

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Человеческие моноклональные антитела к ФНО α — препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом

Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 18.05.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

140

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Описано успешное применение человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли α — адалимумаба. Со 2 нед лечения у пациентки исчезла утренняя скованность, к 4 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них. К 6 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности болезни: СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка. К 8 нед адалимумаб индуцировал развитие ремиссии двустороннего увеита.

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

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений ювенильного артрита является поражение сосудистого тракта глаза — увеит [2]. Частота развития увеита при ЮРА достигает 20–30% [3].

Увеит при ЮРА может дебютировать за несколько лет до развития суставного синдрома и, как правило, протекает по типу подострого или хронического иридоциклита [4]. Ревматоидный увеит характеризуется вялым, почти бессимптомным течением, что приводит к дистрофии роговицы, формированию иридохрусталиковых спаек, деформации зрачка, развитию помутнения хрусталика — катаракты. Ревматоидный увеит может приводить к значительному снижению

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, N.A. Karagulyan, A.M. Chomachidze, K.B. Isayeva

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

Human monoclonal antibodies to TNF α — agent of choice in treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis with uveitis

The article presents a case report of an early debut and severe clinical course of juvenile rheumatoid arthritis with eyes' lesion. Authors describe successful administration of human monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α — adalimumab. In 2 weeks of treatment the morning joint stiffness was stopped, in 4 weeks exudative alterations in affected joints were vanished, and the range of their motions increased. Results of laboratory tests: ESR and concentration of C-reactive protein in plasma were normalized in 6 weeks. Adalimumab initiated development of remission of bilateral uveitis in 8 weeks.

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



остроты зрения, вплоть до развития полной слепоты. Пациенты с ревматоидным увеитом требуют пристального внимания ревматологов и офтальмологов с целью определения тактики терапии и предупреждения развития серьезных осложнений [4].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в терапии ревматических заболеваний и глазной патологии, лечение ревматоидного увеита остается не до конца решенной задачей. С тех пор, как в 1964 г. D. Gordon впервые применил глюкокортикоиды для лечения воспаления глаз, они широко используются как в виде инстилляций и местных инъекций, так и в качестве системной терапии увеитов. В дальнейшем для лечения воспаления сосудистого тракта глаза стали применять капли, содержащие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), мидриатики короткого действия, препараты для лечения катаракты и улучшения трофики роговицы. С 1980-х годов для лечения рецидивирующих увеитов используют иммунодепрессанты (метотрексат, азатиоприн, циклоспорин А). Лечение этими препаратами позволяет добиться противовоспалительного эффекта и улучшить остроту зрения более чем у половины больных. Однако в ряде случаев местное лечение увеита, а также назначение циклоспорина и глюкокортикоидов для перорального приема не всегда предотвращает поражение органа зрения. В то же время не всегда эффективно лечение ЮРА глюкокортикоидами, метотрексатом и иммунодепрессантами. В этой связи актуальным является внедрение в детскую практику новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита и увеита. Это подтверждает настоящий клинический случай.

Больная Д., возраст 4 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с декабря 2009 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей физиологически. Масса тела при рождении составила 3000 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 3-месячного возраста, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 3-летнего возраста вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции до 1–2 раз в год. Родители девочки практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в июле 2009 г. в возрасте 3 лет 6 мес, когда на фоне полного здоровья родители заметили у нее припухлость коленных суставов, нарушение походки. В поликлинике по месту жительства была исключена хирургическая патология. Ребенку было рекомендовано местно на пораженные суставы применение мазей, содержащих НПВП. Эффекта от лечения не отмечалось, и в августе 2009 г. девочка была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение одной из клиник г. Москвы. Состояние пациентки было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения

в коленных суставах, болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови были выявлены повышение числа лейкоцитов до $14 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 27 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный С-реактивный белок (СРБ ++). С диагнозом «реактивная артропатия неуточненная» девочке была назначена терапия НПВП (диклофенаком), проведены внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. На фоне указанного лечения уменьшилась припухлость пораженных суставов, улучшилась походка. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями продолжить прием НПВП.

Через 3 нед после проведения внутрисуставных инъекций бетаметазона больная стала предъявлять жалобы на утреннюю скованность, появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника, выросли экссудативные изменения в коленных суставах. Девочка повторно госпитализирована в кардиоревматологическое отделение. После проведенного обследования был диагностирован «ювенильный ревматоидный артрит». Пациентке были проведены внутрисуставные введения бетаметазона; назначена терапия гидроксихлорохином, продолжен прием НПВП.

В сентябре 2009 г. у девочки развилось очередное обострение суставного синдрома. Несмотря на внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, полностью купировать суставной синдром не удалось. В октябре 2009 г. у больной был диагностирован ревматоидный увеит. На фоне назначения местной терапии (дексаметазон и диклофенак в каплях) проявления увеита не купировались. Гидроксихлорохин был отменен, назначена терапия сульфасалазином в комбинации с диклофенаком. От проведения повторных введений глюкокортикоидов родители пациентки отказались. В декабре 2009 г. девочка консультирована ревматологом Научного центра здоровья детей РАМН. Для определения тактики дальнейшего лечения была рекомендована госпитализация в ревматологическое отделение центра.

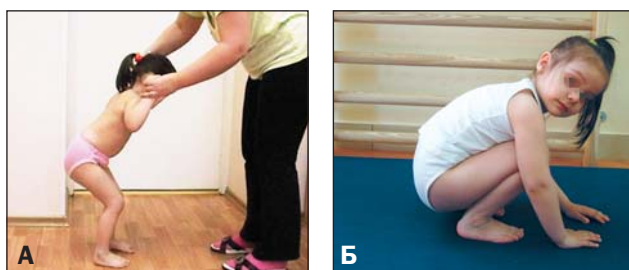
Состояние пациентки при поступлении в клинику было расценено как тяжелое. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 минут. В связи с формированием сгибательных контрактур в коленных суставах и выраженным болевым синдромом девочка не могла самостоятельно ходить. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, коленных, правого голеностопного суставов, межфаланговых суставов пальцев кистей и стоп (рис. 1А, 2А, 3А, 4А). Движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ; в иммунологическом анализе крови обращало на себя внимание повышение сывороточной концентрации СРБ (см. табл.). По данным компьютерной томографии коленных суставов были выявлены околосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Больная была консультирована офтальмологом, диагностировано обострение двустороннего ревматоидного увеита



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



Рис. 2. Функциональная активность коленных суставов до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



та: отмечались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз в виде конъюнктивальной инъектированности, смешанной инъекции, светобоязни; при биомикроскопии под щелевой лампой выявлены множественные преципитаты на роговице (рис. 5А), острота зрения правого глаза составила 0,6, левого — 0,7 Vis. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов инструментально-лабораторных методов исследования девочке был установлен диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит с поражением глаз».

В связи с кратковременным и недостаточным клиническим эффектом от внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, от продолжения гормональной терапии было решено воздержаться. Пациентке также была отменена терапия сульфасалазином. При определении дальнейшей тактики ведения больной Д. рассматривались различные терапевтические стратегии.

Согласно существующим клиническим рекомендациям [5], препаратом первой линии для лечения больных ЮРА является метотрексат. В случае неэффективности местной терапии ревматоидного увеита рекомендовано назначение циклоспорина А. Таким образом, с одной стороны, больной Д. было показано назначение комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином в течение минимум трех месяцев. С другой стороны, неуклонное прогрессирование сустав-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии адалимумабом у больной Д.

Показатели	Декабрь 2009 г.	Январь 2010 г.	Февраль 2010 г.	Март 2010 г.	Апрель 2010 г.
	до назначения адалимумуба	через 2 нед	через 6 нед	через 10 нед	через 14 нед
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом, абс.	13	4	0	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	13	4	0	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	8	5	3	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,7	1,1	0,8	0,6	0,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,34	4,77	4,42	4,52	4,66
Гемоглобин, г/л	106	125	116	124	128
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,9	8,6	7,8	6,5	7,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	538	297	256	304	276
СОЭ, мм/ч	49	17	3	7	6
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	36	7,6	1	1	1

Примечание.
ВАШ — визуальная аналоговая шкала.



ного синдрома (быстрая трансформация олигоартрита в тяжелый полиартрит с формированием сгибательных контрактур), острое течение двустороннего увеита с риском снижения остроты зрения вплоть до полной слепоты, а также высокие лабораторные показатели активности заболевания, определяли необходимость более активной терапевтической тактики.

Быстрый терапевтический эффект, по данным мировой литературы [6–8], а также по нашим данным [9, 10], достигается при применении ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . На тот период времени в нашем арсенале имелись 2 препарата: химерные и человеческие моноклональные антитела к ФНО α . Проанализировав ситуацию, приняв во внимание сочетанное поражение суставов и глаз, мировой и собственный опыт лечения данной патологии, было принято решение о назначении человеческих антител к ФНО α — адалимумаба (Хумира, «ЭББОТ»).

Адалимумаб является генно-инженерным моноклональным антителом к ключевому провоспалительному цитокину — ФНО α . Адалимумаб состоит из белка полностью идентичного человеческому. Препарат блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В настоящее время адалимумаб зарегистрирован в США и странах Европы для лечения больных ЮРА. Эффективность и безопасность препарата адалимумаб прошли экспертизу в Институте доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора от 27 апреля 2010 г. (№ 61771). По результатам экспертизы рекомендовано разрешить применение адалимумаба у больных ЮРА с возраста 13 лет.

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний на основании данных, полученных в результате рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых испытаний. Опыт применения адалимумаба при ювенильном артрите насчитывает более 5 лет. В 2004 г. было начато многоцентровое открытое исследование эффективности адалимумаба у 177 больных ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 4 до 17 лет. Все дети были с полиартикулярным вариантом заболевания. Критериями включения больных в данное исследование была неэффективность терапии метотрексатом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Через 16 нед от начала лечения адалимумабом 30% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию препаратом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных, включенных в исследование [11].

Позже тем же коллективом авторов были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность лечения адалимумабом у больных ювенильным идиопатическим артритом [12]. В данное исследование вошли пациенты, участвовавшие в открытом испытании, у которых было достигнуто 30%

Рис. 3. Функциональная способность височно-нижнечелюстных суставов до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)

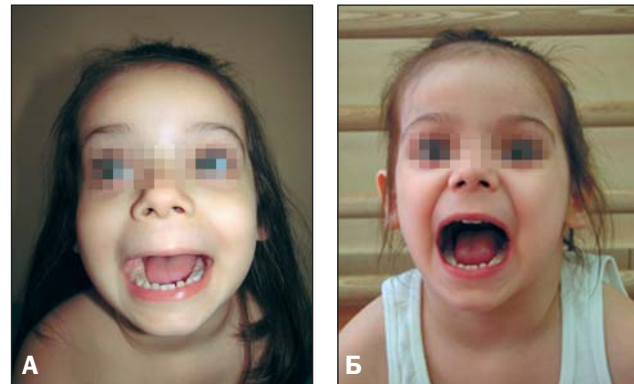


Рис. 4. Функциональная способность кистей до (А) и через 8 нед лечения адалимумабом (Б)

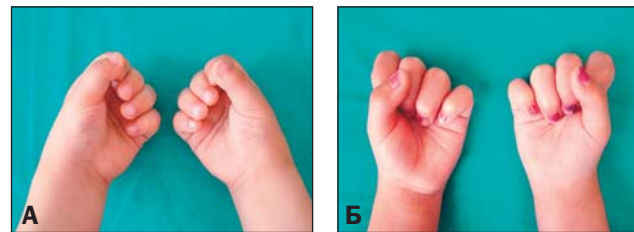
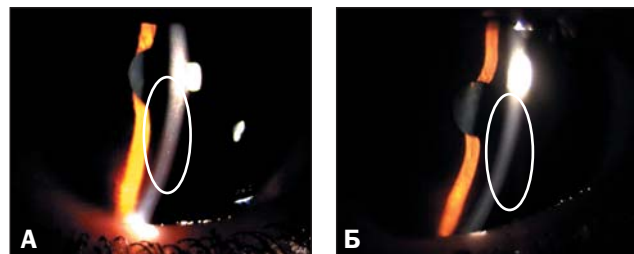


Рис. 5. Множественные преципитаты радужной оболочки правого глаза до начала лечения (А) и их исчезновение через 8 нед лечения адалимумабом (Б)



улучшение по педиатрическим критериям АКР. Во время двойной слепой фазы исследования больные были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали терапию адалимумабом, а больные второй группы — плацебо. Результаты исследования показали, что к концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования ответы по педиатрическим критериям АКР были следующими: у 83% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 74% — 50% улучшение и у 52% — 70% улучшение. У пациентов, лечившихся адалимумабом, соответствие педиатрическим критериям АКР 30/50/70 на 48 нед (окончание двойной слепой фазы) было статистически значимо выше. Было показано, что независимо от сопутствующей терапии метотрексатом применение адалимумаба давало быстрое



и существенное улучшение состояния у детей с активным ювенильным артритом.

В июне 2006 г. были представлены результаты пилотного исследования эффективности адалимумаба у 21 пациента с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом [13]. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 13,5 лет. Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 лет, в среднем — 10,1 года. Заслуживает внимания тот факт, что 95% больных до начала терапии адалимумабом лечились другими блокаторами ФНО. На момент включения в исследование у одной трети пациентов наблюдалось обострение только увеита, у одной трети — только артрита, и у одной трети — увеита и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес. Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита выросла. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения ювенильного артрита и увеита.

В том же году были опубликованы результаты 1,5-летнего применения адалимумаба при увеитах различной этиологии [14]. В исследование вошло 14 детей, из них — 11 девочек и 3 мальчика, средний возраст составил 11,5 лет (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. Более чем у половины больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию увеита. Эффективность лечения адалимумабом оценивалась по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Результаты исследования показали, что у 81% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полную ремиссию увеита. Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 (7 пациентов) из 26 глаз,

острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная функция ухудшилась. У 11 из 14 детей (79%) удалось уменьшить дозу топических стероидов. Полностью отказались от местной терапии 4 из 14 больных (29%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены двум из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена.

В дальнейшем в ряде исследований была также показана высокая эффективность адалимумаба у детей с ювенильным артритом и увеитом, рефрактерным к стандартной противоревматической терапии [15, 16].

Российский опыт применения адалимумаба в детской ревматологической практике наряду с клиническими примерами [17–19] представлен исследованием эффективности и безопасности препарата в терапии 16 пациентов с различными вариантами ювенильного артрита, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии и инфликсимабу [20]. Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям АКР показала, что через 4 нед терапии 70% улучшение было зарегистрировано у 4 из 16, а 50% улучшение — у 9 из 16 больных. После 12 нед терапии критериям 70% улучшения соответствовали уже 8 из 16 больных. У 6 из 7 пациентов, получавших терапию адалимумабом в течение 24 нед, отмечалась лекарственная ремиссия болезни. Лечение адалимумабом также обеспечило снижение активности увеита, улучшение зрительной функции, уменьшение частоты применения топических стероидов у большинства больных, включенных в исследование.

Адалимумаб больной Д. был назначен в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Ученый совет разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ЮРА в ревматологическом отделении центра. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба больной была проведена компьютерная томография органов грудной клетки: по данным исследования, очаговых и инфильтративных изменений в легких выявлено не было. После исключения туберкулеза была начата анти-ФНО терапия.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первого введения препарата девочка стала более активной, через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность (см. табл.), к 4 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них (рис. 1Б, 2Б, 3Б, 4Б); через 6 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.); через 8 нед при контрольном офтальмологическом исследовании была установлена ремиссия двустороннего увеита: исчезла конъюнктивальная инъектированность и светобоязнь, преципитаты на роговице не определялись (рис. 5Б). Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние (рис. 6).

Рис. 6. На фоне терапии адалимумабом значительно улучшился эмоциональный фон и качество жизни больной Д.





Девочка продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю в поликлинических условиях по месту жительства. Полностью отменена местная терапия топическими стероидами и НПВП. В настоящее время проведено 8 введений адалимумаба в дозе 40 мг. Единственным нежелательным явлением терапии является жжение в месте инъекции в течение нескольких минут после введения препарата. На фоне лечения адалимумабом состояние ребенка может быть расценено как неактивная болезнь.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение ювенильного ревматоидного артрита с пора-

жением глаз, характеризующееся полиартикулярным поражением суставов, развитием двустороннего увеита, быстрой инвалидизацией и низким качеством жизни. Назначение биологического агента — адалимумаба индуцировало у ребенка полное восстановление функции во всех группах суставов, снижение лабораторных показателей активности болезни, ремиссию увеита и повышение качества жизни в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным и еще раз подтверждают высокую эффективность адалимумаба для лечения ЮРА и такого тяжелого, часто некурабельного проявления болезни как увеит, приводящего ребенка к слепоте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
2. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // British J. Ophthalmology. — 2006; 89: 444–8.
3. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // Current Opin. Ophthalmol. — 2003; 14: 395–8.
4. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. — М.: ООО Триада, 2004. — 100 с.
5. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 432 с.
6. 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: 245–7.
7. Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // Ital. J. Pediatr. — 2004; 30: 165–168.
8. 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.
9. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (4): 42–50.
10. Alexeeva E.I., Lomakina O., Denisova R. et al. Safety and efficacy of adalimumab therapy for refractory juvenile idiopathic arthritis — associated chronic uveitis / Abstract in the 4rd Europaediatrics Congress — Moscow, Russia — 3–6 July 2009: 365 [R325].
11. Daniel J.L., Nicola R., Steven G. et al. Preliminary Data from the Study of Adalimumab in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Abstract presented at Pediatric American College of Rheumatology 2004; Presentation Number: 1096.
12. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2008; 359 (8): 810–20.
13. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. — 2008; 47: 339–344.
14. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J.A. Adalimumab therapy for childhood uveitis // J. Pediatr. — 2006; 149: 572–575.
15. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br. J. Ophthalmol. — 2007; 91 (3): 319–24.
16. Diaz-Llopis M., Garcia-Delpech S., Salom D. et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study // J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2008; 24 (3): 351–61.
17. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (5): 115–120.
18. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больного юношеским анкилозирующим спондилитом с поражением глаз // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (1): 135–141.
19. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Опыт применения человеческих моноклональных антител к ФНО α у больной ювенильным ревматоидным артритом с увеитом // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (6): 151–157.
20. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии — 2009; 8 (3): 88–94.