

Клиническое наблюдение

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНО НАБЛЮДЕНИЕ РАННЕГО ДЕБЮТА И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЮНОШЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ, РЕФРАКТЕРНОГО К ТЕРАПИИ КЛАССИЧЕСКИМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ. ОПИСАНО УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА — АДАЛИМУМАБА: УЖЕ К 4-Й НЕДЕ ТЕРАПИИ КУПИРОВАЛИСЬ ОСТРО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОРАЖЕННЫХ СУСТАВАХ, ПОЛНОСТЬЮ ВОССТАНОВИЛСЯ ОБЪЕМ ДВИЖЕНИЙ В НИХ. К 8-Й НЕДЕ ОТМЕЧЕНА РЕМИССИЯ УВЕИТА, НОРМАЛИЗОВАЛИСЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОЭ, СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, РЕВМАТИДНЫЙ УВЕИТ, АДАЛИМУМАБ.

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 04.08.2008 г.,
принята к печати 06.10.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит — одно из наиболее частых ревматических заболеваний детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. При ювенильном ревматоидном артрите нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом [2]. Эту локализацию ревматоидного воспаления связывают с общим мезенхимальным происхождением тканей суставов и сосудистого тракта глаз.

Течение увеита может быть острым, подострым и хроническим [2, 3]. При остром увеите у больного развиваются инъекция склеры и конъюнктивы, слезотечение, боли в глазном яблоке. Процесс характеризуется поражением радужной оболочки и ресничного тела, формируется иридоциклит. Развитие последнего сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Однако чаще всего увеит при ювенильном ревматоидном артрите носит подострый и хронический характер. Его характеризует вялое, почти бессимптомное течение. При хроническом течении развивается дистрофия роговицы, формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Развивается помутнение хрусталика — катаракта. Течение ревматоидного увеита, как правило, бывает билатеральным и приводит к значительному снижению остроты зрения, может развиться полная слепота. Наиболее сложными следует считать случаи ревматоидного увеита, предшествующие появлению суставного синдрома.

115

A.O. Lisitsin, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.M. Chomahidze, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova, R.V. Denisova, E.Y. Gudkova, N.A. Karagulyan

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

Experience of treatment of juvenile polyarthritis with eyes lesion with adalimumab

A CASE REPORT OF EARLY DEBUT AND SEVERE COURSE OF JUVENILE POLYARTHRITIS WITH EYES LESION REFRACTORY TO CLASSIC IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS IS PRESENTED IN THIS ARTICLE. SUCCESSFUL APPLICATION OF BIOLOGICAL AGENT ADALIMUMAB IS DESCRIBED: ACUTE INFLAMMATORY ALTERATIONS IN AFFECTED JOINTS WERE STOPPED BY 4-TH WEEK. RANGE OF MOTIONS IN AFFECTED JOINTS WAS RECOVERED. THE REMISSION OF UVEITIS, NORMALIZATION OF INDICATORS OF DISEASE ACTIVITY (ESR, CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN BLOOD PLASMA) WAS REGISTERED BY 8-TH WEEK.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, RHEUMATOID UVEITIS, ADALIMUMAB.

Несмотря на достижения современной медицины лечение ювенильного ревматоидного артрита глюкокортикоидами, метотрексатом, иммунодепрессантами не всегда эффективно. В ряде случаев местное лечение увеита (дексаметазон в каплях или инъекциях, капли с противовоспалительными препаратами, мидриатики), пероральный прием циклоспорина и глюкокортикоидов не способно предотвратить дальнейшее поражение органа зрения. Более того, длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий (в частности к низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности).

В связи с изложенным выше актуальными являются поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больная М., 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с марта 2007 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей физиологически. Масса тела при рождении составила 3500 г, длина тела — 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в 1-е сутки. На грудном вскармливании находилась до 4 мес, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 4 лет вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция 1–2 раза в год. Родители практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Девочка заболела в июле 2006 г. в возрасте 3 лет 6 мес, когда на фоне полного здоровья родители заметили у нее слезотечение, покраснение глаз. Затем появились жалобы на светобоязнь. Родители обратились к офтальмологу. В результате обследования диагностирован увеит неясной этиологии. Назначена местная терапия (дексаметазон в каплях, диклофенак в каплях), оказавшаяся эффективной: клинические проявления увеита была купированы. В течение года жалоб не было.

В августе 2007 г. после травмы у ребенка появились припухлость проксимального межфалангового сустава V пальца правой стопы, болезненность при движении в нем. По месту жительства назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), на фоне приема которых припухлость и боль уменьшились. В январе 2007 г. отмечена припухлость проксимального межфалангового сустава IV пальца правой стопы. При обследовании по месту жительства в общем анализе крови изменений не выявлено. Девочке рекомендовано продолжить прием НПВП. В феврале 2007 г. у ребенка появились слезотечение, светобоязнь, экссудативные изменения в правом голеностопном суставе. Амбулаторно у девочки была исключена реактивная артропатия. В связи с подозрением на специфическое поражение сустава поставлена реакция Манту с 2 ТЕ. Результат — отрицательный. Для определения тактики дальнейшего ведения больная направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При первом поступлении в клинику состояние ребенка расценено как среднетяжелое. Установлены припухлость правого голеностопного сустава, проксимальных межфаланговых суставов IV и V пальцев правой стопы, болезненность и ограничение движения в них. Девочка отмечала утреннюю скованность до 60 мин. Обращали на себя внимание инъекция склеры и конъюнктивы, светобоязнь

и слезотечение. В клиническом анализе крови больной выявлено повышение числа тромбоцитов до $470 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ — 12 мм/ч. Обнаружены также повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 1,8 мг% (норма — до 0,8 мг%), иммуноглобулина (IgG) — до 1280 мг% (норма — 109–352 мг%), циркулирующих иммунных комплексов — до 781 мВ (норма — до 352 мВ), положительный антинуклеарный фактор. При иммуногенетическом исследовании обнаружен A_2 -антиген I класса главного комплекса гистосовместимости. При проведении компьютерной томографии правой стопы определен околосуставной остеопороз пораженных суставов. Девочка проконсультирована офтальмологом: диагностировано обострение ревматоидного увеита обоих глаз.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов инструментально-лабораторных методов исследования установлен диагноз: «пауциартикулярный юношеский артрит с поражением глаз» (M08.4 согласно МКБ-X).

Учитывая раннее начало и быстро прогрессирующее течение заболевания, с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, купирования проявлений увеита и повышения качества жизни девочке была назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия циклоспорином в дозе 4,4 мг на 1 кг массы тела в сутки и метотрексатом в дозе 10 мг на 1 м² поверхности тела в неделю. В отделении проводилось местное лечение увеита (дексаметазон в каплях, диклофенак в каплях). На фоне указанной терапии состояние больной значительно улучшилось: девочка стала активнее, перестала отмечать утреннюю скованность, уменьшилась припухлость пораженных суставов, возрос объем движений в них, купировались проявления увеита. Девочка выписана домой с рекомендациями продолжить комбинированную иммуносупрессивную терапию циклоспорином и метотрексатом. При повторном поступлении в ревматологическое отделение НЦЗД в июле 2007 г. состояние пациентки расценено как среднетяжелое. Жалоб на скованность не было, обострения суставного синдрома не отмечалось. При обследовании отмечена нормализация сывороточного уровня С-реактивного белка; антинуклеарный фактор — отрицательный. При консультации офтальмолога обострения увеита не выявлено.

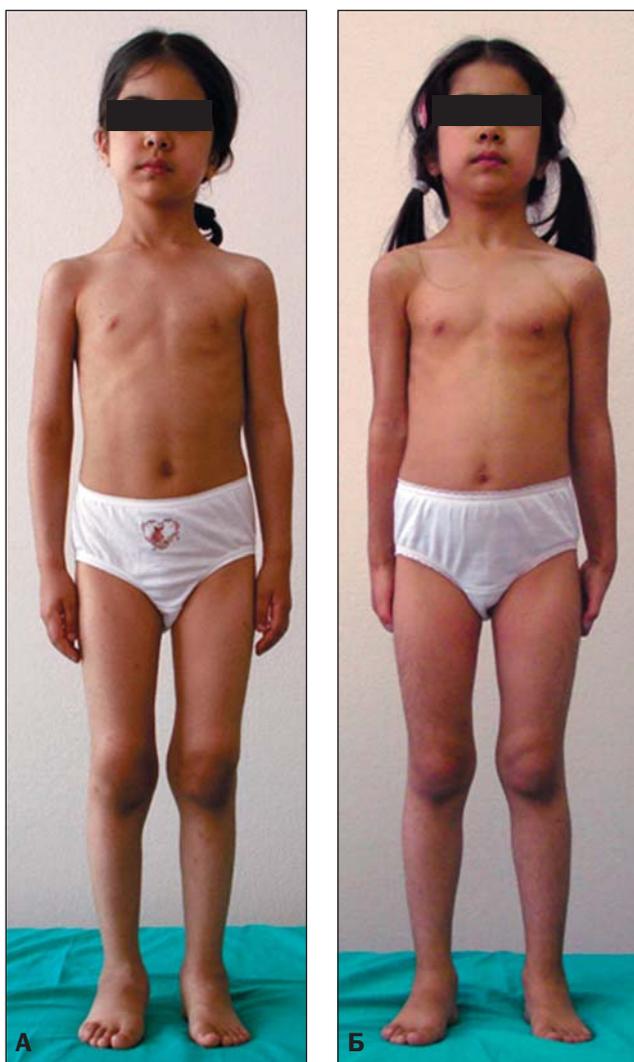
С сентября 2007 г. у девочки с частотой 1 раз в 1,5–2 мес рецидивировали обострения ревматоидного увеита: отмечались инъекция склеры и конъюнктивы, выраженные светобоязнь, слезотечение, боли в глазных яблоках, понижалась острота зрения. В контрольных клинических анализах крови признаков активности заболевания не установлено. Девочка наблюдалась в офтальмологическом отделении одной из московских клиник, где проводились ретробульбарные инъекции с введением дексаметазона, постоянная местная терапия.

При поступлении в ревматологическое отделение НЦЗД в марте 2008 г. тяжесть состояния ребенка была обусловлена поражением органа зрения. В отделении продолжена терапия метотрексатом в прежней дозе (10 мг на 1 м² поверхности тела в неделю), доза циклоспорина увеличена до 5 мг/кг в сутки. Проводилось местное лечение увеита (дексаметазон в каплях, диклофенак в каплях).

В мае 2008 г. родители девочки без согласования с лечащим врачом полностью отменили получаемую ребенком иммуносупрессивную терапию. В июне 2008 г. у больной появились экссудативные изменения в голеностопных и коленных суставах, она стала отмечать выраженную утреннюю скованность. Прием циклоспорина и метотрексата был возобновлен. В июле 2008 г. девочка повторно

поступила в ревматологическое отделение НЦЗД. Состояние ее расценено как тяжелое. Суставной синдром носил полиартикулярный характер (рис. 1 А) с поражением шейного отдела позвоночника (рис. 2 А), височно-нижнечелюстных, грудиноключичных, лучезапястных, коленных (рис. 3 А), голеностопных суставов, мелких суставов кистей (рис. 4 А) и стоп; движения в указанных суставах ограничены, болезненны. Девочка отмечала утреннюю скованность длительностью до 120–180 мин. В клиническом анализе крови: повышение числа тромбоцитов до $550 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ — 50 мм/ч. Выявлены повышение сывороточной концентрации IgG — до 1720 мг%, циркулирующих иммунных комплексов — до 1375 мВ, положительный антинуклеарный фактор. Результат офтальмологического обследования: вялотекущий ревматоидный увеит обоих глаз, осложненная катаракта обоих глаз, вторичное расходящееся правостороннее косоглазие. При осмотре: зрение правого глаза практически отсутствует (острота зрения ниже 0,01), зрение левого глаза сохранно (0,8); отмечены признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз в виде конъюнктивальной инъекцированно-

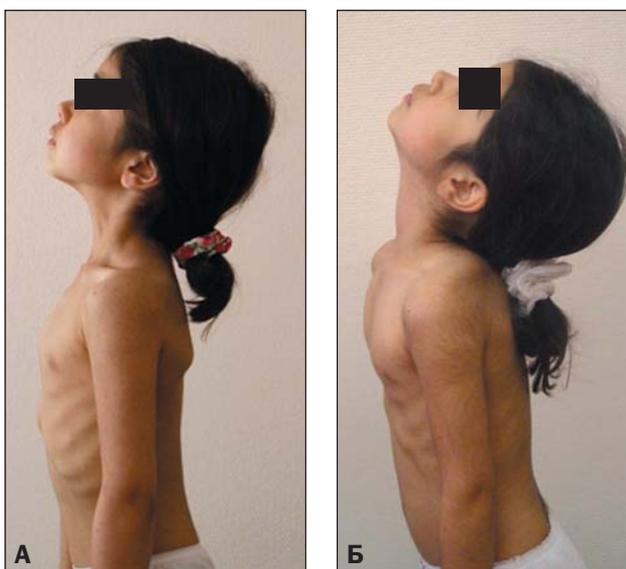
Рис. 1. Общий вид больной до (А) и через 8 нед (Б) терапии адалимумабом



Примечание:

Экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, наблюдавшиеся до начала терапии, к концу терапии полностью регрессировали.

Рис. 2. Нарушение сгибания в шейном отделе позвоночника до (А) и восстановление сгибания (Б) через 8 нед терапии адалимумабом



сти, смешанной инъекции, светобоязни (рис. 5 А). Зрачок на левом глазу неправильной формы, ригидный (рис. 6 А). При биомикроскопии под щелевой лампой выявлены эндотелиальная дистрофия роговицы правого глаза в виде помутнения в нижнем отделе (рис. 7 А); задние синехии на обоих глазах.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности проводимой противоревматической терапии. В данном случае были все показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от ретробульбарных инъекций глюкокортикоидов у пациентки свидетельствовал о том, что, скорее всего, пероральный прием преднизолона, с одной стороны, будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость. Другой немаловажной причиной отказа от перорального приема преднизолона был высокий риск развития у девочки низкорослости (с учетом таких неблагоприятных факторов, как начало болезни в раннем возрасте, полиартикулярное поражение суставов, непрерывно рецидивирующее течение заболевания). Все изложенное выше дало основание воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию биологическим агентом адалимумабом (Хумира, Эбботт, Германия). Выбор данного препарата был не случайным. В основе патогенеза ревматоидного артрита лежит единовременная активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухолей (ФНО) α и интерлейкин 1 (ИЛ 1), которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [4]. ФНО α играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой стороны — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [5]. Локальные эффекты ФНО α обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции [6]. ФНО α способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере

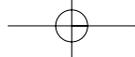
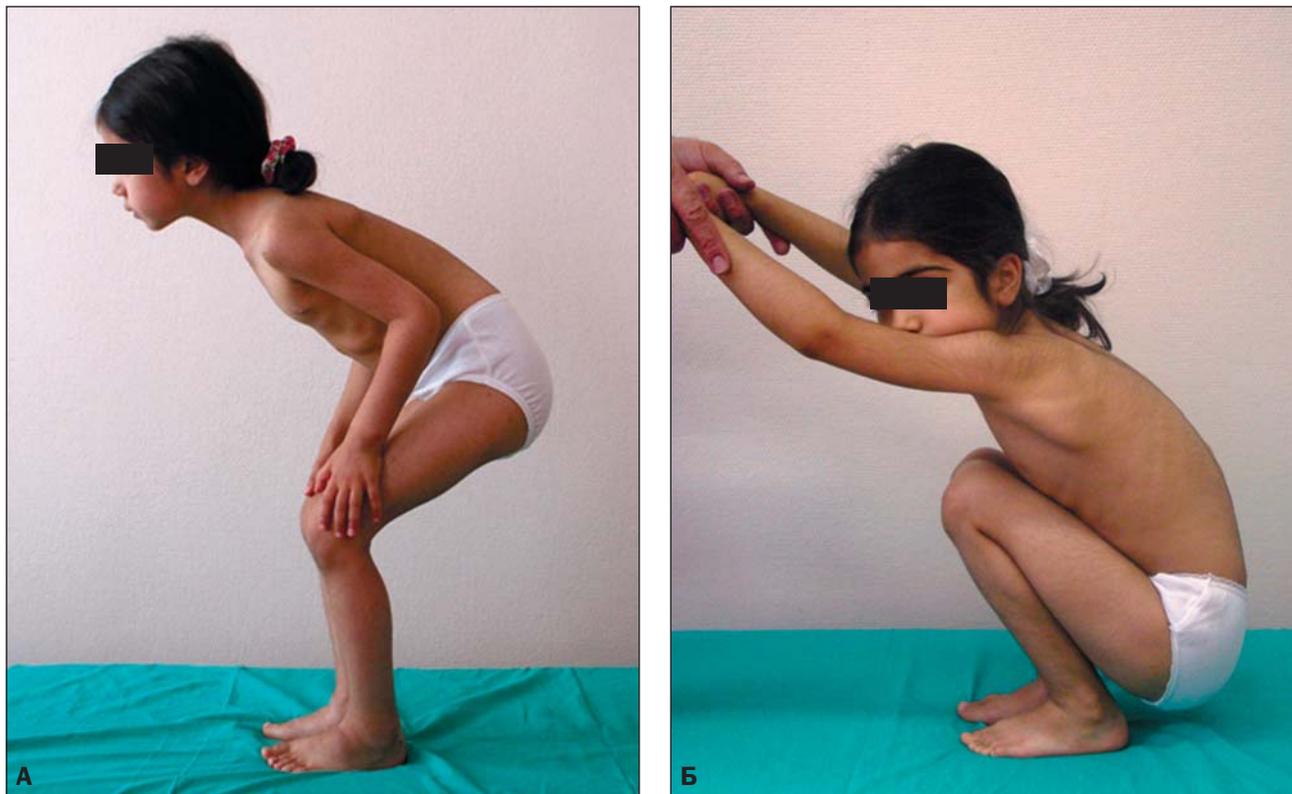


Рис. 3. Функциональная способность коленных суставов до (А) и через 8 нед (Б) терапии адалимумабом



118

Клиническое наблюдение

Рис. 4. Функциональная способность в межфаланговых суставах пальцев кисти до (А) и через 8 нед (Б) терапии адалимумабом

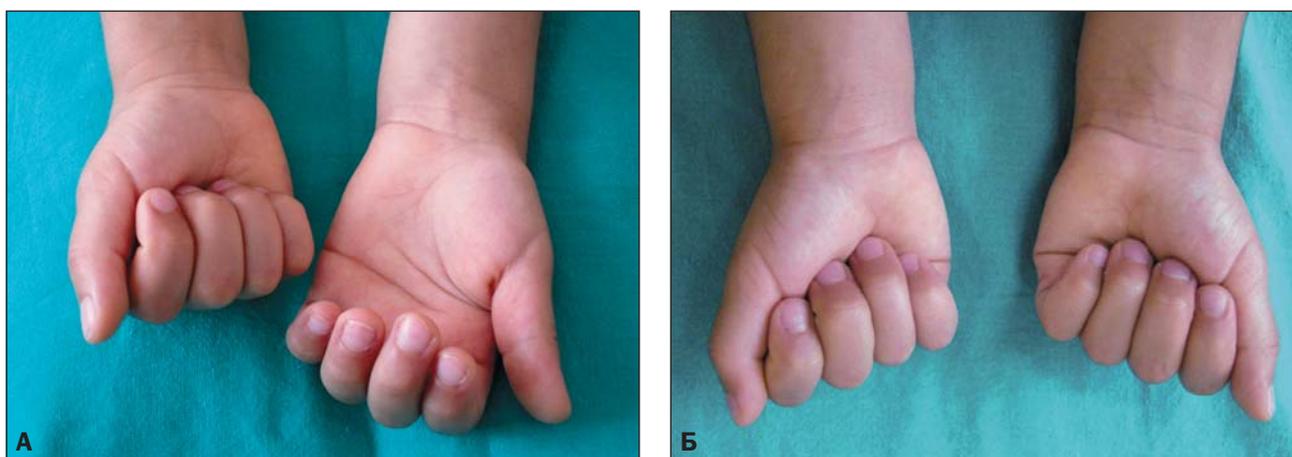


Рис. 5. Выраженная светобоязнь, слезотечение до лечения (А) и их исчезновение через 8 нед (Б) терапии адалимумабом



Рис. 6. Конъюнктивальная инъекцированность (а) и отечность радужки (б) левого глаза до (А) терапии и их купирование через 8 нед (Б) терапии адалимумабом

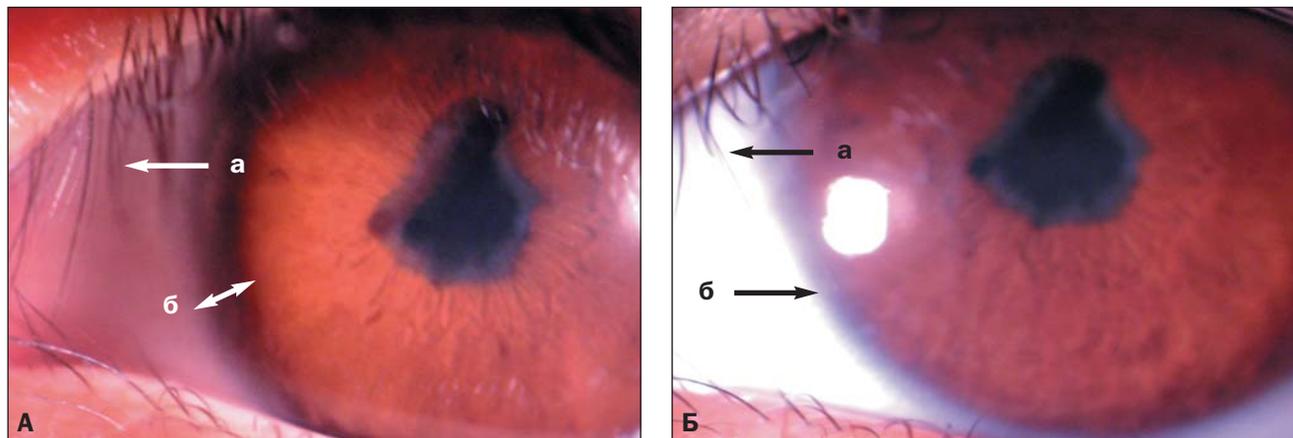
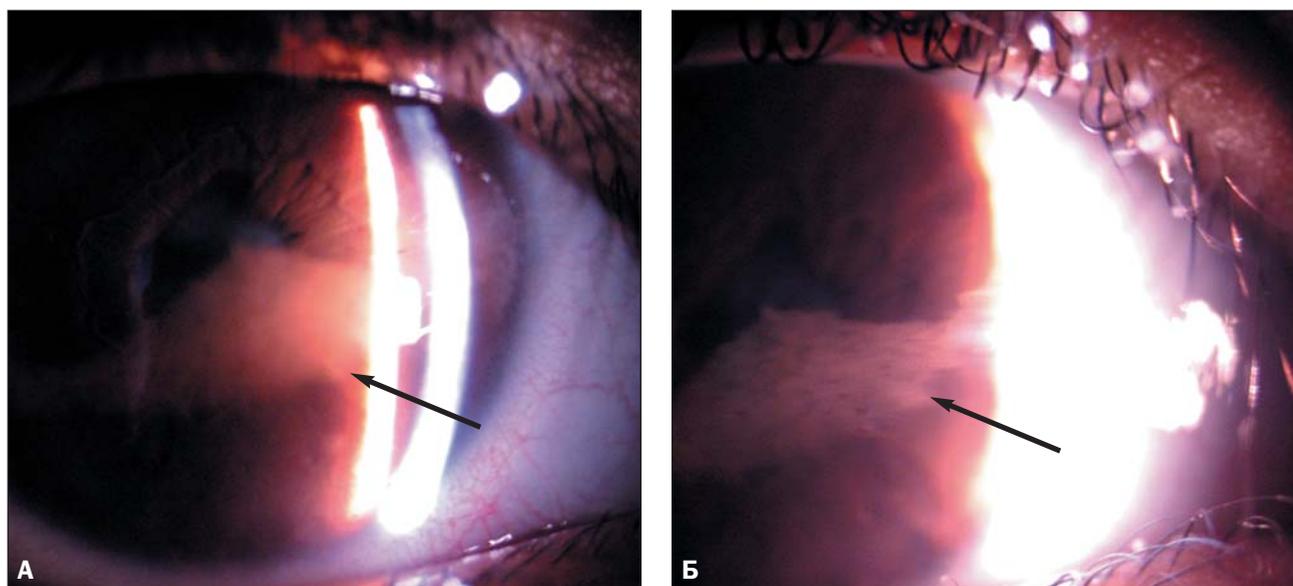


Рис. 7. Эндотелиальная дистрофия роговицы правого глаза до лечения (А) и уменьшение объема и плотности дистрофических изменений через 8 нед терапии адалимумабом



костной массы. Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [7].

У больных ревматоидным и ювенильным ревматоидным артритом в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации (или экспрессии) ФНО α и его растворимых рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [8]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяется повышенный уровень ФНО α .

Блокирование синтеза ФНО α приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и ИЛ 8, оксида азота, простагландинов и др.). Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [9, 10].

В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке существует 3 анти-ФНО-препарата: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Накоплен опыт их применения для лечения ревматических болезней у взрослых и у детей [11–13]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности адалимумаба при лечении ревматоидного артрита 14–16 и ревматоидного увеита [17–19].

Адалимумаб является препаратом человеческих моноклональных антител к ФНО α . Он представляет собой IgG₁-рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с р55 и р75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО α . Адалимумаб вводят подкожно 1 раз в 2 нед. Препарат зарегистрирован для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых в США и странах Европы, а также для лечения ювенильного ревматоидного артрита у детей в США.

Все изложенное явилось основанием для назначения адалимумаба больной М. в дозе 20 мг на введение по схеме: 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Анализ темпов развития эффекта адалимумаба показал, что через 2 нед после 1-го введения препарата девочка стала более активной. К 4-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в суставах, исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 1–4 Б). Девочка стала более активной, улучшился эмоциональный фон. К 8-й нед терапии отмечена нормализация СОЭ до 13 мм/ч и числа тромбоцитов до $322 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном офтальмологическом исследовании: острота зрения на правом повысилась до 0,01, на левом глазу полностью восстановилась. Купировались признаки воспалительных изменений: исчезли конъюнктивальная инъекцированность и светобоязнь (рис. 5 Б, 6 Б), уменьшились объем и плотность дистрофических изменений на роговице правого глаза (рис. 7 Б).

Девочка продолжает лечиться циклоспорином в суточной дозе 5 мг на 1 кг массы тела в сутки и метотрексатом в дозе 10 мг на 1 м² поверхности тела в неделю. Полностью отменена местная терапия топическими стероидами и НПВП. В ближайшее время планируется консультация офтальмохирурга для решения вопроса об оперативном лечении осложненной катаракты, что позволит ребенку восстановить зрение.

Анализ представленного наблюдения демонстрирует очень тяжелое непрерывно рецидивирующее течение юношеского полиартрита с поражением глаз, характеризующееся началом заболевания с развитием увеита, полиартрикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональ-

Рис. 8. На фоне терапии адалимумабом значительно повысились эмоциональный фон и качество жизни нашей пациентки



ной недостаточности и торпидностью к традиционной противоревматической терапии. В свою очередь решение о назначении биологического агента — адалимумаба — было оправданным. Лечение препаратом индуцировало у ребенка ремиссию суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка), снижение активности увеита, повышение качества жизни (рис. 8). Одним из самых значительных эффектов адалимумаба явился отказ от назначения преднизолона для перорального приема. Особо необходимо отметить отсутствие нежелательных явлений на введение препарата.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что адалимумаб является перспективным препаратом для лечения юношеского артрита с поражением глаз, рефрактерного к традиционной противоревматической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livingstone, 2002.
- Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — V. 89, № 4. — P. 444–448.
- Foster C. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // Current. Opin. Ophthalmol. — 2003. — V. 14, № 6. — P. 395–398.
- Arend W., Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995. — V. 38, № 2. — P. 151–160.
- Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26, № 57. — P. 16–21.
- Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — С. 430.
- Danks L., Sabokbar A., Gundle R. et al. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61, № 10. — P. 916–921.
- Barrera P., Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin 2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy // Arthritis Rheum. — 1993. — V. 36, № 8. — P. 1070–1079.
- Kalden J. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease // Arthritis Research. — 2002. — V. 4 (Suppl. 2). — P. 34–40.
- Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Клини. фармакол. терапия. — 2001. — № 1. — С. 64–70.
- Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Annals of Rheumatic Disease. — 2003. — V. 62, № 3. — P. 245–247.
- Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20.
- Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // РМЖ. — 2001. — № 9. — С. 7–9.
- Furst D., Schiff M., Fleischmann R. 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. — V. 30, № 12. — P. 2563–2571.
- Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // Arthritis Rheum. — 2004. — V. 50, № 5. — P. 1400–1411.
- Mease P., Gladman D., Ritchhn C. 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.
- Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a pilot study. 8th Annual European League Against Rheumatism. — Barcelona, 2007. Abstract THU0483.
- Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // J. Pediatr. — 2006. — V. 149, № 4. — P. 572–575.
- Dana M., Merayo-Lloves J., Schaumberg D., Foster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // Ophthalmology. — 1997. — V. 104, № 2. — P. 236–244.