

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Человеческие моноклональные антитела к ФНО α : новые возможности в лечении ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: denisovarv@yandex.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлено успешное применение препарата человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α — адалимумаба при тяжелом течении ювенильного анкилозирующего спондилита, характеризующегося неэффективностью стандартной противоревматической терапии и вторичной резистентностью к химерным антителам к ФНО α . Лечение адалимумабом в короткие сроки обеспечило преодоление вторичной неэффективности инфликсимаба, быстрое снижение активности болезни, восстановление функции периферических суставов, повышение качества жизни пациента. Препарат предотвратил неуклонно прогрессирующую инвалидизацию больного и индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: дети, ювенильный анкилозирующий спондилит, адалимумаб, лечение.

150

Ювенильный идиопатический артрит — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. По критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) выделяют несколько вариантов ювенильного идиопатического артрита. Одним из них является энтезитный артрит, который по классификации Европейской лиги против ревматизма (EULAR) соответствует ювенильному анкилозирующему спондилиту.

Ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС) — хроническое воспалительное заболевание периферических

суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста и характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27. Лечение ЮАС — сложная проблема детской ревматологии. Лекарственные препараты, традиционно используемые для лечения ювенильного артрита, неэффективны или малоэффективны при ЮАС [1]. Большинство иммунодепрессантов не оказывают селективного действия на иммунную систему и не устраняют звено в патогенетической цепи ювенильного спондилита. Следствием этого становится неуклон-

R.V. Denisova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Human monoclonal antibodies to TNF α : new opportunities in treatment of juvenile idiopathic spondylitis

This article contains an example of a successful clinical use of human monoclonal antibodies to tumor necrosis factor (TNF) α — adalimumab in patients with severe juvenile idiopathic spondylitis, characterized by resistance to standard antirheumatic treatment and secondary resistance to recombinant (chimeric) antibodies to TNF α . Adalimumab treatment in a short time has helped to overcome secondary ineffectiveness of infliximab treatment, to rapidly decrease the activity of the disease, to reach functional improvement of peripheral joints, to improve patient's quality of life. The aforesaid medication has stopped steady progression of further incapacitation of the patient and has evoked clinical remission of the disease.

Key words: children, juvenile idiopathic spondylitis, adalimumab, treatment.

ное прогрессирование заболевания, быстрое развитие деструкции суставов, инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни. В ряде случаев применение иммунодепрессантов сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений.

Таким образом, внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения ЮАС весьма актуально. Такими препаратами являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , полученные генно-инженерным путем. Это наглядно иллюстрирует представленный клинический случай.

Больной Р., возраст 16 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с июня 2009 г. Мальчик родился от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, со стимуляцией. Масса при рождении составила 3200 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок приложен к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 6 мес, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. До возраста 10 лет вакцинация проводилась согласно Национальному календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (ОРИ) 2–3 раза в год, из детских инфекций — ветряная оспа. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок заболел в январе 2005 г. (в возрасте 10 лет), когда у него возникла припухлость правого коленного и левого голеностопного суставов. Через несколько дней мальчик стал предъявлять жалобы на утреннюю скованность, начались подъемы температуры тела до 38°C в утренние часы, появилась припухлость левого коленного и правого голеностопного суставов.

В феврале 2005 г. больной был госпитализирован в кардиоревматологическое отделение стационара по месту жительства в тяжелом состоянии. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, выраженная болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 56 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — резко положительный С-реактивный белок (СРБ ++++). В ходе проведенного обследования у пациента было исключено течение инфекционного и онкогематологического процессов. Установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант». Мальчику назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального, внутрисуставное введение гидрокортизона в сочетании с циклофосфамидом (4 инъекции). Отсутствие эффекта от указанной терапии явилось основанием для назначения больному преднизолона для перорального приема в суточной дозе 30 мг (около 1 мг/кг массы тела). На фоне приема глюкокортикоидов прекратились подъемы температуры, купировались воспалительные изменения в поражен-

ных суставах, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациент был выписан под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона для перорального приема до поддерживающей.

Вследствие развития побочных эффектов глюкокортикоидной терапии родители пациента в короткие сроки (в течение 3 мес) самостоятельно полностью отменили преднизолон. В период 2005–2007 гг. ребенок «лечился» у представителей нетрадиционной медицины, у ревматолога не наблюдался.

Состояние мальчика ухудшилось в ноябре 2007 г.: после перенесенной ОРИ вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движения в них. Ребенка беспокоили утренняя скованность продолжительностью до 120 мин, боль при движении в грудном и поясничном отделах позвоночника, подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение одной из московских клиник. При проведении лабораторного обследования в клиническом анализе крови: лейкоцитоз — до $18 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ — до 66 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+++), сывороточный уровень ревматоидного фактора соответствовал нормативным значениям. В связи с тяжестью состояния больному проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции триамцинолона. В связи с отсутствием стойкого эффекта от указанной терапии ребенку были назначены метилпреднизолон для перорального приема в суточной дозе 16 мг (~0,7 мг/кг массы тела) и метотрексат в дозе 15 мг/м² стандартной поверхности тела в неделю. На фоне лечения состояние пациента несколько улучшилось: купировалась лихорадка, вырос объем движений в суставах, однако полностью купировать активность суставного синдрома не удалось — сохранялись периодические жалобы на боли при движении в спине и суставах, утреннюю скованность длительностью до 60 мин, что требовало периодического приема НПВП. После выписки из стационара проводилось постепенное снижение дозы метилпреднизолона. В мае 2009 г. доза препарата составила 7 мг/сут (0,3 мг/кг массы тела). В июне 2009 г. после инсоляции у больного развилось тяжелое обострение болезни: повысилась температура тела до фебрильных цифр, увеличилось число суставов с активным артритом (суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер), неуклонно нарастала степень инвалидизации и снижение качества жизни. В июле 2009 г. (на 4-й год от начала болезни) для определения тактики дальнейшего лечения ребенок поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении в клинику состояние пациента расценено как тяжелое: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная боль при движении в позвоночнике и суставах, продолжительность утренней скованности составляла 4–5 ч. Наблюдались симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, «тени» под глазами), пациент был эмоционально пода-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больного Р.

Показатель	Июль 2009 г.	Сентябрь 2009 г.	Апрель 2010 г.	Май 2010 г.	Июль 2010 г.	Апрель 2011 г.
	До назначения инфликсимаба	Через 6 нед терапии инфликсимабом	До назначения адалимумаба	Через 2 нед терапии адалимумабом	Через 8 нед терапии адалимумабом	Через 54 нед терапии адалимумабом
Длительность утренней скованности, мин	300	0	360	0	0	0
Число суставов с активным артритом	11	1	13	9	0	0
Число суставов с ограничением функции	9	1	11	9	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	10	2	10	5	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,2	0,75	3,0	1,6	0,2	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,0	4,2	3,8	4,52	4,4	4,66
Гемоглобин, г/л	103	112	98	104	118	128
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,9	8,5	13,3	10,51	8,9	7,72
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	438	300	523	404	347	276
СОЭ, мм/ч	45	15	55	37	10	7
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	24	4,5	100	35	3	1

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки качества жизни детей.

влен. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, коленных, тазобедренных, голеностопных суставов; движения в них ограничены и резко болезненны. У больного также определялись множественные энтезопатии и ригидность позвоночника в грудном и поясничном отделах: проба Томаера составила 32 см (норма < 20), симптом Отта — 3 см (норма > 5 см), тест Шобера — 10 см (норма > 15 см). Показатели лабораторных исследований соответствовали III степени воспалительной активности заболевания (табл.). По данным рентгенологического исследования пораженных суставов были выявлены единичные эрозии костной ткани, по результатам компьютерной томографии илеосакральных сочленений — признаки двустороннего сакроилеита. При иммуногенетическом обследовании обнаружен В27 антиген главного комплекса гистосовместимости. На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований диагноз «Юношеский анкилозирующий спондилит» (согласно МКБ-10–M08.1) не вызывал сомнений. В пользу диагноза свидетельствовали следующие данные: преимущественное поражение суставов нижних конечностей, двусторонний сакроилеит, ригидность и энтезопатии позвоночника, наличие HLA B27 антигена.

Учитывая агрессивное, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения функционального статуса и качества жизни пациенту начата терапия химерными моноклональными антителами к ФНО α — препаратом инфликсимаб. Назначение пре-

парата было одобрено Ученым Советом, а также локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Пациент и его родители заполнили информированное согласие на применение инфликсимаба. С целью исключения туберкулеза перед началом терапии инфликсимабом больному были проведены реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки. По данным компьютерной томографии, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, реакция Манту — отрицательная. После исключения специфического процесса начата терапия инфликсимабом, при этом терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе (15 мг/м² стандартной поверхности тела в нед).

На фоне лечения инфликсимабом состояние мальчика быстро и значительно улучшилось: уже после первой инфузии препарата прекратились подъемы температуры тела, значительно уменьшилась припухлость пораженных суставов, вырос объем движений в них, полностью купировался болевой синдром и скованность. К 6-й нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни, полностью исчезли воспалительные изменения в коленных суставах, восстановился объем движений в них, однако сохранялись умеренные проявления ахиллобурсита (см. табл.).

Пациенту Р. были проведены 5 введений инфликсимаба без нежелательных явлений. Через 2 нед после 5-го введения препарата состояние мальчика вновь ухудшилось: возобновились подъемы температуры тела, появились утренняя скованность и островоспалительные измене-

Рис. 1. Общий вид больного до начала (А) и через 12 мес (Б) терапии адалимумабом



Рис. 2. Воспалительные изменения в голеностопных суставах до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 3. Воспалительные изменения в коленных суставах до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 4. Функциональная способность тазобедренных суставов до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



Рис. 5. Функциональная способность суставов рук до начала (А) и на фоне терапии (Б) адалимумабом



ния в суставах, повысились лабораторные показатели активности болезни. Все свидетельствовало о развитии вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к ФНО α и послужило основанием для отмены инфликсимаба.

В апреле 2010 г. пациент вновь госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. Состояние мальчика расценивалось как тяжелое. Ребенок был истощен, обращал внимание резкий дефицит массы тела. Отмечалась длительная (в течение 6 ч) утренняя скованность, ежедневные подъемы температура тела до фебрильных цифр, слабость, артралгии. Пациента беспокоили выраженные боли в позвоночнике и суставах, ребенок самостоятельно не мог встать с постели, не ходил, себя не обслуживал и нуждался в постоянной помощи матери. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах с резким ограничением их функции, затруднены разведение и ротация в тазобедренных

суставах. В коленных и локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Обращали внимание ахиллобурсы, ригидность позвоночника, множественные энтезопатии (рис. 1–5 А). При обследовании в клиническом анализе крови: СОЭ повышена до 55 мм/ч; в иммунологическом анализе крови: концентрация СРБ превышала 20 нормативных значений (см. табл.). При проведении компьютерной томографии илиосакральных сочленений выявлено прогрессирование деструктивных изменений, что соответствовало 2-й рентгенологической стадии болезни.

Анализ истории заболевания больного Р. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включавшей глюкокортикоиды для внутривенного, внутрисуставного и перорального приема, НПВП, метотрексат и блокатор ФНО α — инфликсимаб. В то же время тяжелое состояние пациента требовало активной терапевтической тактики. Перед сотрудниками клиники стояла сложная задача. С одной стороны, были использованы и оказались неэффективными практически все основные схемы терапии юношеского анкилозирующего

Рис. 6. Улучшение эмоционального фона в условиях терапии адалимумабом



спондилита (мы хотели избежать повторного назначения глюкокортикоидов для внутривенного, внутрисуставного введения и повышения дозы перорального метилпреднизолона, так как первоначальное его назначение не предотвратило развитие инвалидизации и вызвало тяжелые побочные эффекты). С другой стороны, ответ на терапию инфликсимабом свидетельствовал о том, что больной чувствителен к ингибиторам ФНО α . Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к ФНО α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител [2]. Учитывая первый ответ пациента на ингибитор ФНО α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора ФНО α на другой [3], было принято решение о назначении второго ингибитора ФНО α — препарата адалимумаб (Хумира), к которому нейтрализующие антитела не синтезируются.

Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ключевому провоспалительному цитокину — ФНО α , полностью состоит из человеческого белка. Препарат блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В настоящее время адалимумаб зарегистрирован в США и стра-

нах Европы для лечения ювенильного идиопатического артрита с возраста 4 лет. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 13 лет.

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения анкилозирующего спондилоартрита на основании данных. Первое исследование эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (ATLAS) показало высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо [4]. У 94 из 208 пациентов (45,2%) было зарегистрировано 50% улучшение индекса активности болезни (BASDAI) по сравнению с 17 из 107 (15,9%) больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами выявлены по всем критериям международной рабочей группы ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis). В результате проведенного исследования критериям неполной ремиссии соответствовали 22,1% больных, лечившихся адалимумабом, и лишь 5,6% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). По частоте возникновения инфекционных осложнений статистически значимых различий между сравниваемыми группами не обнаружено. В рамках данного исследования также проводилась оценка показателей качества жизни с помощью опросника SF-36. У пациентов, лечившихся адалимумабом, было выявлено повышение качества жизни по всем шкалам опросника в сравнении с больными, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [5, 6]. В течение 2 последующих лет в исследовании ATLAS адалимумаб продолжали получать 255 из 311 (82%) пациентов. У 64,5 и 50,6% больных было зарегистрировано 20 и 40% улучшение по критериям ASAS, а у 33,5% — неполная ремиссия. Значение индекса BASDAI уменьшилось с 6,3 до 2,4, а индекса BASFI — с 5,2 до 2,9 ($p < 0,001$). За время наблюдения случаев туберкулеза и демиелинизирующих заболеваний не выявлено [7].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние адалимумаба на процесс деструкции позвоночника и илеосакральных сочленений у больных анкилозирующим спондилоартритом с аксиальными проявлениями. Контрольные МРТ исследования выявили торможение процессов костно-хрящевой деструкции у 84 пациентов, лечившихся адалимумабом, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [8].

Вызывает интерес высокая терапевтическая эффективность адалимумаба у пациентов с полным анкилозом позвоночника по критериям ASAS [9].

Последние публикации демонстрируют высокую эффективность и хороший профиль безопасности адалимумаба у большого числа пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [10–14]. В то же время в доступной литературе мало статей, посвященных изучению эффективности адалимумаба при ювенильном анкилозирующем спондилите. Единичные наблюдения показывают высокую эффективность препарата у данного контингента больных [15].

Адалимумаб больному Р. был назначен в традиционной дозе — 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым Советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра



здоровья детей РАМН. Ученый Совет НЦЗД разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ювенильным артритом в ревматологическом отделении НЦЗД. Пациент и его родители подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба больному повторно была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и реакция Манту. Данных за специфический процесс получено не было.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первого введения препарата мальчик стал более активным, купировалась лихорадка; через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность, артралгии и энтезопатии (см. табл.); к 6-й нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, вырос объем движений в них (рис. 1–5 Б); через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания; через 8 нед зарегистрировано состояние неактивной болезни. Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больного, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние (рис. 6). Оценка качества жизни пациента на фоне лечения адалимумабом приблизилась к показателю качества жизни практически здоровых сверстников.

Пациент продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю в поликлинических

условиях по месту жительства. К настоящему времени длительность терапии составляет 54 нед. Единственное нежелательное явление терапии — жжение в месте инъекции в течение нескольких минут после введения препарата. Доза метилпреднизолона снижена до 2 мг/сут, полностью отменены НПВП. На фоне лечения адалимумабом у ребенка развилась клинико-лабораторная ремиссия.

Заключение

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое, быстро прогрессирующее течение ЮАС, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, развитием двустороннего сакроилеита, быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни и развитием вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к ФНО α . Терапия адалимумабом позволила преодолеть резистентность к химерным антителам, обеспечила полное восстановление функции во всех пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности болезни, ремиссию болезни и повышение качества жизни в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность адалимумаба для лечения ЮАС, торпидного к традиционной противоревматической терапии и резистентного к химерным антителам к ФНО α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of paediatric rheumatology / Cassidy J., Petty R., eds. 5th ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Григорьева А.А., Денисова Р.В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 42–47.
3. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 88–94.
4. Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. H. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. — 2006; 54 (7): 2136–2146.
5. Davis J. C., Revicki D., van der Heijde D. M. et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study // Arthritis Rheum. — 2007; 57: 1050–1057.
6. Revicki D. A., Luo M. P. et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS) // J. Rheumatol. — 2008; 35 (7): 1346–1353.
7. Van der Heijde D., Schiff M. H., Sieper J. et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (6): 922–929.
8. Lambert R. G., Salonen D. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. — 2007; 56 (12): 4005–4014.
9. Van der Heijde D., Pangan A. L., Schiff M. H. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis // Ann. Rheum. Dis. — 2008; 67 (9): 1218–1221.
10. Rudwaleit M., Claudepierre P., Kron M. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis // Arthritis Res. Ther. — 2010; 12 (2): 43.
11. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B. N., Landewe R. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // Arthritis Res. Ther. — 2009; 11 (4): 127.
12. Van der Heijde D. M., Revicki D. A. et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Res. Ther. — 2009; 11 (4): 124.
13. Rudwaleit M., Claudepierre P. J. et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis // Rheumatol. — 2009; 36 (4): 801–808.
14. Rudwaleit M., Olivieri I., Boki K. A. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion // Rheumatology (Oxford). — 2009; 48 (5): 551–557.
15. Sulpice M., Deslandre C. J., Quartier P. Efficacy and safety of TNF α antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies // Joint Bone Spine. — 2009; 76 (1): 24–27.