

Т.В. Павхун, И.К. Шишкина, И.В. Пищулина, М.Х. Юсупова, Л.В. Горшкова

Ульяновская областная детская клиническая больница им. общественного и политического деятеля Ю.Ф. Горячева, Ульяновск, Российская Федерация

Эффективность применения ингибитора ФНО α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Павхун Татьяна Викторовна, заведующая кардиологическим отделением Ульяновской ОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева

Адрес: 432011, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42, тел.: +7 (8422) 44-08-59, e-mail: pawhun@uandex.ru

Статья поступила: 20.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлен клинический случай успешного применения моноклональных антител к ФНО α — адалимумаба — в качестве препарата выбора для лечения непрерывно рецидивирующего хронического двустороннего увеита, осложненного катарактой, возникшего в дебюте ювенильного идиопатического артрита задолго до суставного синдрома в отсутствие гуморальной активности у ребенка, заболевшего в возрасте 12 лет. Терапия адалимумабом индуцировала ремиссию увеита по истечении 12 нед от ее инициализации.

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

(Для цитирования: Павхун Т.В., Шишкина И.К., Пищулина И.В., Юсупова М.Х., Горшкова Л.В. Эффективность применения ингибитора ФНО α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 54–58. doi: 10.15690/pf.v13i1.1516)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет.

ЮИА характеризуется преимущественным деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1].

В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего развития ЮИА лежат взаимосвязанные иммуннопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые выражаются определенной клинической

картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациентов [2].

ЮИА — одна из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Заболеваемость ЮИА составляет от 16 до 20 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах равна 0,05–0,6%. Распространенность ЮИА у детей в возрасте до 18 лет на территории Российской Федерации составляет 62,3 на 100 тыс. детей, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. Весьма неблагоприятная ситуация по ЮИА наблюдается среди подростков: распространенность составляет

T.V. Pavkhun, I.K. Shishkina, I.V. Pishchulina, M.K. Yusupova, L.V. Gorshkova

Y.F. Goryachev Ulyanovsk Regional Pediatric Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russian Federation

Efficacy of Use of TNF α Inhibitor Adalimumab in a Female Patient with Chronic Uveitis in the Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a clinical case of successful use of adalimumab (monoclonal antibodies to TNF α) as a drug of choice for treating continuously recurrent chronic bilateral uveitis complicated with a cataract that developed in the onset of juvenile idiopathic arthritis long before articular syndrome in the absence of humoral activity in a child who developed the disease at the age of 12 years. Adalimumab therapy launch induced uveitis remission 12 weeks after initiation.

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

(For citation: Pavkhun T.V., Shishkina I.K., Pishchulina I.V., Yusupova M.K., Gorshkova L.V. Efficacy of Use of TNF α Inhibitor Adalimumab in a Female Patient with Chronic Uveitis in the Onset of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 54–58. doi: 10.15690/pf.v13i1.1516)

116,4 на 100 тыс. (для сравнения — у детей до 14 лет она равна 45,8 на 100 тыс.), а первичная заболеваемость — 28,3 на 100 тыс. (для сравнения — у детей до 14 лет она равна 12,6 на 100 тыс.) [3].

Предшествовать появлению суставного синдрома при ювенильном артрите в некоторых случаях может развитие патологии глаз, в т. ч. увеит [3], который развивается у 12–24% детей с ЮИА [4].

Наиболее часто поражение глаз встречается у девочек с олигоартикулярным ЮИА. Увеит, самое тяжелое экстраартикулярное проявление ЮИА, которое может носить как острое, так и подострое хроническое течение. Наиболее частой формой острого увеита является иридоциклит с яркими клиническими признаками — инъекцией склер и конъюнктивы, светобоязнью, слезотечением и болью в глазном яблоке. Однако, достаточно часто увеит при ЮИА имеет вялотекущее хроническое течение, и пациенты обращаются к офтальмологу уже при снижении остроты зрения. При офтальмоскопии обнаруживают дистрофию роговицы, ангиогенез в радужке, сформированные спайки, приводящие к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Развивается помутнение хрусталика — катаракта.

Актуальность своевременной патогенетической терапии увеита, ассоциированного с ЮИА, состоит в том, что без адекватного лечения острота зрения в конечном итоге снижается вплоть до полной слепоты с возможным развитием глаукомы.

Снижение остроты зрения вследствие развития осложнений увеита, приводящее к инвалидизации детей, может достигать 12% [5], поэтому лечение воспаления при ЮИА должно быть достаточно агрессивным и начинаться сразу после установления диагноза. Зачастую локальная терапия, осуществляемая офтальмологами, обладает недостаточной эффективностью, в связи с чем пациентам требуется назначение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 2002 г.р., впервые обратилась в областную детскую клиническую больницу (Ульяновск) 30.06.2014 г. для верификации диагноза и лечения.

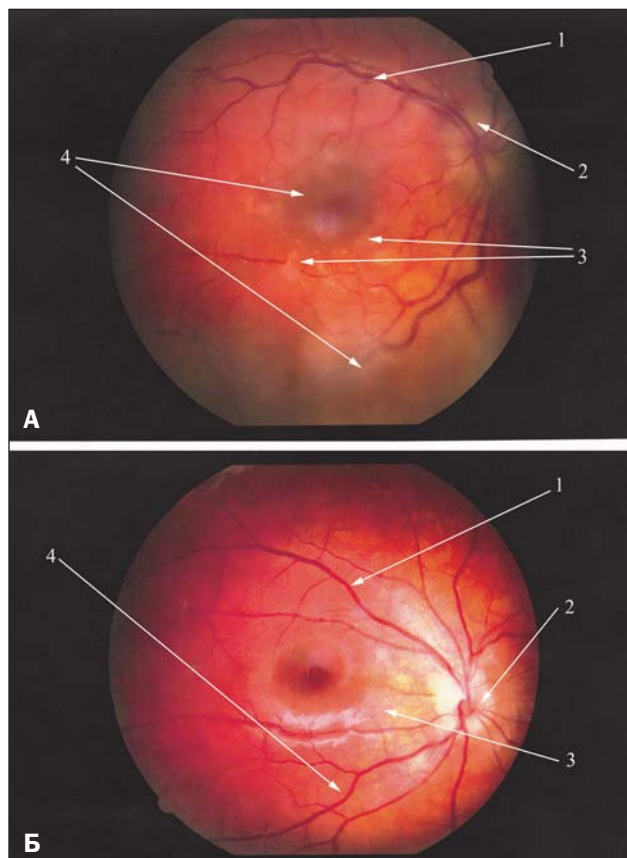
Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне гестоза I и II триместра, угрозы прерывания в I триместре; 2-х срочных родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, рост 52 см. Неонатальный период протекал без осложнений. Девочка в физическом и психическом развитии от сверстников не отставала. Привита согласно календарю профилактических прививок.

Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (нечасто), ветряная оспа; в 2011 г. оперирована по поводу аденоидов 3-й ст. Аллергологический анамнез неотягощен. Гемотрансфузии не проводились. Наследственность не отягощена. Туберкулез среди окружения отрицает.

Анамнез заболевания: пациентка больна с 2012 г., когда впервые появились признаки поражения глаз — покраснение, снижение зрения (кратковременно). Стационарно не обследована, на приеме у офтальмолога в ОДКБ не была. Осмотрена специалистом по месту жительства в районной больнице, проведено симптоматическое лечение с кратковременным эффектом. В конце апреля 2014 г. без явной причины у девочки появились высыпания на коже лица и рук без лихорадки, которые врачом по месту жительства были расценены как аллер-

гическая сыпь. Пациентке был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 5 сут. На фоне лечения проявления дерматита купировались. В начале мая 2014 г. появилось покраснение слизистой оболочки конъюнктивы, инъекция склер, боль в правом глазу, снижение остроты зрения правого глаза. С 07.05.14 по 16.05.14 г. обследована в Республиканской офтальмологической клинике г. Саранска (Республика Мордовия). Проведено КТ головного мозга — патологии не выявлено. Обследована на хламидии, токсоплазмы, гельминты, вирус простого герпеса — результат (IgM) отрицательный. Диагностирован очень высокий (189,8 МЕ/мл; положительным считается результат при концентрации более 15 МЕ/мл) титр IgG к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса (22,7 Ед; положительным считается результат при концентрации более 1,1 Ед). По данным ультразвукового исследования диагностированы помутнения в стекловидном теле обоих глаз, больше справа; поля зрения — в пределах нормы. Были назначены инстилляции дексаметазона, левовосцина, циклопентолата, диклофенака; парентеральная антибактериальная терапия; электрофорез с кальцием. Пациентка выписана с диагнозом «Иридоциклит правого глаза, застойный диск зрительного нерва с двух сторон (больше справа)» (рис. 1). Учитывая наличие застойных

Рис. 1. Картина глазного дна в дебюте заболевания пациентки К., возраст 12 лет, с ЮИА-ассоциированным увеитом



Примечание. А — правый глаз: 1 — расширение и извитость вен; 2 — перипапиллярный отек сетчатки, папиллит, проминенция диска зрительного нерва; 3 — отек сетчатки, мягкие экссудаты; 4 — помутнение в стекловидном теле. Б — левый глаз: 1 — расширение и извитость вен; 2 — менее выражены перипапиллярный отек сетчатки, проминенция диска зрительного нерва, контуры прослеживаются; 3 — менее выраженный отек сетчатки; 4 — невыраженное помутнение в стекловидном теле.

явлений на глазном дне, была осмотрена неврологом ОДКБ (Ульяновск): данных за неврологическую патологию не выявлено. Офтальмологом установлен диагноз: «Иридоциклит правого глаза в стадии ремиссии; застойный диск зрительного нерва 2-й ст. справа, 1-й ст. слева, в стадии регресса». С целью исключения увеита, ассоциированного с ЮИА, девочка была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение ОДКБ.

Состояние ребенка при поступлении расценено как удовлетворительное. Кожный покров чистый, бледно-розового цвета. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Островоспалительных изменений в суставах не обнаружено, активные и пассивные движения в суставах в полном объеме.

В отделении проведено полное обследование.

Проконсультирована окулистом. Острота зрения: правый глаз — 0,7, левый глаз — 0,9–1,0.

Правый глаз: 3 спайки на 5, 18, 11 ч. Объективно: оба глаза спокойные, подвижность в полном объеме, положение глазных яблок правильное, передняя камера средней глубины, радужка структурна, оптические среды прозрачные. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розового цвета, границы ступеваны, вены расширены, отношение артерий к венам 2:3, макулярные рефлекс четкие, периферия без патологии. Правый глаз: диск зрительных нервов проминирует в стекловидное тело, левый глаз: границы незначительно ступеваны.

Пациентка проконсультирована фтизиатром: контакт с больными туберкулезом родители отрицают. Состоит на учете с тубинфицированием с 12.04.13 г., реакция Манту от 01.07.14 г.: +2 мм. Диаскинтест от 01.07.14 г. отрицательный.

Осмотрена тубостеологом: данных за туберкулез костей нет.

Осмотрена фтизиоофтальмологом: констатирована ремиссия увеита правого глаза.

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки патологии не обнаружено.

Согласно данным рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, выявлена нестабильность шейного отдела позвоночника на уровне C_{II}–C_{III}, C_{IV}–C_V, C_V–C_{VI}.

По данным рентгенографии кистей: околосуставной остеопороз.

Лабораторные показатели активности находились в пределах нормы (гемоглобин 145 г/л при норме 120–160, число лейкоцитов $6,6 \times 10^9$ /л при норме 4,0–9,0, тромбоцитов — 344×10^9 /л при норме 180–320, СОЭ 3 мм/ч при норме 5–15, сывороточный уровень С-реактивного белка 0,5 мг/л при норме 0–5,0; антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к ДНК отрицательные.

В августе–сентябре 2014 г. девочка обследована в Республиканской детской клинической больнице (Москва), где ей поставлен диагноз: «Увеит неуточненной этиологии. Visus OD = 0,8, OS = 0,9». Проведено противовоспалительное лечение — аппликации с адреналином и инстилляции дексаметазона.

В октябре, ноябре, декабре 2014 г. увеит непрерывно рецидивировал. Ребенок пролечен в офтальмологическом отделении ОДКБ. Эффект от терапии был кратковременным и связанным с применением местных глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов. По окончании курсового лечения вновь развивалось обострение увеита. В октябре 2014 г. у пациентки появилось стойкое снижение зрения на пра-

вый глаз. При поступлении в отделение острота зрения на правый глаз была равна 0,7, не корректировалась очковой коррекцией, острота зрения на левый глаз составляла 0,9–1, характер зрения — бинокулярный. Оба глаза были спокойные, подвижные в полном объеме, положение глазных яблок правильное, придаточный аппарат сохранен, роговица прозрачная, на эндотелии роговицы выявлялись единичные старые преципитаты, передняя камера средней глубины, радужка структурна, в цвете и рисунке не изменена, новообразованных сосудов не выявлено, зрачок слева круглый, диаметром 3,5 мм, реакция на свет живая, зрачок справа — задние синехии на 5, 7, 11 ч, отложение пигмента на передней капсуле хрусталика. В обоих глазах определялись плавающие помутнения в стекловидном теле.

Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розового цвета, контуры ступеваны, вены умеренно расширены, отношение артерий к венам 2:3,5, периферия без особенностей. Пальпаторно тонус в норме.

С октября 2015 г. у пациентки развивался суставной синдром. Появились боль и скованность в коленных и голеностопных суставах.

В связи с рецидивированием увеита ребенок направлен в МНИИ ГБ им. Гельмгольца (Москва), где был подтвержден увеит в стадии обострения, папиллит.

Девочка также была проконсультирована в НИИ ревматологии (Москва). Учитывая выраженные воспалительные изменения в пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставах с ограничением движений, поставлен диагноз: «Хронический ювенильный артрит, полиартикулярный вариант с поражением глаз, 2-й ст. активности, 2-й функциональный класс. Хронический увеит. Обострение». В качестве базисной терапии назначен метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед с дальнейшим решением вопроса об инициации терапии генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП).

В марте 2015 г. пациентка повторно обследована и пролечена в ОДКБ. Лабораторные показатели находились в пределах нормы. По данным магнитно-резонансной томографии правого коленного сустава выявлены зоны инфильтрации костного мозга в метафизах и медиальной мышечке бедренной кости и в эпифизе большеберцовой кости, признаки синовита (рис. 2).

Девочка продолжала получать метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед.

Ребенок был вновь госпитализирован в НИИ ревматологии для обследования и коррекции терапии.

По результатам обследования установлено обострение суставного синдрома и увеита. Учитывая непрерывно-рецидивирующее течение увеита, резистентность к терапии метотрексатом, было принято решение о назначении человеческих моноклональных антител к ФНО α адалимумаба для подкожного введения в дозе 40 мг кратностью 1 раз/нед.

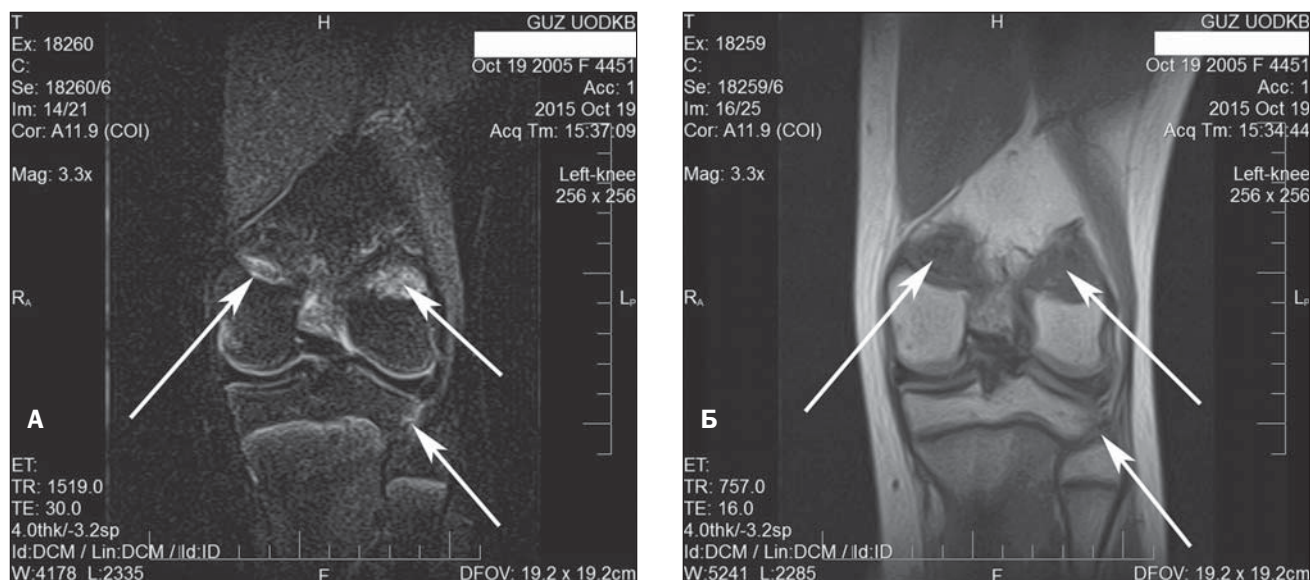
Адалимумаб пациентка начала получать в июле 2015 г.

На фоне лечения у девочки полностью купировался суставной синдром, а в сентябре 2015 г. была констатирована ремиссия увеита (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное число пациентов с ЮИА в период дебюта увеита уже получают иммунодепрессанты в связи с активностью суставного синдрома. Однако, в ряде случаев увеит может быть первичным и единственным проявлением ревматического процесса.

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава пациентки К., возраст 12 лет, с ЮИА-ассоциированным увеитом



Примечание. А — корональная проекция в T₂-последовательности с подавлением жира (STIR) в дистальном метафизе, медиальном мыщелке бедренной кости, латеральном отделе эпифиза большеберцовой кости — зонах инфильтрации костного мозга. Б — корональная проекция в T₂-последовательности в дистальном метафизе, медиальном мыщелке бедренной кости, латеральном отделе эпифиза большеберцовой кости — зонах инфильтрации костного мозга. Инфильтрация и отек костного мозга отмечены стрелками.

Таблица. Динамика картины глазного дна у пациентки К. на фоне лечения

Показатели	До лечения		На фоне терапии адалимумабом	
	Октябрь 2014 г.		Сентябрь 2015 г.	
	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз
Острота зрения	0,8	0,9	1,0	1,0
Положение глаз	Dev 0, положение правильное, движения сохранены в полном объеме	Правильное, движения сохранены в полном объеме	Dev 0, движения в полном объеме	Правильное, движения в полном объеме
Конъюнктивa	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная	Не изменена, спокойная
Роговица	С преципитатами и запотелостью эндотелия	С единичными преципитатами и запотелостью эндотелия (меньше чем в OD)	Единичные элементы эндотелиопатии	Единичные элементы эндотелиопатии
Передняя камера	Равномерная, средняя, влага прозрачная, с клетками 1,0+	Равномерная, средняя, влага прозрачная с единичными клетками 0,5+	Равномерная, средней глубины	Равномерная, средней глубины
Радужка, зрачок	Структурна, зрачок в центре, задние синехии на 4, 8, 11 ч	Структурна, зрачок в центре	Спокойная, задние синехии на 4, 8, 11 ч	Спокойная, зрачок округлый
Хрусталик	Прозрачен, иридо-капсулярные синехии	Прозрачен	Уплотнение задней капсулы	Уплотнение задней капсулы
Стекловидное тело	Со свежими клетками	Со свежими клетками	Мелкие клетки (небольшое число)	Мелкие клетки (небольшое число)
Глазное дно	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы размыты, ход и калибр сосудов не нарушены, макула по возрасту, очаговых симптомов нет	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, меньше чем OD, границы размыты, ход и калибр сосудов не нарушены, макула по возрасту, очаговых симптомов нет	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы прослеживаются, сосуды не изменены, макула — рефлексы выражены, периферия — без патологии	Диск зрительного нерва бледно-розовый, проминирует, границы прослеживаются, сосуды не изменены, макула — рефлексы выражены, периферия — без патологии

Примечание. OD (лат. *oculus dexter*) — правый глаз.

У нашей пациентки развитие увеита не коррелировало с активностью артрита, что совпадает с данными литературы [6, 7]. Лечение у офтальмологов включало активную местную терапию увеита с использованием глюкокортикоидов и НПВС-содержащих глазных капель. В качестве базисной терапии был назначен метотрексат

подкожно. Несмотря на проводимое лечение, в течение 3 мес увеит продолжал рецидивировать, что привело к снижению остроты зрения. Согласно данным литературы, эффективность метотрексата и глюкокортикоидов при увеите при моно- или комбинированном применении не превышает 48–71% [5, 8, 9].

Пациентке требовалась коррекция лечения для достижения ремиссии увеита. Препаратом выбора в нашем случае стал ГИБП адалимумаб, который зарекомендовал себя во многих клинических исследованиях как эффективное средство в терапии ЮИА, в т. ч. с офтальмологическими проявлениями [6–8].

Анализ эффективности терапии адалимумабом уже через 3 мес лечения показал, что у пациентки К. с ЮИА достигнуты ремиссия увеита и статус неактивной болезни. В настоящее время девочка продолжает получать адалимумаб в дозе 40 мг подкожно 1 раз/2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Пациентка переносит препарат хорошо, без нежелательных явлений. Острота зрения на оба глаза восстановилась (см. табл.).

Адалимумаб — представитель группы ингибиторов (блокаторов) ФНО α — в настоящее время является одним из основных биологических препаратов для лечения ЮИА без системных проявлений. Он представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, пептидная последовательность которых идентична IgG₁ человека. 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 . Адалимумаб вводят подкожно 1 раз/2 нед (период его полураспада составляет 2 нед), что определяет возможность удобного для большинства пациентов применения препарата в амбулаторных условиях [1, 3]. В Российской Федерации у детей с ЮИА адалимумаб зарегистрирован с возраста 4 лет. Возможно применение адалимумаба как в комбинации с метотрексатом, так и в качестве монотерапии [1].

В клинических исследованиях показано, что адалимумаб эффективен у детей с ЮИА, в т. ч. при сопутствующем увеите [6–8]. Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности препарата, данные, полученные

в результате клинических исследований и практического применения адалимумаба в Европе и США, наибольший интерес представляет собственный отечественный опыт использования того или иного метода лечения [10]. Результаты российских клинических исследований эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с ЮИА и артритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии классическими иммунодепрессантами, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность в качестве препарата первого выбора [5, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ревматологи располагают современным арсеналом средств, позволяющим контролировать патологический процесс у детей с ЮИА. Системную терапию детям с офтальмологическими проявлениями ЮИА необходимо начинать рано, и корректировать ее должны ревматологи и офтальмологи, находясь в тесном контакте. Появление ГИБП в арсенале детского ревматолога изменило прогноз такого тяжелого заболевания, как ЮИА.

Наше клиническое наблюдение свидетельствует о высокой эффективности ингибитора ФНО α адалимумаба, который позволил добиться успеха после длительного этапа предшествующей неэффективной терапии базисными препаратами локального и системного действия.

Индукция ремиссии увеита после 12 нед терапии у нашей пациентки позволяет считать адалимумаб перспективным в лечении ЮИА-ассоциированных увеитов с хроническим непрерывно рецидивирующим и резистентным к терапии течением у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):37–56. [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Minutes of the management of patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37–56. (In Russ).]
2. Малиевский ВА. Качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом // *Вопросы современной педиатрии. Приложение. Ревматические болезни*. 2006;5(2):5–11. [Malievsky VA. Quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Current Pediatrics. Application. Rheumatic diseases*. 2006;5(2):5–11. (In Russ).]
3. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. АА Баранова. — М.: ВЕДИ. 2007. — 368 с. [Alexeeva EI, Litvitsky PF. *Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment algorithms*. Guidelines for doctors, teachers, scientist researchers. Ed by A.A. Baranov. Moscow: VEDI; 2007. 368 p. (In Russ).]
4. *Детская ревматология. Атлас* / Под редакцией АА Баранова, ЕИ Алексеевой. — М.: ПедиатрЪ; 2015. [Pediatric Rheumatology. Atlas. Ed by A.A. Baranov, E.I. Alexeeva. Moscow: Paediatrician Publishers; 2015. (In Russ).]
5. Жолобова ЕС, Галстян ЛА, Николаева МН, Лоскутова ОЮ. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом // *Педиатрия*. 2014;5:66–71. [Zholobova ES, Galstyan LA, Nikolaeva MN, Loskutova OY. Effectiveness of adalimumab in treatment of juvenile idiopathic arthritis with uveitis. *Pediatrriia*. 2014;5:66–71. (In Russ).]
6. Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Денисова ЕВ. Результаты и перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении эндогенных увеитов у детей // *Российский офталь-*

- мологический журнал*. 2012;2:39–44. [Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV. Results and prospects of application of genetically engineered biological drugs in treatment of endogenous uveitis in children. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;2:39–44. (In Russ).]
7. Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Денисова ЕВ, и др. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей // *Научно-практическая ревматология*. 2012;53(4):91–95. [Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV, et al. The effectiveness of genetically engineered biological drugs in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. *Scientific and practical rheumatology*. 2012;53(4):91–95. (In Russ).]
8. Алексеева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ, и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом // *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):111–118. [Alexeeva EI, Mitenko EV, Valieva SI, et al. Effectiveness and safety of adalimumab therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Current Pediatrics*. 2012;11(1):111–118. (In Russ).]
9. Алексеева ЕИ, Лисицин АО, Карагулян НА, и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ревматических болезней // *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(3):20–26. [Alexeeva EI, Lisitsyn AO, Karagulyan NA, et al. Adalimumab: new possibilities of treatment of rheumatic diseases. *Current Pediatrics*. 2009;8(3):20–26. (In Russ).]
10. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2008;5:59–63. [Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. The first experience of adalimumab application in Russia: preliminary results of a 24-week open research. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;5:59–63. (In Russ).]