссии артрита развилась и ремиссия увеита. Эффективность терапии адалимумабом доказана в международных исследованиях для лечения увеита у пациентов с ЮИА [13]. В связи с купированием воспалительного процесса в оболочках глаза девочке отменены капли с глюкокортикоидами и нестероидные противовоспалительные средства. Ремиссия увеита сохраняется по настоящее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример демонстрирует, что назначение человеческого моноклонального антитела к ФНО α адалимумаба в сочетании с метотрексатом детям в возрасте младше 4 лет с быстро прогрессирующим полиартритом и увеитом и неэффективностью монотерапии метотрексатом весьма перспективно. Комбинация ингибитора ФНО α и метотрексата способна обеспечить ремиссию артрита и увеита, восстановление функции в суставах, предотвратить прогрессирование инвалидизации без назначения глюкокортикоидов для перорального и внутрисуставного введения.

CONFLICT OF INTERESTS

Kseniya Isaeva is the recipient of the grants from the pharmaceutical companies Roche and Novartis.

Ekaterina Alexeeva is the recipient of the grants from the following pharmaceutical companies: Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Rina Denisova is the recipient of the grants from the following pharmaceutical companies: Roche, Centocor, Novartis.

Tat'yana Sleptsova is the recipient of the grant from the pharmaceutical company Centocor.

Tat'yana Bzarova is the recipient of the grant from the pharmaceutical companies Roche and Pfizer.

Saniya Valieva is the recipient of the grants from the pharmaceutical companies Roche and Bristol-Myers Squibb.

Elena Mitenko, Evgeniya Chistyakova, Aleksandra Chomakhidze have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

1. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
2. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology, 6th edn. *WB Saunders Company, Philadelphia*. 2011. P. 249–261.
3. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol*. 2004; 31: 390–392.
4. Stoll M.L., Cron R.Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2014; 12–13. Doi: 10.1186/1546-0096-12-13.
5. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L., Jarosova K., Nemcova D., Mouy R., Sandborg C., Bohnsack J., Elewaut D., Foeldvari I., Gerloni V., Rovensky J., Minden K., Vehe R.K., Weiner L.W., Horneff G., Huppertz H.I., Olson N.Y., Medich J.R., Carcereri-De-Prati R., McIlraith M.J., Giannini E.H., Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 810–820.
6. Lovell D.J., Ruperto N., Reiff A., Jung L.K., Higgins G., Kone-Paut I. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (Suppl. 10): 265.
7. Burgos-Vargas R., Tse S.M., Horneff G., Pangan A.L., Unnebrink K., Anderson J.K. Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 (Suppl. 11): 4. Doi: 10.1002/art.38414.
8. Imagawa T., Takei S., Umebayashi H., Yamaguchi K., Itoh Y., Kawai T., Iwata N., Murata T., Okafuji I., Miyoshi M., Onoe Y., Kawano Y., Kinjo N., Mori M., Mozaffarian N., Kupper H., Santra S., Patel G., Kawai S., Yokota S. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin. Rheumatol*. 2012; 31: 1713–1721.
9. Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chomakhidze A.M., Chistyakova E.G., Sleptsova T.V., Mitenko E.V., Taibulatov N.I. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2012; 11 (4): 82–88.
10. Kingsbury D.J., Bader-Meunier B., Patel G., Arora V., Kalabic J., Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin. Rheumatol*. 2014; Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
11. Baranov A.A., Alexeeva E.I., Bzarova T.M., Valieva S.I., Denisova R.V., Isaeva K.B., Karagulyan N.A., Litvitskii P.F., Mitenko E.V., Sleptsova T.V., Fetisova A.N., Chistyakova E.G., Taibulatov N.I., Morev S. Yu. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 12 (1): 37–56.
12. Bzarova T.M., Alexeeva E.I., Peterkova V.A. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2006; 5 (5): 13–18.
13. Ramanan A.V., Dick A.D., Benton D., Compeyrot-Lacassagne S., Dawoud D., Hardwick B., Hickey H., Hughes D., Jones A., Woo P., Edelsten C., Beresford M.W. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*. 2014; 15: 14. Doi: 10.1186/1745-6215-15-14.