Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Бзарова[1], С.И. Валиева[1], Р.В. Денисова[1], К.Б. Исаева[1], А.М. Чомахидзе[1], Е.Г. Чистякова[1, 2], Т.В. Слепцова[1], Е.В. Митенко[1], Н.И. Тайбулатов[1]

[1] Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность и безопасность человеческих моноклональных антител к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-02-97
Статья поступила: 23.07.2012 г., **принята к печати:** 03.08.2012 г.

Лечение ювенильного идиопатического артрита — одна из серьезных проблем детской ревматологии. В статье представлены результаты ретроспективного обсервационного исследования эффективности и безопасности адалимумаба (моноклональные человеческие антитела к фактору некроза опухоли α) в реальной клинической практике у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов: у 48 из 56 детей — инфликсимаба, у 2 — этанерцепта, у 5 — ритуксимаба, у 1 — абатацепта. Адалимумаб назначали подкожно, в дозе 40 мг, 1 раз в 2 нед. Эффективность оценивали по критериям АКР$_{педи}$. Через 4 нед лечения у 100% пациентов отмечено 30% улучшение, у 80% — 50%, у 60% — 70%. Через 24 нед 30% улучшение зарегистрировано у 100% детей, 50% — у 91%, 70% — у 74%. Стадия неактивной болезни была зафиксирована через 24 нед у 55% детей, через год — у 85% пациентов; ремиссия достигнута у 55% больных. Тяжелых нежелательных явлений не отмечено. Полученные результаты демонстрируют, что адалимумаб эффективен у больных ювенильным идиопатическим артритом в случае первичной и вторичной резистентности к другим биологическим агентам.
Ключевые слова: *дети, ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, лечение, блокаторы фактора некроза опухоли α, резистентность, генно-инженерные препараты.*

E.I. Alekseyeva[1, 2], T.M. Bzarova[1], S.I. Valiyeva[1], R.V. Denisova[1], K.B. Isayeva[1], A.M. Tchomakhidze[1], E.G. Tchistyakova[1, 2], T.V. Sleptsova[1], E.V. Mitenko[1], N.I. Taybulatov[1]

[1] Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow
[2] I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Efficacy and safety of anti-TNFα human monoclonal antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis and secondary resistance to other genetically engineered biological agents

Treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most important challenges in paediatric rheumatology. The results of the retrospective observational study of adalimumab (anti TNFα human monoclonal antibodies) efficacy and safety in real clinical practice in treatment of 56 patients with JIA and primary or secondary resistance to other genetically engineered biological agents (48 — infiximab, 2 — etanercept, 5 — rituximab, 1 — abatacept) are demonstrated in this article. Adalimumab was administered hypodermically at the dosage of 40 mg per 2 weeks. The efficacy was assessed according to the criteria of ACR (pediatric). In 4 weeks of treatment in 100% of patients the 30% improvement was established, in 80% of patients — 50% improvement, and in 60% of patients — 70% improvement. In 25 weeks of treatment 30% improvement was documented in 100% of patients (56), 50% improvement — in 91% (51), 70% improvement — in 74% (41). Inactive stage of the disease was established in 24 weeks in 55% of children; in 1 year — in 85%; remission was established in 55% of children. No severe side effects were found. Therefore, the received data show that adalimumab is effective in patients with JIA, both with primary and secondary resistance to other biological agents.
Key words: *children, juvenile idiopathic arthritis, adalimumab, treatrment, TNFα-blockers, resistance, genetically engineered agents.*

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое инвалидизирующие заболевание, характеризующееся деструктивным поражением суставов.

Применение метотрексата (в дозе 15 мг/м^2 стандартной поверхности тела) обеспечивает контроль заболевания у многих пациентов с ЮИА [1], однако у некоторых больных стандартная антиревматическая терапия не позволяет добиться стабильной ремиссии [2–5]. В случае рефрактерности к метотрексату в ревматологической практике применяют генно-инженерные биологические препараты, но в ряде случаев оказываются неэффективными и они. Кроме того, может развиться вторичная резистентность к препарату после первично достигнутого хорошего эффекта. Особенно часто это происходит при применении химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли α (ФНО α) — инфликсимаба. По данным A. E. Van der Bijl, F. C. Breedveld и соавт., у 50% взрослых больных ревматоидным артритом (РА) развивается вторичная неэффективность химерных моноклональных антител. Недостаточная эффективность метотрексата, первичная и вторичная резистентность к биологическим препаратам приводит к прогрессированию заболевания. В связи с этим является актуальным решение вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат.

Адалимумаб представляет собой рекомбинантные, полностью идентичные человеческим, моноклональные антитела IgG$_1$, состоящие из 1330 аминокислотных остатков. Препарат получают на основе технологии рекомбинантной ДНК. Он связывается с p55 и p75-рецепторами растворимого и мембран-ассоциированного ФНО α. Адалимумаб может активировать систему комплемента, что приводит к лизису клеток с поверхностно расположенным ФНО α. Препарат не способен связываться или ингибировать лимфотоксин (ФНО β); он влияет на содержание молекул адгезии, которые могут участвовать в миграции лейкоцитов (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводят подкожно, 1 раз в 2 нед; период полувыведения составляет 2 нед [6–9].

Результаты контролируемых клинических и открытых исследований позволяют заключить, что подкожное введение адалимумаба эффективно и безопасно как при РА, анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите у взрослых пациентов [10–22], так и при ЮИА у детей [23–35]. Соответственно, в случае первичной или вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов переключение на адалимумаб может оказаться перспективным.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность адалимумаба в реальной клинической практике у детей с тяжелым рефрактерным ЮИА при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследовании участвовали пациенты с ЮИА, получавшие адалимумаб и проходившие лечение в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН). Во всех случаях применение адалимумаба было одобрено Локальным этическим комитетом. До начала лечения родители и дети в возрасте 14 лет и старше подписывали информированное согласие.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Число пациентов (n = 56)
Мальчики/девочки	22/34
Возраст, годы	10 (3; 17)
Возрастная группа 3–13 лет	41 (73%)
Возрастная группа 14–18 лет	15 (27%)
Длительность заболевания, годы	5,8 (2; 16)

В исследование включено 56 пациентов (34 девочки и 22 мальчика) в возрасте 10 (3; 17) лет (медиана 25; 75-я перцентиль) с ЮИА без активных системных проявлений в течение как минимум 1 года (табл. 1). Средняя продолжительность заболевания до начала терапии адалимумабом составляла 6 (2; 16) лет. Диагноз ЮИА ставили на основании критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology, Международная лига ревматологических ассоциаций).

Предшествующая терапия

До начала лечения адалимумабом пациентам проводилась антиревматическая терапия по различным схемам. Из-за активного прогрессирования артрита в начале заболевания всем больным был назначен метотрексат в дозе 15–25 мг/м^2 стандартной поверхности тела 1 раз в нед внутримышечно; 54 пациента (96%) ранее получали преднизолон (5–20 мг/сут); 20 (36%) проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (10–20 мг/кг за введение); 46 (83%) — внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (1–10 раз в год). Всем пациентам ранее назначали другие генно-инженерные биологические препараты: 30 больных (54%) получали инфликсимаб с развитием вторичной неэффективности, у 18 (33%) развилось обострение заболевания после отмены инфликсимаба, 2 человека (3,6%) лечились этанерцептом, 1 (1,8%) — абатацептом с первичной неэффективностью в течение 6 мес лечения; 5 детей (9%) до назначения адалимумаба лечились ритуксимабом. У всех больных ритуксимаб индуцировал ремиссию системных проявлений, однако продолжал рецидивировать артрит. Ремиссия системных проявлений сохранялась в течение года.

При включении в исследование у всех пациентов имел место артрит с высокими лабораторными показателями активности и прогрессирующей инвалидизацией. Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медиана значений СОЭ была повышена в 3 раза, медиана С-реактивного белка сыворотки крови — в 9 раз по сравнению с нормальными значениями (табл. 2).

Критерии назначения адалимумаба

Первичная или вторичная неэффективность других генно-инженерных биологических препаратов, прогрес-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Число пациентов
Ювенильный идиопатический артрит	56
Олигоартикулярный персистирующий	20 (36%)
Полиартикулярный (РФ–)	13 (23%)
Полиартикулярный (РФ+)	7 (12,5%)
Энтезитный	11 (20%)
Системный, без активных системных проявлений	5 (8,5%)
Число суставов с активным артритом Медиана (25; 75-я перцентиль)	7 (2; 10)
Число суставов с ограничением движений Медиана (25; 75-я перцентиль)	7,4 (2; 10,5)
Длительность антиревматической терапии, годы	
Метотрексат	2,7 (1,1; 2,9)
Инфликсимаб (*n* = 30)	0,9 (0,6; 1)
Инфликсимаб (*n* = 18)	2,5
Ритуксимаб	2,1 (0,55; 2,4)
Этанерцепт	0,6 (0,3; 0,9)
Абатацепт	0,7
СОЭ, мм/ч (норма — 2–20)	30 (23; 55)
С-реактивный белок, мг/л (норма — 0–5)	9,5 (5; 23)
Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ	2,0 (1,3; 2,75)

сирование артрита, повышение значений лабораторных параметров активности болезни (СОЭ, С-реактивного белка) и прогрессирование инвалидизации пациентов.

Оценка безопасности и эффективности

Все пациенты имели исходно нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, активность аминотрансфераз в сыворотке крови; отсутствовали значимые острые или хронические инфекции. Пациенты с инфекционными заболеваниями получали антибиотики. До начала лечения адалимумабом все больные были обследованы на наличие туберкулеза, включая такие тесты, как проба Манту и компьютерная томография органов грудной клетки. Детей с положительной или сомнительной туберкулиновой пробой с 2 ТЕ (гиперемия, размер папулы ⩾ 5 мм) консультировал фтизиатр; также проводили туберкулиновую пробу с разведением (0,1; 0,1; 0,01 ТЕ). При исключении туберкулеза пациентам назначался адалимумаб.

Контрольный клинический анализ крови, определение сывороточного уровня мочевины, креатинина, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови, а также анализ мочи проводили каждые 2 нед.

В ходе исследования оценивали следующие показатели: число суставов с активным артритом, число суставов с ограничением объема движений, величину СОЭ и концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови [36]. Активность заболевания определяли по шкале Physician's Global Assessment (общая врачебная оценка) с применением 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), по шкале общей оценки состояния здоровья ребенка родителями (с применением ВАШ). Также определяли функциональную способность посредством опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Quesnionnaire). Эффект адалимумаба оценивали через 12, 24 и 52 нед от момента начала лечения. Эффективность определяли согласно педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology pediatric criteria, ACR_{pedi}) [37], которые учитывают следующие показатели: оценку пациентом/родителями общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Неактивное заболевание и ремиссию регистрировали с использованием критериев Wallace [38].

Оценка безопасности терапии адалимумабом включала в себя регистрацию нежелательных явлений и регулярный контроль клинического анализа крови, содержания мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз сыворотки крови, а также физикальное обследование (оценка показателей жизненно-важных функций — артериальное давление, частота сердечных сокращений) и запись ЭКГ.

Фоновая терапия

Адалимумаб вводили подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг в сочетании с фоновой терапией метотрексатом (31 пациент) или метотрексатом и преднизолоном (25 пациентов) (табл. 3). Дозы метотрексата и глюкокортикоидов оставались неизменными в течение, по крайней мере, 3 мес. Период вымывания ритуксимаба составил 24 нед, инфликсимаба — 8 нед, абатацепта — 4 нед, этанерцепта — 3 нед.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.,

Таблица 3. Фоновая терапия у пациентов, включенных в исследование

Препараты	Доза, медиана (25; 75-я перцентиль)	Число пациентов (n = 56)
Метотрексат мг/м^2 в нед	20 (15; 25)	31
Преднизолон, мг/сут + метотрексат мг/м^2 в нед	10 (5; 12) + 20 (15; 25)	25
Нестероидные противовоспалительные препараты	–	56

США). Количественные показатели представлены в виде медианы и 25; 75-й перцентилей; в некоторых случаях приведены средние значения ± стандартное отклонение (SD). Для парных сравнений использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 4-й нед лечения отмечено улучшение состояния пациентов: уменьшилось число суставов с активным артритом и суставов с ограничением движений, улучшилась функциональная активность по опроснику CHAQ.

К 12-й нед наблюдалось статистически значимое уменьшение числа суставов с активным артритом: с 7 (2; 10) до 3 (0; 4). На 24- и 52-й нед суставов с активным артритом у наблюдаемых пациентов не было (рис. 1).

На 12-й нед терапии адалимумабом число суставов с ограничением объема движений значительно уменьшилось: с 7,4 (2; 10,5) до 3 (1; 5), на 24-й нед — до 0 (0; 2). На 52-й нед суставов с ограничением объема движений не было (рис. 2).

Уменьшение функциональной недостаточности суставов на 4-й нед лечения сопровождалось улучшением качества жизни пациентов согласно опроснику CHAQ. Показатели CHAQ снизились с 2,0 (1,3; 2,75) до 1,83 (1,6; 2,1) на 12-й нед, до 1,34 (1,0; 1,75) — на 24-й нед и до 1,0 (0,6; 1,4) — на 52-й нед терапии ($p < 0,001$).

Терапия адалимумабом также положительно влияла на лабораторные показатели активности заболевания.

Через 4 нед терапии отмечена тенденция к уменьшению СОЭ. На 12-й нед медиана данного показателя статистически значимо снизилась — до 15 (11; 21) мм/ч; на 24- и 52-й нед медиана СОЭ у большинства пациентов находилась в пределах нормальных значений: 10 (6; 14) и 11 (3; 20) мм/ч, соответственно (рис. 3).

У всех пациентов на 12-й нед лечения наблюдалось статистически значимое снижение сывороточного уровня С-реактивного белка. Медиана этого показателя к 24-й нед наблюдения была нормальной и составила 3 (1; 5) мг/л. На 52-й нед медиана концентрации С-реактивного белка оставалась в пределах нормы и составила 1 (1; 3,45) мг/л (рис. 4).

При оценке эффективности адалимумаба в соответствии с критериями АКРпеди было отмечено, что через 12 нед терапии 30% улучшение было достигнуто у 100% больных, 50% — у 88% (49), 70% — у 72% (40). Через 24 нед 30% улучшение отмечалось у 100% (56), 50% улучшение — у 91% (51), 70% улучшение — у 74% (41). Стадия неактивной болезни диагностирована у 55% (31) пациентов. Через год стадия неактивной болезни зарегистрирована у 85% (48) пациентов, ремиссия — у 55% (31) (рис. 5).

Нежелательные явления

Оценка безопасности была основана на регистрации нежелательных явлений, определении лабораторных

Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб (n = 56)

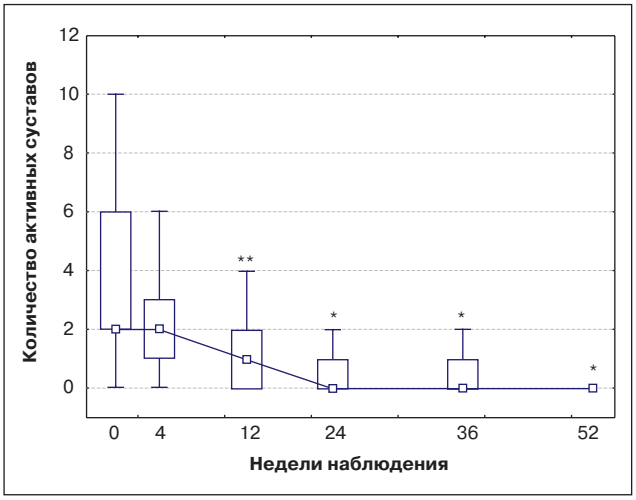
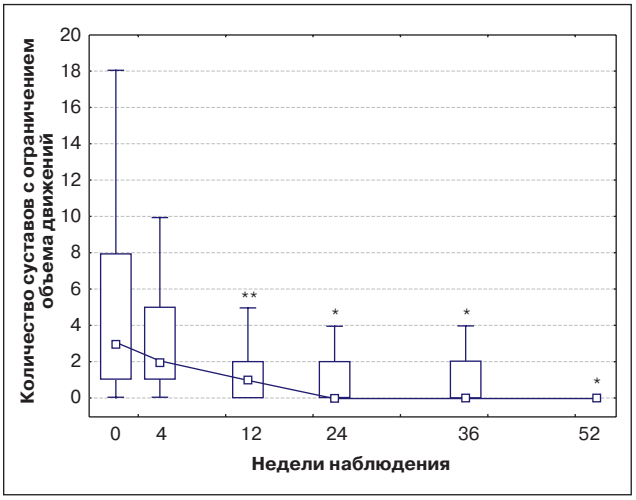


Рис. 2. Динамика числа суставов с ограничением объема движений у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб (n = 56)



Примечание. Здесь и на рис. 2–4: * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем (до назначения препарата).

Рис. 3. Динамика СОЭ у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб (*n* = 56)

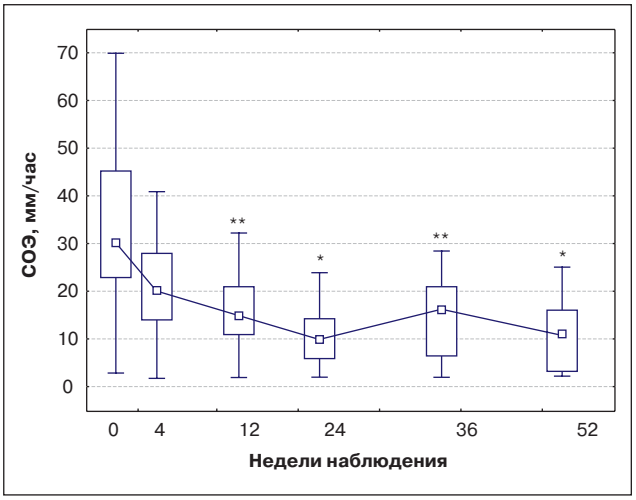


Рис. 4. Динамика концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получавших адалимумаб (*n* = 56)

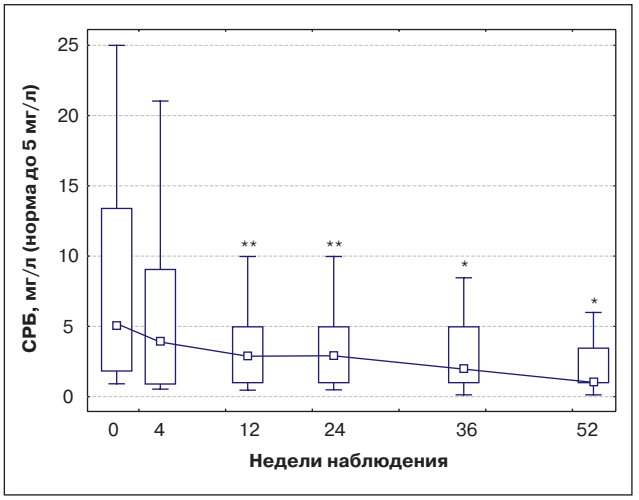
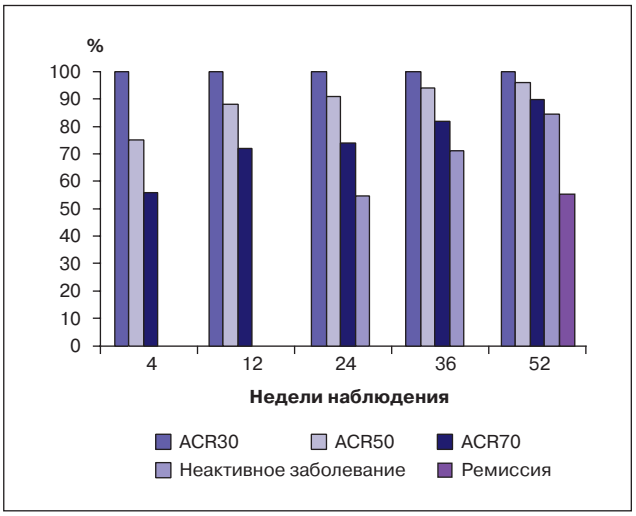


Рис. 5. Эффективность терапии адалимумабом по критериям $АКР_{педи}$ (*n* = 56)



показателей активности патологического процесса, данных физикального исследования (показателей жизненно важных функций — артериального давления, частоты сердечных сокращений) и результатах электрокардиограммы (ЭКГ).

Нежелательные явления оценивали у всех включенных в исследование пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата.

В целом все пациенты хорошо переносили лечение адалимумабом; большинство нежелательных явлений были легкими, обратимыми и не требовали ограничения лечения. Реакции в месте введения (возникшие в момент инъекции препарата или в течение 24 ч после нее) включали в себя боль в месте введения — у 72% (40) пациентов, гиперемию в месте введения — у 48% (27).

Нежелательных явлений в виде изменений лабораторных показателей не отмечалось.

Изменений показателей жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений) и изменений по результатам ЭКГ во время лечения также не отмечено. Случаев отмены адалимумаба из-за недостаточного ответа на лечение не было.

У одного пациента лечение было прекращено в связи с подозрением на туберкулез легких. Больного направили в специализированный стационар для дальнейшего обследования и определения стратегии лечения. Диагноз не подтвердился, изменения, обнаруженные по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки, были расценены как постинфекционные. Терапия адалимумабом была возобновлена.

Таким образом, в данном исследовании получены результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности терапии ЮИА адалимумабом в случае первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности адалимумаба в реальной клинической практике у детей в возрасте 3–18 лет с ЮИА, рефрактерным к метотрексату, глюкокортикоидам и другим генно-инженерным биологическим препаратам [39].

До начала лечения адалимумабом все пациенты получали метотрексат, глюкокортикоиды внутрь, внутривенно или внутрисуставно; всем больным ранее проводилась терапия другими генно-инженерными биологическими препаратами: 48 детям — инфликсимабом, 2 — этанерцептом, 5 — ритуксимабом, 1 — абатацептом.

Анализ лечения инфликсимабом 48 пациентов показал, что 30 человек получали антитела к ФНО α в течение 9 (6; 12) мес, во всех случаях применение препарата позволяло достичь ремиссии заболевания. Через 6 (7; 12) мес неактивного течения заболевания у всех участников была отмечена вторичная неэффективность. У 18 пациентов, получавших инфликсимаб в течение 2,5 лет, ремиссия регистрировалась через 1,2 (0,9; 2) года, после чего терапию инфликсимабом прекращали. После этого у всех больных был отмечен рецидив артрита. Таким образом, 30 пациентам с вторичной неэффективностью инфликсимаба и 18 детям с обострением заболевания после отмены инфликсимаба был назначен адалиму-

маб; 5 пациентов ранее получали ритуксимаб, однако у них продолжал рецидивировать артрит. Было принято решение не продолжать терапию ритуксимабом, а переключить этих больных на адалимумаб. У 3 детей, которые ранее получали этанерцепт или абатацепт, наблюдалась первичная неэффективность препаратов.

До начала терапии адалимумабом, которую проводили на базе ревматологического отделения НЦЗД РАМН, у всех пациентов был диагностирован ЮИА с функциональной недостаточностью и повышенными лабораторными показателями активности патологического процесса (СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка).

У всех больных наблюдали очень быстрое развитие терапевтического эффекта адалимумаба. Через 4 нед лечения отмечено улучшение всех показателей активности болезни (число суставов с активным артритом, с ограниченным объемом движений, показатели СОЭ и концентрации С-реактивного белка, индекс CHAQ), к 12-й нед наблюдения динамика всех этих параметров была статистически значимой.

Анализ эффективности адалимумаба в представленном исследовании (среди 30 пациентов с вторичной резистентностью к инфликсимабу и 18 больных с обострением заболевания после отмены препарата) показал, что адалимумаб во всех случаях позволял добиться устранения активности и достичь стадии ремиссии артрита.

Полученные данные согласуются с результатами сходных исследований у взрослых пациентов с РА [40, 41]. Так, у взрослых пациентов с РА, у которых инфликсимаб был неэффективен, при последующей терапии адалимумабом были отмечены хорошие результаты. Терапия адалимумабом была безопасной даже для тех больных, у которых инфликсимаб был отменен из-за плохой переносимости. Исследование, проведенное в группе детей с ЮИА в НЦЗД РАМН, продемонстрировало высокую эффективность перехода на второй ингибитор ФНО α при вторичной неэффективности инфликсимаба [41, 42].

У больных с первичной неэффективностью этанерцепта и абатацепта также наблюдали очень хороший эффект терапии адалимумабом.

Таким образом, результаты годового ретроспективного наблюдательного исследования показали высокую эффективность и безопасность адалимумаба в реальной клинической практике у пациентов с ЮИА и первичной и вторичной неэффективностью блокаторов ФНО α и абатацепта.

У пациентов, включенных в исследование, терапия адалимумабом оказалась высокоэффективной. Препарат позволял устранить активность заболевания у 85% пациентов и индуцировал ремиссию у 55% детей. У всех больных было отмечено уменьшение функциональной недостаточности суставов и улучшение качества жизни. Высокая эффективность адалимумаба дала возможность избежать пероральной терапии преднизолоном и отменить местные глюкокортикоиды.

Профиль безопасности в исследуемой группе больных был удовлетворительным. Нежелательные явления включали в себя локальные кожные реакции в месте введения. Применение адалимумаба не сопровождалось летальными исходами и не требовало отмены препарата из-за нежелательных явлений [10, 14].

Полученные результаты согласуются с данными других клинических исследований безопасности и переносимости адалимумаба, а также с данными ретроспективного анализа [11, 23], согласно которым пациенты хорошо переносят адалимумаб, а серьезных нежелательных эффектов за время наблюдения не развивается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адалимумаб высокоэффективен у детей с ЮИА, рефрактерным к терапии метотрексатом, с первичной и вторичной неэффективностью других генно-инженерных биологических препаратов, а также в случае обострения болезни после отмены химерных моноклональных антител к ФНО α.

Таким образом, адалимумаб хорошо переносится и может стать препаратом второго выбора в случае неэффективности других генно-инженерных биологических средств у больных с суставными вариантами ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol*. 2003; 30: 2563–2571.
2. 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 [published erratum appears in: *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 855]. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 35–45.
3. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. 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; 50: 1400–1411.
4. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of Adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann. Rheum. Dis*. 2004; 63: 508–516.
5. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchhn C.T. et al. for the ADEPT Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoratic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3279–3289.
6. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1594–1602.
7. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol*. 1996; 14: 397–440.
8. Beutler B. The rote of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol.* 1999; 26 (57): 16–21.

9. Aikawa N.E., De Carvalho J.F., Silva C.A. et al Immunogenicity of anti-TNFα agents in autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2010; 38 (2–3): 82–89.
10. Moreland L.W., Cohen S.B., Baumgartner S.W. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1238–1244.
11. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with Adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or Adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 26–37.
12. Burmester G.R., Manette X., Montecucco C.M. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First 20 March 2007 (doi: 10.1136/ard.—2006 066761).
13. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. on behalf of ReAct Stusy Group. Effectiveness of Adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatol. Adv. Acc*. Published May 15 2007 (doi: 10.1093/rheumatology/kem091).
14. Nicas S.N., Voulgan P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from Infliximab to Adalimumab a comparative controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 257–260.
15. Bennett A.N., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology*. 2005; 44: 1026–1031.
16. Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. Adalimumab (HUMIRA) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab [abstract SAT0062]. *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64 (III): 428.
17. Wick M.C., Ernestam S., Lmdblad S. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel) results from the STURE registry at Karohnska University Hospital Scand. *J. Rheumatol.* 2005; 34: 353–358.
18. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. *Joint Bone Spine*. 2004; 71: 601–603.
19. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (7): 1981–1991.
20. Wijbrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G. et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after Adalimumab therapy: arrest of bone loss? *Ann. Rheum. Dis*. ARD Online First published on April 13, 2008 (doi: 10.1136/ard.2008.091611).
21. Kimel M., Cifaldi M., Chen N., Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (2): 206–215.
22. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 5: 59–63.
23. Lovell D., Ruperto N., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of Adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. Abstract presented at: 75th Annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (ACR) and the 46th Annual meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP); 11/5/2011. *Chicago, IL; USA*. Abstract MIS (7190791).
24. Lovell Daniel J. et al. OLE DE 038: Long-term efficacy and safety of ADA for up to 6 years in patients with JIA. ACR1. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63 (10, suppl.): abstract 265.
25. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170: 157–167.
26. Dana M.R., Merayo-Lloves J., Schaumberg D.A., Forster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 1997; 104: 236–244.
27. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2003; 14: 395–398.
28. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 89: 444–448.
29. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis — A Pilot Study. Abstract presented at: 8th Ann. Eur. League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16 2007. *Barcelona, Spain*. Abstract THU0483.
30. Schett G., Coates L.C., Ash Z.R. et al. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13 (1): 4.
31. Liza B., Vazquez-Cobian, Flynn T., Lehman T.J.A. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J. Pediatr.* 2006; 149: 572–575.
32. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et. al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (3): 339–344. Epub 2008 Jan 31.
33. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 913: 274–276.
34. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007; 224 (6): 526–531.
35. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3 (11): 608–609.
36. Hogan M.J., Rimura S.J., Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis: I. Anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 1959; 47: 155–170.
37. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier.* 2010; 794.
38. Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31 (11): 2290–2294.
39. Ruperto et al. Long-term efficacy and safety of Adalimumab in 4–12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol*. 2011; 9 (1): 26.
40. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann. Rheum. Dis*. 2003; 62: 245–247.
41. Mariette X. et al. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 262.
42. Wolbink G.J., Vis M., Lems W. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (3): 711–715.