

Е.И. Алексеева, А.О. Лисицин, Н.А. Карагулян, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 27.04.2009 г., принята к печати: 01.06.2009 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности адалимумаба в терапии 16 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу. Лечение адалимумабом обеспечило развитие ремиссии суставного синдрома и увеита, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации, повышение качества жизни у всех больных. Переносимость препарата была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не зафиксировано.

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

Ювенильный артрит — является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений заболевания [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение ювенильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [2, 3]. Этиология ювенильного артрита до настоящего времени остается неизвестной. Достижение контроля над заболе-

ванием представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [4–6].

Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [6, 7]. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [8]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО  $\alpha$  свидетельствуют о том, что он может быть одним из основных медиаторов иммуновос-

Ye.I. Alekseeva, A.O. Lisitsyn, N.A. Karagulyan, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva

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

## Adalimumab: new opportunities of rheumatoid arthritis treatment

This article presents the results of a trial, studying effectiveness and safety of adalimumab in treatment of 16 patients with different types of juvenile arthritis, refractory to standard immunosuppressive treatment and infliximab. The treatment with adalimumab provided the development of articular syndrome and uveitis remission, decreasing and normalization of laboratory indices of disease activity, lessening of disabling disorders rate, increase of quality of life in all patients. The tolerance to adalimumab was satisfactory: there was no any adverse event related to treatment.

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

палительного процесса при ревматических заболеваниях и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [9].

В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано 3 ингибитора ФНО  $\alpha$ : инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Последний занимает среди них особое положение [10]. Адалимумаб является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО  $\alpha$ , полностью состоящим из человеческого белка. Адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО  $\alpha$ . Препарат может применяться как в комбинации с метотрексатом, так и для монотерапии. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [11]. Адалимумаб является единственным зарегистрированным в России анти-ФНО препаратом для использования в амбулаторных условиях. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориазического артрита у взрослых, а также для лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у детей. В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний, включая результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований [12, 13]. Первый опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите был представлен в 2004 г. Daniel J.L. и соавт. [14]. В дальнейшем были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом. В ходе исследования отмечался положительный ответ на терапию согласно педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов [15]. В ряде исследований показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [16, 17]. Недавно опубликованы результаты российского опыта применения адалимумаба в педиатрической практике [18, 19].

Учитывая высокую эффективность препарата адалимумаб у взрослых больных ревматоидным артритом, наличие тяжелых форм ювенильного артрита, торпидного к стандартным иммунодепрессантам и развитие вторичной неэффективности инфликсимаба, было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности адалимумаба у больных с ЮРА, резистентным к классическим иммунодепрессантам и со вторичной неэффективностью инфликсимаба.

В настоящее время в исследование включено 16 больных с различными вариантами ювенильного артрита и увеитом. Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра. Возраст детей составил от 2,5 до 16 лет. У большинства больных был поздний юношеский артрит длительностью более 2-х лет. У 12 детей был диагностирован ревматоидный увеит. Средняя длительность заболевания составила  $4,2 \pm 2,8$  лет. Демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Показанием для назначения адалимумаба являлось тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, длительность заболевания более 1 года; наличие активно го суставного синдрома, либо активного увеита; неэффективность терапии классическими иммунодепрессантами; вторичная неэффективность терапии инфликсимабом, побочные эффекты, требующие отмены инфликсимаба. Адалимумаб назначался по нескольким схемам. Детям с поверхностью тела  $> 0,5 \text{ м}^2$  ( $n = 9$ ) препарат вводился в до-

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение ( $n = 16$ )
Юношеский полиартрит, абс.	6
Пауциартикулярный юношеский артрит, абс.	6
Анкилозирующий спондилит, абс.	4
Девочки/мальчики, абс.	11/5
Возраст, годы	11 (5–14)
Длительность заболевания, годы	4,2 (2,8–4,6)
Число детей с увеитом, абс.	12
Число пораженных глаз, абс.	23

зе 40 мг 1 раз в 2 нед. Пациентам с поверхностью тела  $< 0,5 \text{ м}^2$  адалимумаб вводили в дозе 20 мг 1 раз в 2 нед, однако, в связи с недостаточной эффективностью терапии у 5 больных доза препарата была повышена до 40 мг 1 раз в 2 нед. Двоим пациентам адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в нед.

Адалимумаб назначался с разрешения Этического и Фармулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением адалимумаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула  $\geq 5$  мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 ТЕ). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение адалимумабом. У пациентов с активным увеитом адалимумаб назначался после проведения компьютерной томографии органов грудной клетки и разрешения фтизиатра.

Всем пациентам перед началом лечения адалимумабом было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем проводилось через 24 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка; общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка функциональной способности с помощью опросника SNAQ. Эффект терапии адалимумабом оценивался через 4, 12 и 24 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей  $\geq 50\%$  и при ухудшении  $\geq 30\%$  не более 1 из 6 показателей.

Критериями неактивной болезни и клинической ремиссии являлись отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие активного увеита, нормальные значения СОЭ, отсутствие активности болезни при оценке врачом (оценка «0» по визуальной аналоговой шкале) [20].

Активность увеита определялась по критериям Hogan M.J. и соавт. [21]. В ходе обследования определялась острота зрения, оценивались перикорнеальная реакция, состояние радужки (изменение цвета, отечность), изменения на роговице (преципитаты), состояние светопреломляющих сред глаза стекловидного тела, наличие иридо-хрусталиковых синехий, изменения на глазном дне (отек сетчатки, диска зрительного нерва).

Безопасность терапии адалимумабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

Длительность терапии составила от 12 до 24 нед.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75 процентиля), в некоторых случаях в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. При сравнении количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (при парных сравнениях). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Анализ особенностей течения ювенильного артрита у больных, включенных в исследование, показал, что у 6 пациентов был полиартикулярный, у 6 — пауциартикулярный вариант заболевания; 4 ребенка страдали анкилозирующим спондилитом (табл. 2). У 12 пациентов был диагностирован увеит; число пораженных глаз составило 23. У 1/3 пациентов выявлялись типичные для юношеского артрита анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии (2–3-й анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброккера). У остальных больных анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2-му анатомическому классу. Перед началом лечения у всех пациентов отмечалась различная степень инвалидизации. У половины детей функциональные нарушения суставов не сопровождалось ограничением способности к самообслуживанию (функциональный класс II). Ограничение самообслуживания было у 3 больных (ФК III) (см. табл. 2).

До назначения адалимумаба все больные получали метотрексат, 12 детей — циклоспорин, 3 пациента — преднизолон (табл. 3). Иммуносупрессивная терапия большинству пациентов была назначена, в среднем, через 13 мес от начала болезни. Всем детям с поражением органа зрения ( $n = 12$ , число пораженных глаз — 23) назначалась местная терапия: дексаметазон и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в каплях. Трём пациентам (4 пораженных глаза) проводились парабальбарные введения бетаметазона в течение предыдущих 2 мес.

До лечения адалимумабом антицитокинная терапия проводилась 11 больным. Инфликсимаб в средней дозе  $6,7 \pm 3,2$  мг/кг на введение назначался 4 детям с анкилозирующим спондилитом, 4 — с пауциартикулярным артритом, 3 — с полиартритом. У 5 пациентов был зафиксирован хороший ответ на лечение инфликсимабом, однако, впоследствии отмечено развитие резистентности к препарату. У 4 детей лечение инфликсимабом было

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных юношеским артритом на момент включения в исследование

Показатель	Значение ( $n = 16$ )
Анатомический класс, абс.	
1 + 2	11
2 + 3	5
Функциональный класс, абс.	
I	5
II	8
III	3

**Таблица 3.** Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование ( $n = 16$ )

Препарат	Число больных	Доза препарата*
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед	4	$17,1 \pm 2,3$
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед Циклоспорин, мг/кг	9	$15,3 \pm 3,8$ $4,2 \pm 0,7$
Преднизолон, мг/кг в сут Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед Циклоспорин, мг/кг	3	$0,34 \pm 0,12$ $16,7 \pm 4,2$ $4,4 \pm 0,2$

Примечание.

\* — доза препарата представлена в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение.

прекращено в связи с неуклонно рецидивирующим течением увеита. У одной больной инфликсимаб был отменен после 2 лет стойкой медикаментозной ремиссии; но через 4 мес после отмены препарата у девочки было отмечено обострение заболевания и развитие увеита. Одному пациенту инфликсимаб был отменен в связи с развитием серьезного побочного эффекта — аллергического артрита.

Лечение адалимумабом обеспечило статистически значимую и клинически выраженную положительную динамику показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ, лабораторных показателей активности заболевания.

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома показал, что через 4 нед от начала лечения адалимумабом у 4 больных перестали выявляться суставы с активным артритом, а их среднее число уменьшилось практически вдвое (до лечения — 3,5, через 4 нед — 1,0;  $p < 0,01$ ). Через 12 нед терапии ремиссия суставного синдрома отмечена у 7 больных; среднее число активных суставов составило 1,0 ( $p < 0,01$ ). Статистически значимое уменьшение числа суставов с ограничением функции также было отмечено через 4 и 12 нед терапии ( $p < 0,01$ ). У 6 больных, получавших адалимумаб в течение 6 мес, сохранялась ремиссия суставного синдрома (рис. 1, табл. 4). У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов. Уже через 4 нед от начала лечения адалимумабом у 7 пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 7 детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 2 больных самообслуживание

**Таблица 4.** Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения адалимумабом у больных ювенильным артритом, включенных в исследование, по критериям ACR-pedi

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 16)	4 нед (n = 16)	12 нед (n = 16)	24 нед (n = 7)
Число суставов с активным артритом	3,5 (2,0; 7,5)	1,5 (0,5; 3,0)**	1,0 (0,0; 1,0)**	0,0 (0,0; 1,0)
Число суставов с ограничением функции	3,5 (1,5; 5,5)	1,5 (0,5; 2,5)**	1,0 (0,0; 1,5)**	0,0 (0,0; 1,0)
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	64,0 (48,5; 76,0)	35,5 (32,0; 44,0)**	22,0 (20,5; 36,0)**	11,5 (9,5; 25,0)
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	66,5 (54,0; 76,5)	39,0 (32,0; 48,5)**	22,5 (18,0; 33,5)**	14,0 (8,5; 22,0)
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	0,6 (0,5; 0,7)	0,3 (0,1; 0,6)*	0,2 (0,03; 0,5)*	0,1 (0,0; 0,3)
СОЭ, мм/ч	23,5 (10,5; 44,0)	11,0 (3,0; 16,0)*	9,5 (5,5; 12,0)*	6,0 (3,0; 10,0)
СРБ, мг%	1,50 (0,14; 2,52)	0,48 (0,10; 1,35)*	0,20 (0,10; 0,45)**	0,10 (0,10; 0,10)

Примечание.

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

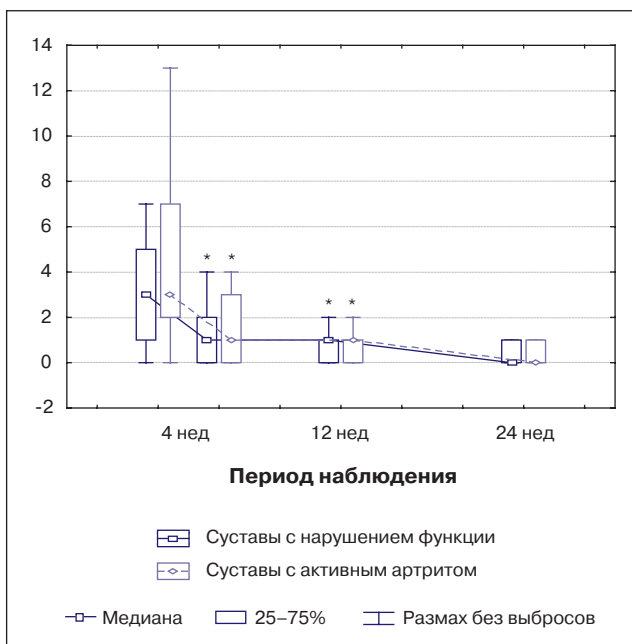
было ограничено (ФК III). Через 12 нед после начала терапии у 2 пациентов сохранялись ограничения движений в суставах без нарушения способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. Ограничение к самообслуживанию наблюдалось лишь у 1 больного. Полностью восстановились движения в суставах у 13 из 16 детей. Через 24 нед терапии 6 из 7 детей относились к ФК I, 1 пациент — к ФК II (рис. 2). Через 4 нед от начала лечения адалимумабом выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки

боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ (табл. 4).

До назначения адалимумаба у всех больных отмечалось повышение лабораторных показателей активности: в клиническом анализе крови наблюдалось повышение числа тромбоцитов, ускорение СОЭ; при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной концентрации ЦИК, С-реактивного белка (СРБ) (табл. 4, 5).

Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил статистически значимое снижение числа тромбоцитов через 4 нед и его нормализацию у большинства

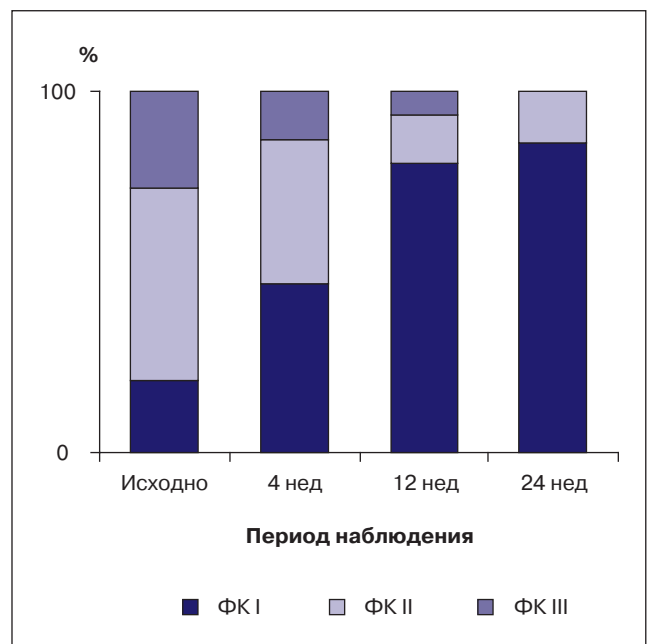
**Рис. 1.** Динамика числа суставов с активным артритом и числа суставов с нарушением функции на фоне терапии адалимумабом (n = 16)



Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с исходным показателем.

**Рис. 2.** Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных ювенильным артритом, лечившихся адалимумабом (n = 16)



**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей активности у больных на фоне лечения адалимумабом

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 16)	4 нед (n = 16)	12 нед (n = 16)	24 нед (n = 7)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,20 (4,01; 4,32)	4,15 (4,10; 4,56)	4,35 (4,22; 4,72)	4,21 (4,12; 4,28)
Гемоглобин, г/л	118 (104; 125)	120 (107; 123)	121 (118; 124)	131 (122; 132)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,0 (9,7; 11,0)	8,6 (7,5; 10,2)	7,8 (6,6; 8,7)	8,5 (5,9; 9,9)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	463 (297; 533)	380 (280; 430)**	290 (273; 348)***	329 (203; 375)
СОЭ, мм/ч	23,5 (10,5–44)	11,0 (3,0–16)*	9,5 (5,5–12)*	6,0 (3,0–10,0)
СРБ, мг%	1,5 (0,14–2,52)	0,48 (0,1–1,35)*	0,2 (0,1–0,45)**	0,1 (0,1–0,1)
IgG, мг%	1100 (676; 1610)	983 (661; 1420)**	995 (578; 1296)**	820 (642; 834)
ЦИК, мВ	984 (912; 1557)	980 (643; 1274)	800 (540; 1109)	732 (603; 946)

Примечание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

больных через 12 нед от начала лечения ( $p < 0,001$ ; см. табл. 5). Терапия адалимумабом способствовала статистически значимому снижению СОЭ через 4 нед после начала лечения ( $p < 0,05$ ) и нормализации показателя у 13 из 16 больных через 12 нед от начала введения препарата ( $p < 0,05$ ; см. табл. 4 и 5).

К 4 нед терапии адалимумабом отмечено снижение сывороточного уровня СРБ по сравнению с исходным значением ( $p < 0,05$ ). К 12 нед терапии этот показатель нормализовался у всех больных ( $p < 0,01$ ; см. табл. 4 и 5). На фоне лечения также отмечалось статистически значимое снижение сывороточной концентрации IgG ( $p < 0,01$ ), которая у ряда пациентов уменьшилась практически вдвое (см. табл. 4, 5).

Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов

показала, что через 4 нед терапии 70%-е улучшение было зарегистрировано у 4 из 16, а 50%-е улучшение — у 9 из 16 больных. После 12 нед терапии критериям 70%-го улучшения соответствовали уже 8 из 16 больных. У 6 из 7 пациентов, получивших терапию адалимумабом в течение 24 нед, отмечалась лекарственная ремиссия болезни.

До назначения терапии адалимумабом у 7 из 12 пациентов с поражением органа зрения увеит протекал по типу подострого, у 5 больных было диагностировано обострение увеита. Снижение остроты зрения было выявлено в 19 из 23 пораженных глаз. Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что через 4 нед терапии у части пациентов уменьшились воспалительные изменения со стороны переднего, среднего и заднего отделов глаза (табл. 6). Через месяц терапии в 2 из 23 глаз отмечена ремиссия увеита.

**Таблица 6.** Динамика показателей активности увеита на фоне лечения адалимумабом (по критериям Hogan M.J.)

Показатель	Период наблюдения			
	до лечения (n = 12), число пораженных глаз = 23	4 нед (n = 12), число пораженных глаз = 23	12 нед (n = 8), число пораженных глаз = 15	24 нед (n = 5), число пораженных глаз = 9
Смешанная инъекция, абс.	16	10	2	1
Изменения на роговице, абс.	8	6	2	–
Отечность радужной оболочки, абс.	17	12	2	1
Иридохрусталиковые синехии, абс.	10	9	4	2
Помутнения в стекловидном теле, абс.	4	3	2	–
Изменения на глазном дне, абс.	7	5	2	–
Терапия увеита:				
парабульбарные введения бетаметазона, абс.	4	–	–	–
НПВП в каплях, абс.	22	21	5	2
дексаметазон в каплях, абс.	23	20	7	2
Ремиссия увеита, абс.	–	2	10	8

В течение 12 нед адалимумабом лечились 8 детей с увеитом: в 10 из 15 пораженных глаз была диагностирована ремиссия увеита, в 5 глазах увеит стал протекать по типу вялотекущего. Улучшение зрительной активности через 12 нед терапии было выявлено в 8 из 15 глаз, острота зрения оставалась без изменений в 7 глазах. Дексаметазон в каплях отменили 4-м пациентам, НПВП в каплях — 5 детям, доза дексаметазона в каплях была снижена 4-м из 8-ми больных через 12 нед терапии. Необходимо отметить, что в течение всего срока наблюдения ни одному ребенку не проводились парабулбарные введения бетаметазона.

В течение 24 нед адалимумабом лечились 5 детей с поражением органа зрения: в 8 из 9 пораженных глаз была достигнута стойкая ремиссия увеита (см. табл. 6).

Переносимость терапии адалимумабом была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений терапии не зафиксировано.

Таким образом, результаты нашего небольшого пилотного исследования показали, что адалимумаб является перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита и ревматоидного увеита, рефрактерных к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. / Cassidy J., Petty R. (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 2002.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 1. — С.14–17.
3. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2008. — V. 31. — P. 326–336.
4. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* — 2007. — V. 369, № 9563. — P. 767–778.
5. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
6. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // *Autoimmunity.* — 2008. — V. 41, № 3. — P. 224–229.
7. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008. — V. 214, № 2. — P. 149–160.
8. Theodossiadis P.G., Markomichelakis N.N., Sfrikakis P.P. Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation // *Retina.* — 2007. — V. 27, № 4. — P. 399–413.
9. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2007. — V. 11, № 11. — P. 1369–1384.
10. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review // *Arthritis. Res. Ther.* — 2009. — V. 11 (Suppl. 1). — P. 1.
11. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis 7 year analysis. 9th Annual EULAR 2008 meeting, Paris (Abstract AB03043).
12. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48, № 1. — P. 35–45.
13. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchhn C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52, № 10. — P. 3279–3289.
14. Daniel J.L., Nicola R., Steven G. et al. Preliminary data from the study of adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatric American College of Rheumatology 2004 (Abstract 1096).*
15. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007), 2007, Barcelona, Spain (Abstract THU0195).
16. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology.* — 2008. — V. 47, № 3. — P. 339–344.
17. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007. — V. 91, № 3. — P. 319–324.
18. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 135–141.
19. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 115–120.
20. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.
21. Hogan M.J., Kimura S.J., Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. Anterior uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 1959. — V. 47, № 5. — P. 155–170.