

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

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения моноклональных антител к TNF α — адалимумаба — у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом

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: 02.07.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

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

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, лечение.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 149–153)

Ювенильный идиопатический артрит — тяжелое инвалидизирующее заболевание, характеризующееся деструктивным поражением суставов.

Применение метотрексата (в дозе 15 мг/м² поверхности тела) обеспечивает контроль над заболеванием у многих пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [1]. Тем не менее, у некоторых пациентов стандартная антиревматическая терапия не позволяет добиться стабильной ремиссии [2–5]. В случае рефрактерности к метотрексату в ревматологической практике применяются генно-инженерные биологические пре-

параты [6]. Но в ряде случаев они бывают неэффективны. Также может развиваться вторичная резистентность к препарату после первичного хорошего эффекта. Особенно часто это происходит при применении химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α — инфликсимаба. По данным А.Е. Van der Bijl и соавт., у 50% взрослых больных ревматоидным артритом развивается вторичная неэффективность химерных моноклональных антител [7]. Недостаточная эффективность метотрексата, первичная и вторичная резистентность к биологическим

E.I. Alexeeva^{1, 2}, K.B. Isaeva¹, R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, S.I. Valiyeva¹, T.M. Bzarova¹, E.V. Mitenko¹,
A.M. Chomakhidze¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of Applying Monoclonal Antibodies to TNF α — Adalimumab — in a Child with Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes a successful application of a human monoclonal antibodies preparation to the tumor necrosis factor (TNF) α — adalimumab — in the setting of a severe course of juvenile idiopathic arthritis characterized by inefficiency of the standard antirheumatic therapy and secondary resistance to chimeric antibodies to TNF α . Adalimumab treatment secured overcoming of the secondary infliximab inefficiency, rapid disease activity decrease, peripheral joints' function recovery and the patient's functional activity increase in a short space of time. The drug averted the patient's steadily progressing incapacitation and induced the clinical-laboratory disease remission development.

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

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 149–153)

препаратам приводит к прогрессированию заболевания. В связи с этим становится актуальным решение вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), в том числе и на второй ингибитор TNF α , в частности адалимумаб [8, 9].

Адалимумаб представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела IgG1, состоящие из 1330 аминокислот. Препарат получают на основе технологии рекомбинантной ДНК. Он связывается с p55 и p75 рецепторами растворимого и мембран-ассоциированного TNF α . Адалимумаб может активировать систему комплемента, что приводит к лизису клеток с поверхностно расположенным TNF α . Препарат не способен связываться или ингибировать лимфотоксин (TNF β); он влияет на уровень молекул адгезии, которые могут участвовать в миграции лейкоцитов (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводят подкожно один раз в 2 нед; период полувыведения препарата равен 2 нед [10–13].

Результаты контролируемых клинических и открытых исследований демонстрируют, что подкожное введение адалимумаба эффективно и безопасно как при ревматоидном и псориатическом артрите у взрослых пациентов, так и при ювенильном идиопатическом артрите у детей [14–25]. Соответственно, в случае первичной или вторичной неэффективности других ГИБП переключение на адалимумаб может быть перспективным. Это наглядно иллюстрирует представленный клинический случай.

Больная П., возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2009 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные, самопроизвольные. Масса при рождении составила 2700 г, длина тела 49 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее физическое и психомоторное развитие девочки соответствовало возрасту. До возраста 1,5 лет вакцинация проводилась согласно Национальному календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции с частотой 1–2 раза в год; детскими инфекциями не болела. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка заболела в апреле 2009 г. (в возрасте 1 года 8 мес). После перенесенной острой респираторной инфекции развился артрит левого коленного сустава. Отмечались отек, гиперемия, гипертермия в области сустава, выраженная болезненность — ребенок не опирался на ногу. В течение нескольких дней присоединилось поражение правого голеностопного сустава. В клиническом анализе крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч. Девочка была госпитализирована в детское отделение районной больницы с диагнозом «Ювенильный олигоартрит», где получала нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты без эффекта. В связи с этим в июне 2009 г. ребенок был госпитализирован в ДГКБ № 9 г. Москвы. При поступлении в стационар отмечались жалобы на боль в коленных и правом голеностопном суставах, утренняя скованность длительностью до 3 ч, экссудативные изменения в коленных и правом голеностопном суставах, выраженная болезненность и ограничение движения в них. В клиническом анализе крови выявлено повышение СОЭ до 62 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — резко положительный С-реактивный белок (++++). В ходе проведенного обследования у пациентки было исключено течение инфекционного и онкогемато-

логического процесса. Установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, олигоартикулярный вариант». Назначено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), гидроксихлорохином; проводилось локальное введение глюкокортикоидов в коленные суставы. На фоне терапии сохранялась утренняя скованность, субфебрилитет, островоспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах, развился отек в межфаланговом суставе 2-го пальца правой стопы; девочка не вставала на ноги; сохранялся высокий уровень лабораторных показателей активности болезни. Ребенку был отменен гидроксихлорохин и назначен метотрексат в дозе 5 мг/м² поверхности тела, проведено повторное введение глюкокортикоидов в коленные суставы с коротким положительным эффектом. Для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в августе 2009 г. (через 4 мес от начала болезни). При поступлении в ревматологическое отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались экссудативные изменения в коленных, правом голеностопном суставах, межфаланговом суставе 2-го пальца правой стопы, движения в них ограничены и резко болезненные, девочка не вставала на ноги из-за выраженной боли, продолжительность утренней скованности составляла 4 ч, наблюдались симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, «тени» под глазами); пациентка была эмоционально подавлена. В клиническом анализе крови отмечено повышение СОЭ до 35 мм/ч. По данным рентгенологического исследования пораженных суставов были выявлены единичные эрозии костной ткани. На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований диагноз «Ювенильный идиопатический артрит» не вызывал сомнений. С целью снижения активности болезни и предотвращения прогрессирования деструктивных изменений в суставах было принято решение о повышении дозы метотрексата до 15 мг/м² поверхности тела в нед. Метотрексат в указанной дозе девочка получала в течение 3 мес, однако на фоне терапии положительной динамики отмечено не было. Учитывая агрессивное, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, неэффективность метотрексата в стандартной дозе в течение 3 мес, пациентке начата терапия химерными моноклональными антителами к TNF α — инфликсимабом в октябре 2009 г. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, а также локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка заполнили информированное согласие на применение инфликсимаба. С целью исключения туберкулеза перед началом терапии инфликсимабом больные были проведены реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки. По данным компьютерной томографии, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено, реакция Манту отрицательная. После исключения специфического процесса начата терапия инфликсимабом, при этом терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе (15 мг/м² поверхности тела в нед).

На фоне лечения инфликсимабом состояние девочки улучшилось: уже после первой инфузии препарата значительно уменьшилась припухлость пораженных суставов, вырос объем движений в них, уменьшились болевой синдром и длительность утренней скованности. К 6-й нед терапии снизились, а к 10-й нед нормализовались лабораторные показатели активности болезни. К 6-й нед полностью исчезли воспалительные изменения в коленных суставах, однако сохранялись ограничение сгибания

и боль при крайних движениях. Полностью восстановился объем движений в пораженных суставах к 10-й нед терапии инфликсимабом (табл. 1).

Пациентке П. были проведены 11 введений инфликсимаба без нежелательных явлений. В июне 2011 г. после травмы отмечено появление островоспалительных изменений в коленных суставах. После очередного 12-го введения инфликсимаба состояние девочки улучшилось, однако через 3 нед после инфузии препарата вновь появились отек, боль, ограничение подвижности в коленных суставах, субфебрилитет, утренняя скованность длительностью 3 ч; повысились лабораторные показатели активности болезни (см. табл. 1). Все свидетельствовало о развитии вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к TNF α и послужило основанием для отмены инфликсимаба.

В августе 2011 г. пациентка вновь госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. Состояние девочки расценивалось как тяжелое. Ребенок был истощен, обращал внимание дефицит массы тела, выраженная амиотрофия бедер и голени. Отмечалась длительная (в течение 5 ч) утренняя скованность, ежедневные подъемы температура тела до субфебрильных цифр, слабость, артралгии. Пациентку беспокоили выраженные боли в суставах, девочка самостоятельно не могла встать с постели, не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. Суставной синдром носил олигоартикулярный характер с поражением коленных, правого голеностопного суставов и межфалангового сустава 2-го пальца правой стопы, в которых отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения с резким ограничением их функций. В коленных суставах сформировались сгибательные контрактуры. При обследовании в анализе крови: СОЭ повышена до 62 мм/ч, СРБ — до 166 мг/л (табл. 2). При проведении рентгенографии суставов выявлены деструктивные изменения, соответствующие 2-й рентгенологической стадии болезни.

Анализ истории болезни пациентки П. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включавшей глюкокортикоиды для внутрисуставного введения, НПВП, метотрексат, а также развитие вторичной резистентности к блокатору TNF α — инфликсимабу. В то же время тяжелое состояние ребенка требовало активной терапевтической тактики. Вторичная неэффективность к химерным моноклональным антителам к TNF α развивается в связи с появлением нейтрализующих антител к мышиному фрагменту молекулы [8]. Учитывая первый ответ пациентки на ингибитор TNF α и наш предыдущий опыт переключения с одного блокатора TNF α на другой [9], было принято решение о назначении второго ингибитора TNF α — препарата адалимумаб (Хумира), к которому нейтрализующие антитела синтезируются значительно меньше в связи с тем, что это полностью человеческое антитело [25, 26].

Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ключевому провоспалительному цитокину ревматических заболеваний — TNF α ; оно полностью состоит из человеческого белка. Препарат блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами TNF α . К 2011 г. адалимумаб был зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ювенильного ревматоидного артрита с возраста 4 лет, в Российской Федерации препарат был зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 13 лет, а с марта 2012 г. — у детей с 4 лет.

Адалимумаб больной П. был назначен в традиционной дозе — 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами Научного центра здоровья детей РАМН. Ученый совет НЦЗД разрешил применение препарата адалимумаб у детей с ювенильным артритом в ревматологическом отделении НЦЗД. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. С целью исключения туберкулеза перед назначением адалимумаба ребенку повтор-

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии инфликсимабом у больной П.

Показатель	Октябрь 2009 г.	Декабрь 2009 г.	Январь 2010 г.	Май 2011 г.
	До назначения инфликсимаба	Через 6 нед терапии инфликсимабом	Через 10 нед терапии инфликсимабом	Через 78 нед терапии инфликсимабом
Длительность утренней скованности, мин	240	20	0	60
Число суставов с активным артритом	4	2	0	3
Число суставов с ограничением функции	4	2	0	3
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	8	5	0	5
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,2	1,25	0	1,75
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,79	4,94	4,96	4,23
Гемоглобин, г/л	115	121	132	110
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,08	9,94	8,23	8,56
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	439	355	349	390
СОЭ, мм/ч	50	18	2	31
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	66	0,78	1	19

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, опросник для оценки качества жизни детей, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии адалимумабом у больной П.

Показатель	Август 2011 г.	Сентябрь 2011 г.	Ноябрь 2011 г.	Июль 2013 г.
	До назначения адалимумаба	Через 2 нед терапии адалимумабом	Через 10 нед терапии адалимумабом	Через 2 года терапии адалимумабом
Длительность утренней скованности, мин	300	60	5	0
Число суставов с активным артритом	4	4	0	0
Число суставов с ограничением функции	4	3	2	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	9	5	2	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,5	1,75	0,75	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,06	4,43	4,55	4,67
Гемоглобин, г/л	103	110	114	130
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,16	8,48	8,64	7,87
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	529	394	366	285
СОЭ, мм/ч	62	51	15	2
СРБ, мг/л (норма < 5 мг/л)	166	105	9	0,1

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire, опросник для оценки качества жизни детей, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Рис. 1. А — общий вид больной до начала терапии адалимумабом; Б — общий вид больной на фоне терапии адалимумабом



Рис. 2. А — воспалительные изменения в коленных суставах до начала терапии адалимумабом; Б — воспалительные изменения в коленных суставах на фоне терапии адалимумабом



но была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и реакция Манту. Данных за специфический процесс получено не было.

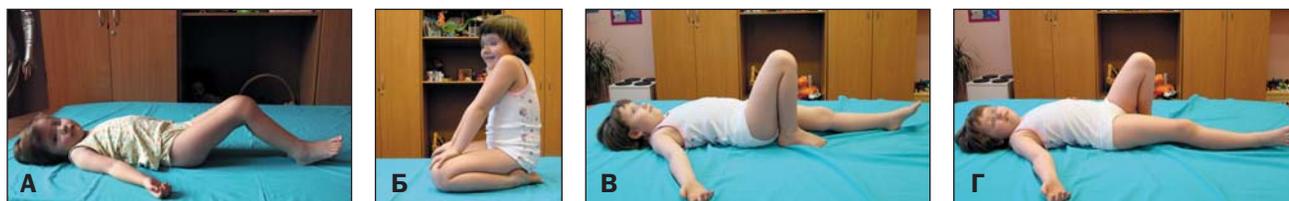
Анализ темпов развития терапевтического эффекта адалимумаба показал, что уже после первой инъекции препарата девочка стала более активной, купировалась лихорадка; через 10 нед лечения исчезла утренняя скованность и артралгии (см. табл. 2); к 10-й нед значительно уменьшились экссудативные изменения в пораженных суставах, вырос объем движений в них (рис. 1–3); через 10 нед нормализовались лабораторные показатели активности болезни, зарегистрировано состояние неактивной болезни. Лечение адалимумабом также оказало позитивное влияние на функциональную активность пациентки, улучшило физическое и эмоциональное состояние. Оценка функционального статуса девочки на фоне лечения адалимумабом приблизилось к показателю практически здоровых сверстников (см. табл. 2).

Девочка продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед в поликлинических условиях по месту жительства. К настоящему времени длительность терапии составляет 2 года. Нежелательных явлений терапии адалимумабом не зарегистрировано. Ребенку полностью отменены НПВП. На фоне лечения адалимумабом у девочки развилась клинико-лабораторная ремиссия болезни, по данным рентгенографии коленных суставов деструктивные изменения не прогрессируют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое, быстро прогрессирующее течение ювенильного идиопатического артрита, характеризующееся поражением суставов, быстрой инвалидизацией ребенка, развитием вторичной резистентности к химерным моноклональным антителам к TNF α . Терапия адалимумабом позволила преодолеть резистентность к химерным антителам, обеспечила полное восстановление функции во всех пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности болезни, ремиссию

Рис. 3. А — функциональная способность коленных суставов до начала терапии адалимумабом; Б–Г — функциональная способность коленных суставов на фоне терапии адалимумабом



болезни и восстановление функциональной активности. Необходимо отметить отсутствие нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбор препарата был правильным,

и еще раз подтверждают высокую эффективность адалимумаба для лечения юношеского идиопатического артрита, торпидного к традиционной противоревматической терапии и резистентного к химерным антителам к TNF α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Furst D. E., Schiff M. H., Fleischmann R. M., Strand V., Birbara C. A., Compagnone D. 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., Moreland L. W., Weisman M. H., Birbara C. A. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 2003,48855]. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35–45.
3. Keystone E. C., Kavanaugh A. F., Sharp J. T., Tannenbaum H., Hua Y., Teoh L. S. 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., Sany J., Russell A. S., van Riel P. L. 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., Ritchie C. T., Ruderman E. M., Steinfeld S. D., Choy E. H. et al. For the ADEPT Study Group 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: 3279–3289.
6. Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И., Денисова Р. В., Бзарова Т. М., Лисицын А. О., Гудкова Е. Ю., Чомахидзе А. М., Исаева К. Б., Григорьева А. А., Ломакина О. Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (4): 42–50.
7. Van der Bijl A. E., Breedveld F. C. et al. Adalimumab (Humira) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 (Suppl. III): 428.
8. Алексеева Е. И., Григорьева А. А., Денисова Р. В. Причины развития резистентности к ингибиторам ФНО α и пути ее преодоления. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (6): 42–47.
9. Алексеева Е. И., Лисицын А. О., Карагуляна Н. А. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильных артритов. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8 (3): 88–94.
10. 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.
11. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996; 14: 397–440.
12. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol.* 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
13. 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.
14. 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 Jul; 58 (7): 1981–91.
15. Wijnbrandts 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 as 10.1136/ard.2008.091611.
16. 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 Feb; 35 (2): 206–15.
17. 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.
18. Lovell D., Ruperto N., Reiff A., Jung Lawrence K., Higgins G., Kone-Paut I., Jones Olcay Y., McIlraith Melissa J., Andhivarothai N., Kupper H., Giannini Edward H., Peterson T., Martini A. 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. 2011. Abstract MIS (7190791).
19. Schett G., Coates L. C., Zee R. Ash, Finzel S., Conaghan P. G. 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.
20. Vazquez-Cobian L. B., Flynn T., Lehman T. J. A. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr.* 2006; 149: 572–575.
21. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Mar; 47 (3): 339–44. Epub 2008 Jan 31.
22. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar; 91 (3): 274–6.
23. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumor necrosis factor- α for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007 Jun; 224 (6): 526–31.
24. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Денисова Р. В., Бзарова Т. М. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО α в терапии ювенильных артритов. *Вопросы современной педиатрии.* 2008; 7 (5): 51–56.
25. Алексеева Е. И., Митенко Е. В., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Слепцова Т. В., Чомахидзе А. М. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11: 82–90.
26. Намазова-Баранова Л. С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 15–24.