

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

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом

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: 29.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения адалимумабом у 110 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и артритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии классическими иммунодепрессантами. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 1 года. Адалимумаб вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. АнтиФНО терапия обеспечила развитие клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации и повышение качества жизни у 100 (90%) детей, снижение активности увеита — у 8 (17%), ремиссию увеита — у 40 (83%) больных. За время наблюдения нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зарегистрировано. Таким образом, терапия адалимумабом является патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной у больных ЮИА и увеитом.

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

Ювенильный идиопатический артрит — тяжелое инвалидизирующее заболевание, характеризующееся развитием деструктивного артрита, а у ряда больных — увеита.

Применение метотрексата в дозе 15 мг/м² стандартной поверхности тела в нед обеспечило контроль над течением заболевания у многих больных ювенильным идиопатическим артритом [1]. Однако у части пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических

препаратов по-прежнему остается маловероятной [2–6]. В связи с недостаточной эффективностью метотрексата заболевание продолжает прогрессировать. Наибольшие проблемы возникают при лечении увеита, активность которого, как правило, не зависит от активности артрита.

У пациентов с неэффективностью метотрексата перспективными считаются генно-инженерные биологические препараты. Одним из них является адалимумаб.

E.I. Alexeeva^{1, 2}, E.V. Mitenko¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, T.V. Sleptsova¹, A.M. Tchomakhidze¹

¹ Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

² Sechenov First Moscow Medical University

Efficacy and safety of pediatric juvenile idiopathic arthritis and uveitis treatment with adalimumab

The article contains results of the study of efficacy and safety of adalimumab treatment given to 110 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and arthritis with eye-lesions, refractory to classical immunosuppressive treatment. Follow up period was from 3 months to 1 year long. The dosage regimen was as follows — 1 subcutaneous injection of Adalimumab 40 mg once in 2 weeks. Against the background of treatment with anti-TNF agents clinical remission, decrease and normalization of lab parameters of the disease activity, lower degree of disability, quality of life increase in 100 patients (90%), decrease in uveitis activity (N = 9, 18.75%), and remission of uveitis (N=39, 81.25%) were achieved. During the follow up period there were no adverse events that lead to drug withdrawal. Thereby, Adalimumab treatment is pathogenetically justified, effective and safe for patients with JIA and uveitis.

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

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ЮИА и увеитом, включенных в исследование

Показатель	Число больных (n = 110)
Девочки/мальчики	76/34
Возраст, годы	10 (3; 17)
Дети в возрасте от 3 до 13 лет	80 (73%)
Дети в возрасте от 14 до 18 лет	30 (27%)
Длительность заболевания, годы	5,8 (2; 16)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ЮИА на момент включения в исследование

Показатель	Число больных
Ювенильный идиопатический артрит	110
Олигоартрикулярный	43 (39%)
Полиартрикулярный (РФ-)	40 (36,4%)
Полиартрикулярный (РФ+)	10 (9,1%)
Энтезитный	11 (10%)
Системный без активных системных проявлений	6 (5,5%)
Число суставов с активным артритом Me (25; 75%)	5 (2; 8)
Число суставов с нарушением функции Me (25; 75%)	5 (1; 7,5)
Функциональный класс	
I	9 (8,2%)
II	50 (45,5%)
III	46 (41,8%)
IV	5 (4,5%)
Длительность противоревматической терапии (годы)	2,7 (1,1; 2,9)
Число детей с увеитом	48 (44%)
Двусторонний увеит	32 (67%)
Односторонний увеит	16 (33%)
Число пораженных глаз	96
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)
СРБ, мг%	9,5 (5; 23)

Адалимумаб представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, пептидная последовательность которых идентична IgG1 человека. Молекула адалимумаба состоит из двух легких цепей с примерной молекулярной массой 24 kDa (кДа, килодальтон), каждая из двух тяжелых цепей массой около 49 kDa. Общая молекулярная масса составляет 148 kDa. Каждая из легких цепей представлена последовательностью из 214 аминокислотных остатков, а каждая тяжелая цепь — последовательностью из 451 аминокислотных остатков.

Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и имеет высокую аффинность к p55 и p75 рецепторам растворимого и связанного с мембранами ФНО α. Адалимумаб может вызывать активацию системы комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α. Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО β), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводится

подкожно один раз в 2 нед, период его полураспада составляет 2 нед [7–10].

Контролируемые клинические исследования показали, что адалимумаб при еженедельном подкожном введении эффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоидным и псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом [11–25], болезнью Крона (26), псориазом (27), а также у детей с ювенильным идиопатическим артритом, в т.ч. и при сопутствующем ему увеите и увеитом [28–40].

В России у детей с ювенильным идиопатическим артритом адалимумаб зарегистрирован с возраста 13 лет. Учитывая данные исследований, необходимость внедрения новых генно-инженерных препаратов для лечения ЮИА с увеитом в практику российских детских ревматологов, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом у детей с тяжелым рефрактерным ювенильным идиопатическим артритом с увеитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 110 пациентов (76 девочек, 34 мальчика) с пауциартрикулярным, полиартрикулярным и энтезитным вариантами ювенильного идиопатического артрита, из них 48 — с увеитом, сопутствующим ЮИА. Средний возраст пациентов 10 (4–17) лет (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения адалимумаба составляла 6 (2; 16) лет. Диагноз ЮИА устанавливался на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [41].

На момент исследования у всех больных был активный суставной синдром (табл. 2). Среднее число суставов с активным артритом составило 5 (2; 8), суставов с ограничением функции — 5 (1; 7,5). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 3 раза, а сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) — в 9 раз (см. табл. 2).

Активный суставной синдром сопровождался ограничением к самообслуживанию у большинства пациентов, включенных в исследование. Ограничение самообслуживания (ФК III) отмечено у 19 (17%), 15 (14%) и 12 (11%) больных с поли-, пауци- и энтезитным артритом, соответственно. У 4 (3,3%) детей с полиартрикулярным ЮИА и 1 (1%) больного с энтезитным артритом наблюдалась полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV) (см. табл. 2).

У 48 (44%) пациентов отмечался сопутствующий увеит, из них у 32 (67%) — двусторонний, у 16 (33%) — односторонний (см. табл. 2).

Предшествующая терапия

До начала лечения адалимумабом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием активного суставного синдрома, а также развитием увеита в дебюте заболевания,

по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 60% (66) детей был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 10 до 20 мг/сут; все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 10–20 мг/кг массы тела на введение; 86 (78%) больным проводились внутрисуставные и парабубарные инъекции глюкокортикоидов (ГК) кратностью от 1 до 10 раз в год; 46 (42%) — терапия циклоспорином; 47 (43%) — антиФНО терапия инфликсимабом и 2 (1,8%) — терапия этанерцептом; 6 (5,6%) — антиВ-клеточная терапия ритуксимабом; 1 (1%) — терапия блокатором ко-стимуляции Т клеток абатацептом. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); 48 (44%) больным проводилась местная терапия увеита каплями, содержащими НПВП и ГК.

Несмотря на проводимое лечение, у всех пациентов заболевание продолжило прогрессировать. На момент включения в исследование у всех больных был активный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая инвалидизация. У 48 детей отмечен непрерывно рецидивирующий увеит.

Показанием для назначения адалимумаба являлась неэффективность метотрексата в дозе 15–25 мг/м² стандартной поверхности тела в нед внутримышечно в течение 3 мес, а также других иммунодепрессантов (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин), прогрессирование суставного синдрома, снижение остроты зрения, непрерывно рецидивирующее течение увеита, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов.

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, включавшее туберкулиновый тест (реакция Манту) и компьютерную томографию грудной клетки. При положительном или сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула ≥ 5 мм) ребенка консультировал фтизиатр, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1; 0,01; 0,001 ТЕ). В случае исключения туберкулезной инфекции при разрешении фтизиатра начинали лечение адалимумабом.

Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

В ходе исследования анализировались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, динамика показателей СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ); также проводилось определение активности увеита согласно критериям M.J. Hogan [42]. Функциональную активность пациентов определяли в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I — пол-

ная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки. Проводилась общая оценка 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, 24, 36 и 52 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКР-педи). 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. Оценивалось также 70 и 90% улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70 и 90% улучшения, как хороший — при 50%, как удовлетворительный — при 30% улучшении.

Основным показателем эффективности терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась на основании отсутствия суставов с активным артритом при нормальном значении СОЭ, при ремиссии увеита, отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Неактивная фаза болезни констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных мес [43].

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

Во всех случаях применение адалимумаба было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

Фоновая терапия и схема введения препарата

Адалимумаб вводился подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на введение на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3).

Доза иммунодепрессантов оставалась стабильной в течение не менее 3 мес.

Анализ эффективности лечения осуществлялся через 4 нед у 110 детей, 12 нед — у 106, 24 нед — у 106, 36 нед — у 105 и через 52 нед — у 104 пациентов.

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 ариф-

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных ЮИА и увеитом на момент включения в исследование

Препарат	Доза (Ме [25; 75])	Число больных n = 110
Метотрексат, мг/м ² /нед	20 (15; 25)	108
Циклоспорин, мг/кг/сут	4 (4; 4)	38
Преднизолон, мг/сут	10 (5; 12)	54
НПВП	–	110
Парабульбарные инъекции ГК	–	48
Местное лечение увеита	–	48

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГК — глюкокортикоиды.

метического значения $\pm$ стандартное отклонение. При сравнении количественных показателей использовали критерии Манна–Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (при парных сравнениях). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика суставного синдрома

К 4 нед лечения адалимумабом число суставов с активным артритом статистически значимо уменьшилось (5 (2; 8); 3 (0; 4) — до и через 4 нед, соответственно; $p < 0,0001$), к 52 нед суставной синдром купировался у всех пациентов (рис. 1). Аналогичная динамика отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых статистически значимо сократилось к 4 нед (5 (1; 7,5); 3 (1; 5) — до и через 4 нед, соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 2), а к 52 нед медиана этого показателя уменьшилась в 9 раз ($p < 0,0001$).

Уменьшение числа суставов с активным артритом и нарушением функции на фоне терапии адалимумабом

положительно сказалось на функциональной активности детей.

Через 24 нед у 47% пациентов движения в суставах полностью восстановились, что соответствовало I функциональному классу. У 38% детей ограничения движений сохранялись, но это никак не влияло на их способность к самообслуживанию (ФК II), самообслуживание страдало лишь у 12% больных (ФК III). Себя самостоятельно не обслуживали 3% пациентов. Улучшение функциональной способности суставов через 4 нед от начала лечения адалимумабом сопровождалось повышением качества жизни детей, о чем свидетельствует уменьшение индекса функциональной недостаточности по опроснику CHAQ с 2,0 (1,3; 2,75) до 1,0 (0,6; 1,4); $p < 0,001$.

Динамика лабораторных показателей

Терапия адалимумабом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания.

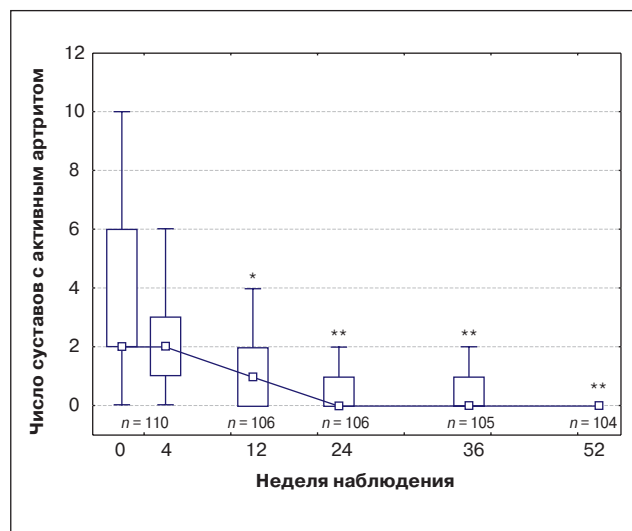
Через 4 нед лечения у пациентов отмечалась тенденция к снижению СОЭ. К 12 нед медиана этого показателя достоверно снизилась и стала соответствовать нормальным значениям (рис. 3).

Сывороточная концентрация СРБ у всех детей статистически значимо снизилась уже через 8 нед и достигла нормальных значений через 12 нед лечения (рис. 4).

Эффективность по педиатрическим критериям АКР

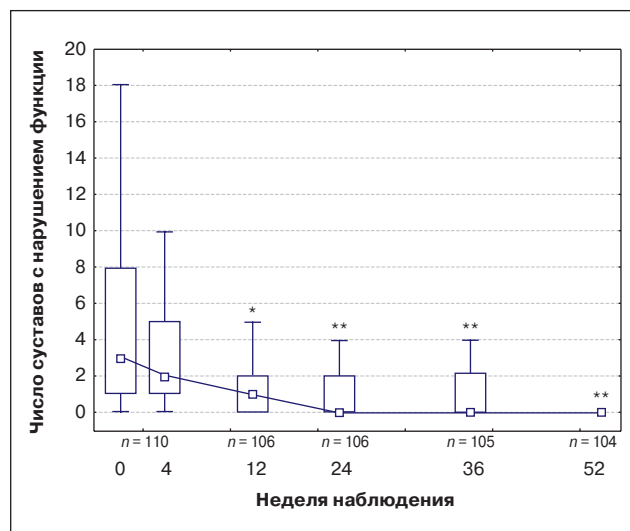
Анализ эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов показал, что через 4 нед 30% улучшение было зарегистрировано у 100% больных, 50% улучшение — у 75% (83), а 70% улучшение — у 56% (62) пациентов. Через 12 нед терапии критериям 30% улучшения соответствовали 100% (104), 50% улучшения — 88% (93), 70% улучшения — 72% (76) детей. Через 24 нед

Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у больных ЮИА, лечившихся адалимумабом



Примечание. Здесь и далее: ** $p < 0,0001$, * $p < 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

Рис. 2. Динамика числа суставов с нарушением функций у больных ЮИА, лечившихся адалимумабом



Я играю
Я буду
играть

Abbott
A Promise for Life

Рис. 3. Динамика СОЭ у больных ЮИА, лечившихся адалимумабом

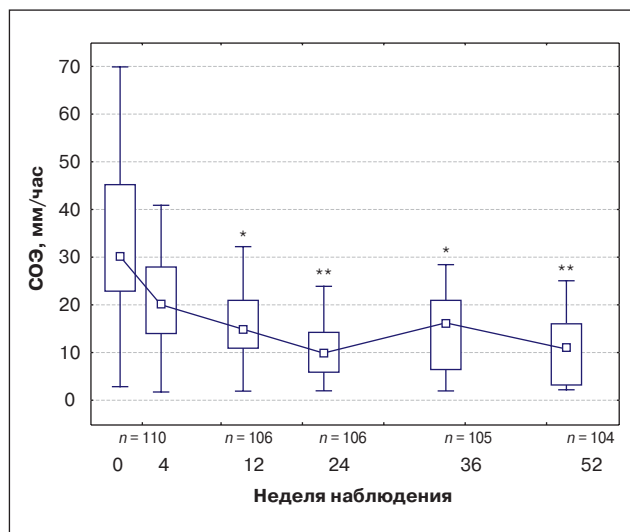
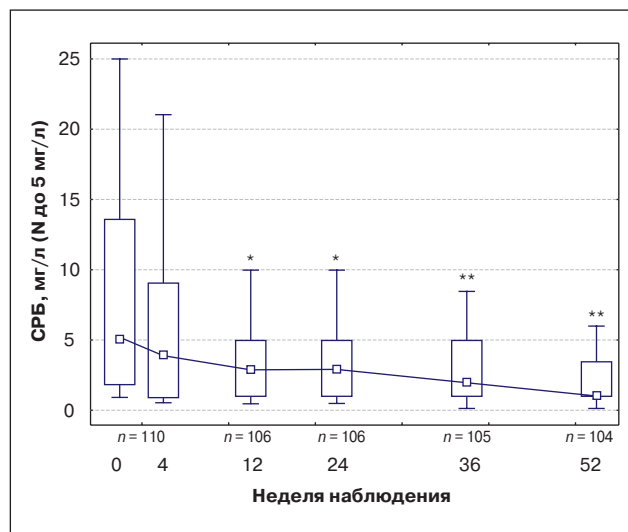


Рис. 4. Динамика сывороточной концентрации СРБ у больных ЮИА, лечившихся адалимумабом



30% улучшение было зарегистрировано у 100% (104) больных, 50% улучшение — у 91% (95), 70% улучшение — у 74% (77) пациентов; у 55% (58) детей зафик-

сирована фаза неактивной болезни. Через 1 год у 85% (88) была констатирована ремиссия ЮИА (рис. 5).

Таблица 4. Клинические проявления увеита у больных ЮИА, включенных в исследование

Показатель	Число пораженных глаз (n = 96)
Конъюнктивальная инъекцированность	85% (89/96)
Отечность радужки	46% (44/96)
Преципитаты на роговице	40% (38/96)
Очаги воспаления в хрусталике	21% (20/96)
Отечность диска зрительного нерва	30% (29/96)

Динамика активности увеита

До назначения адалимумаба у детей с увеитом отмечались конъюнктивальная инъекцированность, отеочность радужки, преципитаты на роговице, очаги воспаления в хрусталике, отеочность диска зрительного нерва (табл. 4). Через 8 нед терапии полностью купировались конъюнктивальная инъекцированность, отеочность радужки и диска зрительного нерва в 55% (53/96) пораженных глаз. Преципитаты на роговице исчезли в 45% (43/96), воспалительные изменения в хрусталике — в 18% (17/96) глаз (рис. 6). Улучшение зрительной активности на фоне терапии было отмечено в 63 из 96 пораженных глаз, острота зрения остава-

Рис. 5. Улучшение по педиатрическим критериям АКР у больных ЮИА, лечившихся адалимумабом

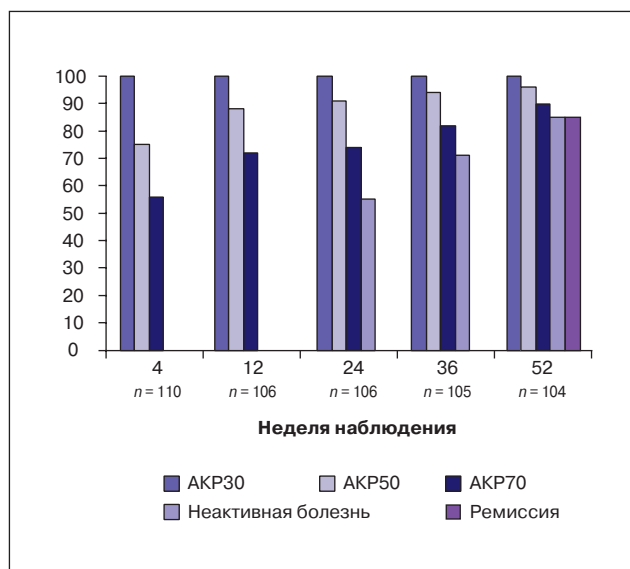
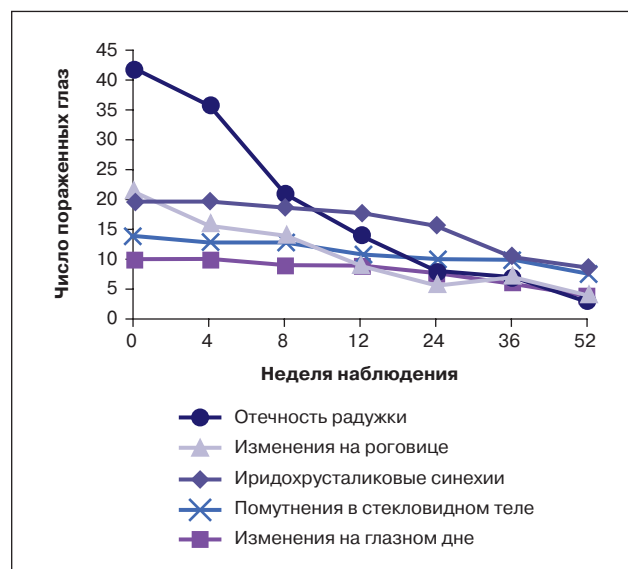


Рис. 6. Динамика показателей активности увеита на фоне лечения адалимумабом (критерии M.J. Hogan); число пораженных глаз — 96



лась без изменений в 33 (34%) глазах. Дексаметазон в каплях отменили 45% (22/48), НПВП в каплях — 49% (24/48) детей, доза дексаметазона в каплях была снижена у 86% (41/48) больных. Обострение увеита сохранялось в 10% (10/96), подострое течение — в 25% (24/96), ремиссия отмечена в 65% (62/96) пораженных глаз. Через 24 нед обострение увеита не было зарегистрировано ни у одного ребенка, подострое течение сохранялось в 22% (21/96), ремиссия зарегистрирована в 78% (75/96) пораженных глаз (рис. 7). На 52 нед ремиссия увеита достигнута в 83% (80/96) глаз.

Нежелательные явления на фоне иммуносупрессивной терапии

Оценка безопасности проводилась по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (оценка жизненно важных показателей — АД, ЧСС), данных ЭКГ.

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инъекцию препарата.

В целом, лечение адалимумабом хорошо переносилось, большинство нежелательных явлений были легкими по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Инъекционные реакции (возникавшие во время введения препарата и в течение 24 часов после введения) включали болезненность в месте инъекции — у 72,1% (75) пациентов и гиперемии в месте инъекции — у 48% (50) больных.

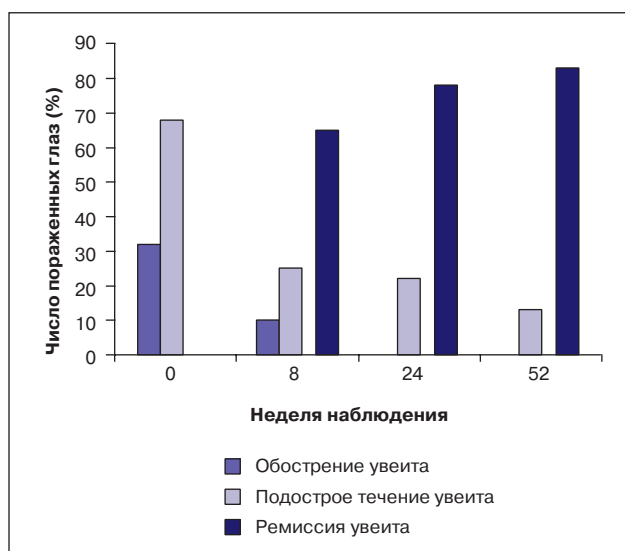
Нежелательные явления со стороны лабораторных показателей также не были зарегистрированы.

В ходе наблюдения клинически значимых изменений в жизненно важных функциях (диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений), изменений показателей ЭКГ не отмечено. Ни у одного из пациентов лечение адалимумабом не было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа.

Таким образом, профиль безопасности адалимумаба у детей, включенных в исследование, был удовлетворительным. Нежелательные явления были представлены местной реакцией кожи в месте инъекции. В ходе применения адалимумаба летальных исходов не было, отмены препарата по причине развития нежелательных явлений также не отмечалось.

Зафиксирован 1 случай прекращения лечения по причине развития нежелательных явлений — подозрение на очаговый туберкулез легких. Больной был направлен на дообследование для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения в специализированном

Рис. 7. Эффективность адалимумаба при ревматоидном увеите (n = 48, число пораженных глаз — 96)



стационаре. Однако диагноз не подтвердился, изменение на компьютерной томографии органов грудной клетки расценено как хроническое очаговое постинфекционное фиброзное изменение ткани легкого, и ребенок продолжил лечение адалимумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов проведенного клинического исследования эффективности и безопасности адалимумаба свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении детей с ЮИА и пациентов с ревматоидным увеитом. Адалимумаб является высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО α. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют считать, что адалимумаб — перспективный препарат для лечения рефрактерных к стандартной терапии увеитов. Можно обоснованно полагать, что его более широкое применение позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и индуцировать развитие клинической ремиссии у значительной части пациентов с ЮИА. Появление биологических агентов в арсенале врача-ревматолога значительно изменило прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, а антиФНО терапия стала перспективным направлением в детской ревматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foeldvari I., Nielsen S., Anton Lopez J. et al. Methotrexate is an effective treatment option for juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Eular*. — 2007; sat0393.
2. Rabinovich C. Treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: challenges and update // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2011; 23: 432–436.

3. Kalinina A. V., Winkel van de el, Rothova A. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2011; 151 (2): 217–222.
4. Alexeyeva E., Bzarova T., Valiyeva S. et al. Efficacy and safety of adalimumab therapy for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated chronic uveitis // *Eular*. — 2011; [fri0171].

5. Schwartzman S., Tseng J., Flynn T. Infliximab for the treatment of resistant uveitis // *Eular*. — 2004; sat0337.
6. Sobrin L., Christen W., Foster C.S. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis // *Ophthalmology*. — 2008; 115 (8): 1416–1421.
7. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. акад. РАМН, проф. А.А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.
8. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996; 14: 397–440.
9. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
10. Aikawa N.E., De Carvalho J.F., Silva C.A. et al Immunogenicity of anti-TNF α agents in autoimmune diseases // *Clinic Rev. Allerg Immunol.* — 2010; 38 (2–3): 82–89.
11. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor 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.
12. 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.
13. 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.* — 2007; doi:10.1136/ard. — 2006 066761.
14. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice // *Rheumatology Advance Access.* — 2007; doi:10.1093/rheumatology/kem091.
15. 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.
16. 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.
17. 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 (Suppl III): 428.
18. 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 Karolinska University Hospital Scand // *J. Rheumatol.* — 2005; 34: 353–358.
19. 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.
20. 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.
21. Wjbrandts 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.* — 2008; 10.1136/ard.2008.091611.
22. 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.
23. 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.
24. Mease P.J. 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; 52 (10): 3279–3289.
25. Heijde D. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54 (7): 2136–2146.
26. Colombel J.F., Schwartz D.A., Sandborn W.J. et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease // *Gut.* — 2009; 58: 940–948.
27. Saurat J.H. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis // *British Journal of Dermatology.* — 2008; 158: 558–566.
28. 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). — Chicago, 2011.
29. Lovell Daniel J. et al. OLE DE 038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. ACR11 // *Arthritis & rheumatism.* — 2011; 63 (10).
30. Breda L., Marianna Del T., Sara De S. et al. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety // *Eur. J. Pediatr.* — 2011; 170: 157–167.
31. Dana M.R., Merayo-Llves J., Schaumberg D.A., Forster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997; 104: 236–244.
32. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current Opin. Ophthalmol.* — 2003; 14: 395–398.
33. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006; 89: 444–448.
34. 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 Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). — Barcelona, 2007.
35. Schett G., Coates L.C., Zoe 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 (Suppl 1): S4.
36. Liza B. Vazquez-cobian M.D., Thomas F. et al. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006; 149: 572–575.
37. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology (Oxford).* — 2008; 47 (3): 339–344.
38. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91 (3): 274–276.
39. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor- α for the treatment of arthritis and uveitis in childhood // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2007; 224 (6): 526–531.
40. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor- α 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.
41. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. — 2010. — 794 p.
42. Hogan M.J., Rimura S.J., Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis: I. Anterior uveitis // *Am. J. Ophthalmol.* — 1959; 47: 155–170.
43. Ruperto N., Gannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004; 3 (11): 2290–2294.