

Е.В. Гайдар, М.М. Костик, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Л.С. Снегирёва, Е.А. Исупова, Т.Н. Никитина, Е.Д. Серогодская, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 22.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), может быть причиной не только снижения остроты зрения, но и слепоты. При этом у некоторых больных терапия метотрексатом не позволяет предупредить развитие этих осложнений. **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом. **Методы.** Проведено ретроспективное неконтролируемое исследование серии случаев. Результаты применения адалимумаба оценивали у пациентов с ЮИА-ассоциированным хроническим передним увеитом, которых наблюдали не менее 1 года до и после начала применения адалимумаба. Препарат назначали по причине прогрессирующего и/или рецидивирующего течения увеита, резистентного к терапии метотрексатом. **Результаты.** Осуществлен анализ истории болезни 36 детей с ЮИА-ассоциированным увеитом. Активный увеит на момент начала терапии адалимумабом был диагностирован у 30 (83%) пациентов. У пациентов с активным увеитом ремиссия была достигнута в 29 из 30 случаев через 2 (2; 12) нед. Обострение увеита развилось у 11 (31%) пациентов через 28 (13; 69) нед от начала терапии адалимумабом. Применение адалимумаба привело к снижению частоты обострений с 4 (1; 9) до 0 (0; 1) случаев в год на одного пациента ($p < 0,001$), уменьшению доли пациентов, получавших местные глюкокортикостероиды (с 83 до 8%). Не обнаружено различий в достижении ремиссии и снижении частоты обострений в зависимости от пола пациентов, вовлечения в дебюте болезни одного или обоих глаз, серопозитивности по антинуклеарному фактору, типа увеита, характера суставного поражения. **Заключение.** Адалимумаб способствует достижению быстрой и продолжительной ремиссии ЮИА-ассоциированного увеита, резистентного к терапии метотрексатом.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, адалимумаб.

(Для цитирования: Гайдар Е. В., Костик М. М., Дубко М. Ф., Масалова В. В., Снегирёва Л. С., Исупова Е. А., Никитина Т. Н., Серогодская Е. Д., Калашникова О. В., Часнык В. Г. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 340–344. doi: 10.15690/pf.v13i4.1605)

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частая причина хронического переднего увеита в детском возрасте. В свою очередь, увеит является наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА, диагностируемым у каждого пятого ребенка с этим заболеванием преимущественно в первые 2 года от момента дебюта суставного синдрома [1, 2], и это при том, что начало хронического переднего увеита часто протекает бессимптомно, могут поражаться один или оба глаза [3]. Более короткий интервал между началом артрита и развитием увеита служит прогностическим признаком тяжелого течения увеита [4]. В ранее проведенных исследованиях установлены основные фак-

торы риска развития увеита: олигоартикулярный субтип артрита, ранний возраст манифестации, серопозитивность по антинуклеарному фактору, высокое содержание С-реактивного белка в дебюте болезни [5].

Увеит является одной из наиболее частых причин развития слепоты у больных ЮИА [3]. Предупредить такой вариант течения болезни возможно путем ступенчатой терапии, начинающейся с местного применения глюкокортикостероидов (ГКС), субконъюнктивальных, пара- и ретробульбарных инъекций. При отсутствии эффекта от терапии топическими ГКС назначают терапию метотрексатом, которая может быть усилена циклоспирином А и/или генно-инженерными иммунобиологическими препаратами. В тяжелых случаях возможно

применение системных ГКС [6]. Следует отметить, что терапия ГКС может привести к таким нежелательным явлениям, как метаболические нарушения (гипергликемия, дислипидемия, ожирение), артериальная гипертензия, остеопороз, гипертрихоз, глаукома и катаракта [7].

В основе иммунного воспаления в суставах и глазах у пациентов с ЮИА существенная роль отводится провоспалительному цитокину — фактору некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α [8]. Известно, что TNF α стимулирует выработку ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6 и 8, способствуя, таким образом, поддержанию воспаления. Блокада TNF α приводит к подавлению активности моноцитарных клеток (макрофагов и моноцитов), уменьшению степени воспалительной реакции и, как следствие, предотвращению тканевого повреждения [9]. Применение с целью блокирования активности TNF α моноклональных антител (чаще адалимумаба и инфликсимаба, реже голимумаба и цертолизумаба) — наиболее перспективный вид терапии у пациентов, резистентных к терапии небиологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, такими как метотрексат и циклоспорин А [10].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность терапии адалимумабом у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом, резистентным к терапии метотрексатом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с хроническим прогрессирующим и/или рецидивирующим передним увеитом, ассоциированным с ЮИА;

- назначение адалимумаба по причине резистентности к терапии, включавшей метотрексат;
- наличие данных о характере болезни как минимум в течение 1 года до и 1 года после назначения адалимумаба.

Критерии не включения: пациенты с острым передним (симптоматическим) увеитом.

Источники данных

Проанализированы истории болезни пациентов с ЮИА, госпитализированных в педиатрическое отделение № 3 и отделение микрохирургии глаза клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург). Период учета данных — 2009–2016 гг. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) [11].

Офтальмологическое обследование

Для контроля увеальной активности все пациенты проходили регулярное офтальмологическое обследование с использованием биомикроскопии, которая была выполнена опытными офтальмологами в декретированные сроки в зависимости от активности увеита. Оценку степени активности и ремиссии увеита проводили на основе критериев рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN) [12, 13]. У пациентов с непрерывно рецидивирующим увеитом число обострений в год приравнивали к 12.

Критерии результативности терапии

Оценивали сроки достижения ремиссии, динамику частоты обострений увеита, а также изменение текущей терапии топическими ГКС на фоне лечения адалимумабом. Также сравнивали результаты терапии в группах больных разного пола, в группах, разделенных с учетом

Ekaterina V. Gaidar, Mikhail M. Kostik, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Ludmila S. Snegireva, Eugenia A. Isupova, Tatyana N. Nikitina, Elena D. Serogodskaya, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis: Retrospective Case Series Study

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis may be the cause of not only visual acuity decrement, but also blindness. At the same time, in some patients therapy with methotrexate can not prevent the development of these complications. **Objective:** Our aim was to investigate the efficiency and safety of using a tumor necrosis factor α inhibitor (adalimumab) in patients with JIA-associated uveitis.

Methods: We conducted a retrospective single-arm study of a series of cases. The results of using adalimumab were evaluated in patients with JIA-associated chronic anterior uveitis, who have been under observation for no less than 1 year before and after starting using adalimumab. The latter was prescribed due to progressing and/or recidivous methotrexate-resistant uveitis. **Results:** We have analyzed clinical case records of 36 children with JIA-associated uveitis. At the start of therapy with adalimumab, actual uveitis was diagnosed in 30 (83%) patients. Remission was achieved in 29 of 30 cases in 2 (2; 12) weeks in patients with actual uveitis. 11 (31%) patients had a uveitis exacerbation 28 (13; 69) weeks after adalimumab therapy started. Adalimumab reduced the exacerbation frequency from 4 (1; 9) to 0 (0; 1) exacerbations per year for one patient ($p < 0,001$), and reduced the proportion of patients who were treated with topical glucocorticosteroids (from 83 to 8%). There were no differences (in achieving remission and reducing exacerbation frequency) with regard to patients' sex, involvement of one or both eyes in the disease onset, antinuclear factor seropositivity, uveitis type and character of joints affection. **Conclusion:** Adalimumab promotes fast and long-lasting remission of JIA-associated methotrexate-resistant uveitis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, adalimumab.

(**For citation:** Gaidar Ekaterina V., Kostik Mikhail M., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Isupova Eugenia A., Nikitina Tatyana N., Serogodskaya Elena D., Kalashnikova Olga V., Chasnyk Vyacheslav G. The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis — Retrospective Case Series Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 340–344. doi: 10.15690/pf.v13i4.1605)

вовлечения в дебюте болезни одного или обоих глаз, серопозитивности по антинуклеарному фактору, типа увеита, характера суставного поражения (олиго-, полиартрит), наличия сопутствующей цитостатической терапии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (протокол № 4 от 25.03.2013 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных представлено в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения значений связанных количественных переменных использовали тест Вилкоксона. При анализе факторов риска достижения ремиссии и обострений увеита применяли регрессионную модель Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Проанализированы результаты лечения 36 детей (табл. 1). Среди детей с ЮИА-ассоциированным увеитом преобладали пациенты с олигоартритом. В большинстве случаев — у 27 (75%) больных — артрит развился до дебюта увеита, тогда как у остальных детей увеит предшествовал развитию суставного синдрома. Положительный антинуклеарный фактор был обнаружен у 19/33 (58%) детей. По анатомической локализации воспаления в глазу были выявлены 3 типа увеита: передний — у 29 (81%), периферический — у 2 (6%), панувеит — у 5 (14%) пациентов. У 3 (8%) больных увеит развился на фоне терапии этанерцептом. Активный увеит на момент начала терапии адалимумабом был

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом

Показатель	Значения
Девочки, абс. (%)	25 (69)
Субтип артрита, абс. (%):	
• олигоартрит	23 (64)
• полиартрит	9 (25)
• энтезитассоциированный артрит	4 (11)
Типы увеита, абс. (%):	
• передний	29 (81)
• периферический	2 (5)
• панувеит	5 (14)
Позитивные по антинуклеарному фактору, абс. (%)	19/33 (58)
HLA-B27, n (%)	3/19 (16)
Возраст дебюта артрита, лет	2,9 (2,0; 6,0)
Возраст дебюта увеита, лет	5,0 (3,2; 7,7)
Билатеральное поражение глаз	19 (52)
Число обострений увеита (на 1 пациента в год) до назначения адалимумаба	4 (1; 9)
Увеит <i>de novo</i> на фоне болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов абс. (%)	14 (36)

диагностирован у 30 (83%) детей. У 17 (47%) пациентов в дебюте имело место монолатеральное, у 19 (52,8%) — билатеральное поражение органа зрения. Все пациенты получали лечение метотрексатом парентерально в дозе 15–20 мг/м² в нед, из них 11 (31%) — комбинацию метотрексата с циклоспорином А в дозе 4–5 мг/кг массы тела. Стартовая доза адалимумаба у 15 (42%) детей (вес < 30 кг) составила 20 мг, у 21 (58%) (вес > 30 кг) — 40 мг подкожно каждые 2 нед.

Основные результаты исследования

Ремиссия активного увеита на фоне терапии адалимумабом была достигнута у 29 из 30 больных (97%) через 2 (2; 12) нед от начала лечения. Также отмечено существенное снижение частоты обострений увеита: с 4 (1; 9) случаев на одного пациента в год до назначения адалимумаба до 0 (0; 1) на фоне его применения ($p < 0,001$).

Топические ГКС до начала терапии адалимумабом получали 30 (83,3%) больных, к концу первого года терапии это число снизилось до 3 (8,3%). За первый год лечения адалимумабом обострения увеита отмечались у 11 из 36 (30,6%) пациентов. Время до развития обострения составило 28 (13; 69) нед. Из их числа у 2 пациентов увеит был в неактивной фазе перед началом терапии адалимумабом. У пациентов, развивших обострение, при недостаточной эффективности топических ГКС, назначенных в момент обострения, либо наличии стероидозависимости, проводилось изменение режима дозирования: у 4 пациентов доза адалимумаба была увеличена с 20 до 40 мг, у 1 ребенка, получавшего 40 мг каждые 2 нед, интервал между инъекциями был сокращен до 1 нед.

Дополнительные результаты исследования

Регрессионный анализ не продемонстрировал связи между достижением ремиссии и развитием обострения увеита, полом пациентов, вовлечением в процесс обоих глаз в дебюте увеита, серопозитивностью по антинуклеарному фактору, типом увеита, характером суставного поражения (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия адалимумабом у детей с хроническим перидным увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом, является высокоэффективной и безопасной. Лечение адалимумабом приводит к быстрой ремиссии увеита у большинства пациентов, существенно снижает частоту рецидивирования увеита, уменьшает потребность в системной и локальной ГКС-терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Из генно-инженерных иммунобиологических препаратов, применяемых в терапии ЮИА-ассоциированного увеита, наиболее часто используют ингибиторы TNF α . Так, по данным систематического обзора и метаанализа [14], показано, что наиболее эффективными оказались препараты, имеющие структуру моноклональных анти-тел, — адалимумаб (87% пациентов ответили на терапию) и инфликсимаб (72% в сравнении с этанерцептом, относящимся к классу растворимых рецепторов (33%). Различия в эффективности могут быть связаны с особенностями строения молекулы. В частности, монокло-

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа факторов в связи с достижением ремиссии и развитием обострения увеита

Параметр	Достижение ремиссии		Обострение увеита	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Тип увеита:				
• передний*	1		1	
• периферический	1,32 (0,87–2,11)	0,788	0,97 (0,43–1,26)	0,825
• панувеит	1,08 (0,69–1,75)	0,742	0,53 (0,21–0,89)	0,264
Мужской пол	1,60 (0,92–1,95)	0,494	0,68 (0,41–0,98)	0,634
Билатеральное поражение глаз	0,63(0,23–0,95)	0,542	1,00 (0,67–1,82)	0,989
Серопозитивность по антинуклеарному фактору	0,62(0,25–0,89)	0,543	0,48 (0,21–0,88)	0,287
Артрит до увеита	2,30 (1,73–3,42)	0,394	0,50 (0,19–0,83)	0,234
Субтип артрита:				
• олигоартрит*	1		1	
• полиартрит	1,24 (0,82–2,73)	0,601	1,01 (0,45–1,56)	0,991
• энтезитассоциированный артрит	1,09 (0,67–1,92)	0,842	1,15 (0,83–1,73)	0,745

Примечание. * — референс (показатель, относительно которого производится сравнение).

нальные антитела, помимо связывания растворимой молекулы TNF α , также обладают способностью к комплемент- и антителозависимому цитолизу клеток, рецепторы которых связаны с TNF α . Этого эффекта не удается достичь с помощью этанерцепта. Инфликсимаб, в отличие от адалимумаба и этанерцепта, также обладает способностью индуцировать апоптоз Т лимфоцитов и макрофагов, что усиливает его противовоспалительные свойства [15].

Наиболее изученным представителем из группы ингибиторов TNF α , используемым в терапии увеитов, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, является адалимумаб. Так, например, в одном из исследований у 17/18 пациентов, получавших терапию адалимумабом в сочетании с ГКС, зафиксирован положительный эффект на терапию через 2–16 нед. У 16 из 18 пациентов удалось отказаться от применения ГКС, у 1 — снизить дозу; лишь в 1 случае улучшения отмечено не было. Таким образом, эффективность препарата оказалась на уровне 88% [16]. В исследовании K. Kotaniemi и соавт. [17] адалимумаб получали 94 пациента с ЮИА-ассоциированным увеитом в связи с активным артритом и/или увеитом. Из соответствующих критериям включения пациентов завершили исследование 54 человека, из них 36 имели хороший ответ на адалимумаб (у 31% была продолжена терапия топическими ГКС, у 35% доза топических ГКС была снижена до 1–2 капель в один глаз в сут). В соответствии с критериями SUN [12, 13], у 28% детей отмечено двукратное уменьшение активности увеита, у 16 пациентов — умеренный ответ, у 16 — без динамики и у 13 отмечено ухудшение, которое выражалось увеличением степени активности увеита. Также за время наблюдения 22% пациентам с увеитом удалось полностью отменить системные ГКС. У 18/94 (19%) больных терапия адалимумабом была отменена вскоре после ее начала из-за неэффективности и/или развития побочных эффектов [17].

По данным Итальянского национального регистра, среди пациентов, получавших инфликсимаб или адалимумаб, 55% достигли ремиссии, у 33% увеит носил рецидивирующий характер, 12% детей имели хроническое течение увеита. На фоне терапии отмечено уменьшение числа осложнений увеита в пересчете на одного пациента с 0,47 до 0,32 [18].

Вторым по частоте применения препаратом, используемым в терапии ЮИА-ассоциированного увеита,

является инфликсимаб. Однако, применение инфликсимаба сопряжено с рядом трудностей, связанных с тем, что препарат не имеет официальных показаний к применению у пациентов с ЮИА в детском возрасте, переводя тем самым его назначение в режим off-label. Также химерная структура молекулы инфликсимаба повышает риск выработки противолекарственных антител, что может приводить к развитию инфузионных реакций и снижению эффективности (т.н. ускользание эффекта), что требует изменения режима дозирования в виде увеличения дозировки препарата и сокращения интервала между инфузиями, что результирует в существенное удорожание курса терапии [19]. При сопоставлении эффективности адалимумаба и инфликсимаба, по данным Итальянского национального регистра, адалимумаб оказался эффективнее (ответили на терапию 67 и 43% больных, получавших адалимумаб и инфликсимаб, соответственно), а также безопаснее инфликсимаба (число нежелательных явлений было почти в 4 раза ниже) [18]. В исследовании G. Simonini и соавт. сравнивали эффективность адалимумаба как препарата первой или второй линии (в последнем случае — после применения инфликсимаба). Установлено, что применение адалимумаба в качестве препарата первой линии более эффективно, нежели когда его назначают после инфликсимаба [20]. Это может объясняться возможностью выработки противолекарственных антител при применении второго блокатора TNF α после первого, являющегося химерным, особенно если на него уже произошла выработка указанных блокаторов лекарства [21, 22].

Совместное назначение метотрексата, а также применение адалимумаба в качестве препарата первой линии (до инфликсимаба) позволяют снизить риск выработки противолекарственных антител и тем самым сохранить эффективность препарата и увеличить продолжительность его использования [23]. Полученные в настоящем исследовании данные подтвердили актуальность проведения дальнейших исследований по оценке длительной терапии адалимумабом с учетом его высокой эффективности во всех проанализированных подгруппах.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью

по субтипу артрита, анатомической локализации увеита, возрастному составу группы, а также характеру сопутствующей терапии. Существенным ограничением следует считать отсутствие контрольной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адалимуаб может способствовать достижению быстрой и длительной ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА, и хронического переднего увеита. Терапия адалимуабом является хорошим методом лечения для пациентов с увеитом, устойчивым к цитостатической терапии. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для возможного определения расширенных показаний к назначению адалимуаба на более ранних сроках заболевания в группе пациентов с хроническим передним увеитом и увеитом, ассоциированным с ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):647–657. doi: 10.1002/art.22381.
2. Verazza S, Allegra M, Lattanzi B, et al. Time of onset of iridocyclitis (IC) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6(Suppl 1):77. doi: 10.1186/1546-0096-6-S1-P77.
3. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology.* 2004;111(12):2299–2306. doi: 10.1016/j.ophttha.2004.06.014.
4. Zannin ME, Buscaini I, Vittadello F, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(1):91–95. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01815.x.
5. Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, et al. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2088–2096. doi: 10.3899/jrheum.130302.
6. Bou R, Adan A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777–785. doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
7. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, et al. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1–2):112–118. doi: 10.1159/000362732.
8. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(6):338–348. doi: 10.1038/nrrheum.2015.20.
9. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
10. Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):27. doi: 10.1186/s12969-016-0088-2.
11. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390–392.
12. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):234–235. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74235-7.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

- Е. В. Гайдар** <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>
М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>
М. Ф. Дубко <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>
В. В. Масалова <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>
Л. С. Снегирёва <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>
Е. А. Исупова <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>
Т. Н. Никитина <http://orcid.org/0000-0001-6758-6999>
Е. Д. Серогодская <http://orcid.org/0000-0002-6924-8405>
О. В. Калашникова <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
В. Г. Часнык <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

13. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
14. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor alpha treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1073–1084. doi: 10.1002/acr.22214.
15. Scallon B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301(2):418–426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418.
16. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319–324. doi: 10.1136/bjo.2006.103721.
17. Kotaniemi K, Saila H, Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1425–1429. doi: 10.2147/OPHT.S23646.
18. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol.* 2013;40(1):74–79. doi: 10.3899/jrheum.120583.
19. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):306–311. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521c4e.
20. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:16. doi: 10.1186/1546-0096-11-16.
21. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):921–926. doi: 10.1136/ard.2006.065615.
22. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):711–715. doi: 10.1002/art.21671.
23. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1914–1915. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544.