

Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей

В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, А.В. Старикова, Н.В. Любимова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation

Контакты: Екатерина Валерьевна Денисова deale_2006@inbox.ru

Contact: Ekaterina Valeryevna Denisova deale_2006@inbox.ru

Поступила 14.02.12

Изучена эффективность включения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в схему комплексного лечения ревматических заболеваний — РЗ (ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета) в отношении ассоциированного увеита различной тяжести у 92 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Сроки наблюдения — от 1,5 до 49 мес. 23 пациента получали последовательно от 2 до 5 ГИБП. При назначении инфликсимаба ремиссия увеита наступила у 21% из 38 детей, уменьшение активности заболевания и/или частоты рецидивов — еще у 21%. На фоне применения адалимумаба (АДА) — у 45,5 и 38,6% из 44, абатацепта — у 27,8 и 27,8% из 18 соответственно. Прослежена связь эффективности терапии с тяжестью увеита на момент начала лечения. Назначение АДА индуцировало стойкую ремиссию панувеита, резистентного к терапии глюкокортикоидами и циклоспорином, у обоих пациентов с болезнью Бехчета. При назначении ритуксимаба стойкая ремиссия увеита достигнута у 1 из 4 пациентов. На фоне лечения тоцилизумабом (1 пациент) отмечено обострение увеита. Послеоперационный период (37 операций, 26 глаз, 20 пациентов) в большинстве случаев протекал без воспалительных осложнений. Местных побочных явлений отмечено не было, системные возникли у 14% пациентов, в связи с чем у 7% ГИБП были отменены. Обоснована необходимость дальнейших исследований эффективности ГИБП при увеитах, ассоциированных с РЗ, у детей для определения критериев успеха, дифференцированных показаний и схем терапии.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, увеит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета

EFFICACY OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF UVEITIS ASSOCIATED WITH RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN V.V. Neroyev, L.A. Katargina, E.V. Denisova, A.V. Starikova, N.V. Lyubimova

The efficiency of incorporating genetically engineered biological agents (GEBAs) into a combination treatment regimen for rheumatic diseases (RD) (juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease) in relation to associated uveitis of varying severity was studied in 92 children aged 2 to 17 years. The follow-up lasted 1.5 to 49 months. Twenty-three patients took consecutively 2 to 5 GEBAs. When infliximab was used, remission of uveitis occurred in 21% of 38 children and the disease activity and/or recurrence rates reduced in an additional 21%. These were in 45 and 38.6% of 44 patients on adalimumab (ADA) and in 27.8 and 27.8% of 18 patients on abatacept, respectively. There was an association of the efficiency of therapy with the severity of uveitis at the start of treatment. The use of ADA induced a steady remission of panuveitis resistant to therapy with glucocorticoids and cyclosporine in both patients with Behcet's disease. One of 4 rituximab-treated patients achieved a steady remission. Tocilizumab therapy caused an exacerbation of uveitis in 1 patient. The postoperative period showed no inflammatory complications in most cases (37 operations, 26 eyes, 20 patients). No local adverse reactions were seen; systemic reactions occurred in 14% of the patients, this caused GEBAs to be discontinued in 7%. There is evidence for a need for further investigations into the efficacy of GEBAs in RD-associated uveitis in children in order to define success criteria, differentiated indications, and therapy regimens.

Key words: genetically engineered biological agents, uveitis, juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза — является одним из наиболее частых и тяжелых экстраартикулярных проявлений ревматических заболеваний (РЗ) детского возраста, в первую очередь ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Увеит возникает у 12–24% детей с ЮИА, а частота необратимого снижения зрения вследствие развития осложнений достигает 12% [1–7]. В связи с недостаточной эффективностью местного противовоспалительного лечения значительному числу пациентов требуется назначение системной терапии. В настоящее время основными препаратами системного лечения увеитов остаются глюкокортикоиды (ГК), циклоспорин А и метотрексат. Однако их эффективность, даже при комбинированном при-

менении, не превышает 48–71%, а назначение нередко сопровождается развитием побочных реакций [1–3, 7–9].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) имело революционное значение для терапии РЗ. Многочисленными исследованиями установлена эффективность ГИБП в лечении ЮИА [10, 11], однако их влияние на течение ассоциированного увеита изучено лишь в небольших группах пациентов, а полученные данные неоднозначны [12–23]. Вместе с тем общепризнанным является факт частого отсутствия корреляции тяжести течения и активности увеита и суставного синдрома, а также их ответа на проводимую базисную терапию [3, 4].

Цель — проанализировать влияние включения ГИБП в схему комплексного лечения РЗ на течение ассоциированного увеита.

Материал и методы

Под наблюдением находились 92 ребенка (68 девочек, 24 мальчика) в возрасте от 2 до 17 лет с увеитом, ассоциированным с РЗ, преимущественно с различными субтипами ЮИА (табл. 1).

Назначение ГИБП было инициировано ревматологами ведущих научно-исследовательских учреждений Москвы: детского отделения ФГБУ «НИИР» РАМН (руководитель — канд. мед. наук И.П. Никишина); отделения ревматологии НЦЗД РАМН (руководитель — проф. Е.И. Алексеева); университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор — проф. Н.А. Геппе), где дети находились на лечении основного заболевания. Показанием к применению ГИБП явилась недостаточная эффективность традиционной терапии системного процесса или ее плохая переносимость с развитием побочных эффектов.

Большинство пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). Инфликсимаб (ИНФ) в дозе 2,5–12,5 мг/кг (в среднем 6,7 мг/кг) был назначен 48 пациентам. Длительность наблюдения — от 1,5 до 49 мес (в среднем 10,6±1,6 мес). Одному ребенку этой группы ранее проводилось лечение этанерцептом (ЭТЦ), на фоне которого выявлен дебют увеита.

Таблица 1 Структура ревматических заболеваний, ассоциированных с увеитом

Ревматические заболевания	Количество пациентов	
	абс.	%
ЮИА:		
олигоартрит	50	54,4
полиартрит	27	29,4
системный артрит	5	5,4
псориатический артрит	4	4,3
спондилоартрит	4	4,3
Болезнь Бехчета	2	2,2
Итого	92	100

Таблица 2 Препараты, получаемые пациентами параллельно с ГИБП

Базисные препараты	Число детей
Метотрексат	45
Циклоспорин	3
Сульфасалазин	3
ГК	1
Лефлуномид	1
Метотрексат и циклоспорин	17
ГК и метотрексат	16
ГК, метотрексат и циклоспорин	2
ГК, метотрексат и сульфасалазин	1
ГК, лефлуномид и сульфасалазин	1
Монотерапия АДА	2
Всего	92

Адалимуаб (АДА) получали 46 пациентов. Длительность наблюдения — от 3 до 41 мес (в среднем 14,9±1,8 мес). Из них 15 ранее проводилось лечение ИНФ (был отменен в 13 случаях из-за недостаточной эффективности, в 2 — в связи с инфузионной реакцией) и 1 — ЭТЦ, на фоне которого развился увеит.

Ритуксимаб (РТМ) был назначен 4 детям, из них 2 ранее получали ИНФ, 1 — АДА, отмененные в связи с недостаточной эффективностью. Одному пациенту был проведен один курс, двум — два курса лечения с интервалами 4 и 8 мес, одному — три курса с интервалом 6 мес.

Абатацепт (АБЦ) был назначен 20 детям. 9 пациентов этой группы ранее получали другие ГИБП: 6 — ИНФ, 1 — АДА, 1 — последовательно ИНФ и АДА, 1 — ИНФ, РТМ и АДА. Длительность наблюдения на фоне терапии АБЦ — от 1,5 до 21 мес (в среднем — 7,6±1,1 мес).

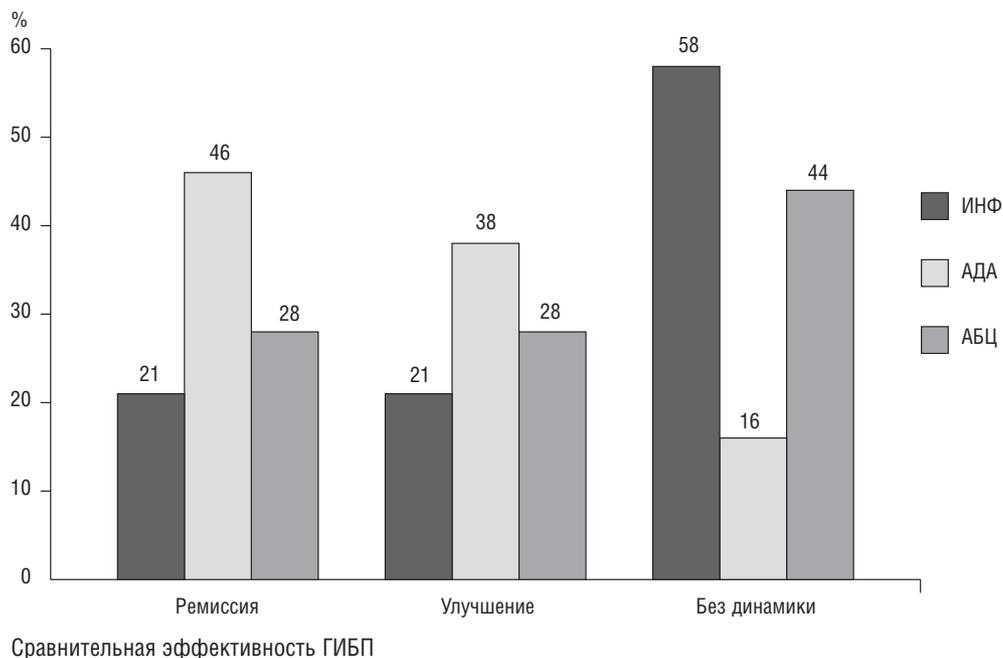
Тоцилизумаб (ТЦЗ) был назначен одному ребенку с неэффективностью предшествующей терапии ИНФ, РТМ, АДА и АБЦ. Длительность наблюдения 8 мес. Таким образом, 23 пациента получали в период наблюдения от 2 до 5 ГИБП.

ГИБП применялись, как правило, в составе комплексной системной терапии (табл. 2). Наиболее часто они сочетались с метотрексатом, его комбинацией с циклоспорином или небольшими дозами (до 5 мг преднизолона) ГК. В период активности увеита назначалась местная противовоспалительная терапия (инстилляций ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов, при тяжелом течении — периокулярные инъекции ГК).

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических проявлений и частоте рецидивов увеита. Анализировали данные комплексного офтальмологического обследования [1, 24]. Тяжесть увеита определялась на основании суммарной оценки выраженности и распространенности воспалительного процесса. В тяжелых случаях наблюдались интенсивная «запотелость» эндотелия роговицы, множественные преципитаты, значительная клеточная реакция в передней камере и стекловидном теле (3–4-й степени), отек радужки с формированием задних синехий или зарастание зрачка, папиллит и макулярный отек. Увеит средней тяжести протекал с менее выраженными изменениями роговицы, воспалительной реакцией в передней камере и циклитом (2-й степени), папиллитом и макулярным отеком. При легком течении заболевания отмечались небольшая «запотелость» эндотелия, единичные преципитаты, клетки в передней камере и стекловидном теле (1-й степени), нормальная картина глазного дна [25]. Ремиссией считали отсутствие клинических признаков активного воспалительного процесса длительностью от 1,5–2 мес до окончания периода наблюдения на фоне проводимой терапии.

Результаты

Длительность увеита до начала терапии ГИБП у 80 детей составила от 1 мес до 12 лет, у 7 он впервые развился на фоне применения ГИБП. У большинства пациентов с ЮИА (85 из 90 больных; 95%) воспалительный процесс протекал по типу иридоциклита, реже — панuveита (3 пациента; 3%) или периферического увеита (2 пациента; 2%). У детей с болезнью Бехчета наблюдался панuveит. Как правило (71 больной; 77%), заболевание глаз было двусторонним.



До назначения ГИБП в 53 (58%) случаях, несмотря на проводимую «традиционную» иммуносупрессивную терапию 1–3 препаратами, обострения увеита кратковременно купировались только на фоне периокулярных инъекций и/или частых (6–8 раз в день) инстилляций ГК и при уменьшении местной терапии возникали вновь. Еще в 13 (14%) случаях ГИБП были назначены в ранние (до 2 мес) сроки после дебюта увеита. Тяжесть воспалительного поражения глаз на момент назначения ГИБП значительно варьировала.

При включении в схему терапии ИНФ ремиссия увеита отмечена у 8 (21%) пациентов из 38 с активным воспалительным процессом на момент начала лечения (см. рисунок). Еще в 8 (21%) случаях отмечено уменьшение активности увеита, частоты и тяжести рецидивов, однако стойкой ремиссии не наступало. Положительная динамика отмечена в том числе у ребенка с развитием увеита на фоне терапии ЭТЦ.

При тяжелом течении увеита лечение ИНФ было менее эффективно (табл. 3). Четкой связи результатов лече-

ния увеита с дозой препарата в анализируемой группе выявлено не было. Следует отметить, что у единственной пациентки с ремиссией увеита более 12 мес, индуцированной ИНФ, возникло обострение через 25 мес после начала терапии с последующим рецидивирующим течением воспалительного процесса в глазу.

У 6 детей в период назначения ИНФ увеит был в стадии ремиссии. На фоне применения препарата в сроки до 23,5 мес рецидив воспалительного процесса выявлен у одного ребенка через 1,5 мес после начала терапии.

Представляет интерес факт, что у 4 детей увеит развился впервые, несмотря на лечение ИНФ по поводу системного процесса. Это были пациенты младшего возраста (2,5–4 года) с ранним и относительно недавним (2 мес–3 года) дебютом суставного синдрома, что позволяет отнести их в группу высокого риска по развитию тяжелого увеита. При этом воспалительный процесс в глазу в трех случаях был легким, в одном – средней тяжести, что может быть обусловлено влиянием применяемых препаратов (метотрексат, ИНФ).

Таблица 3 Эффективность ГИБП в зависимости от тяжести течения увеита

Препарат	Тяжесть течения увеита до лечения	Число пациентов	Результат лечения, %		
			ремиссия	улучшение	без динамики
ИНФ	Тяжелое	6	–	16,7	83,3
	Средней тяжести	20	20	15	65
	Легкое	12	33,4	33,3	33,3
	Всего	38	21	21	58
АДА	Тяжелое	8	62,5	12,5	25
	Средней тяжести	21	33,3	47,6	19,1
	Легкое	15	53,3	40	6,7
	Всего	44	45,5	38,6	15,9
АБЦ	Тяжелое	2	50	–	50
	Средней тяжести	12	25	33,3	41,7
	Легкое	4	25	25	50
	Всего	18	27,8	27,8	44,4

Ремиссия увеита на фоне лечения АДА отмечалась достоверно чаще, чем при использовании ИНФ (45,5 и 21% соответственно; $p < 0,05$) при сравнимой тяжести заболевания в обеих группах. Положительная динамика отмечена еще у 38,6% из 44 больных с активным воспалением в период начала терапии (см. рисунок). Лечение АДА обеспечивало благоприятные результаты при любой тяжести увеита (см. табл. 3).

Необходимо отметить, что в группу с тяжелым течением вошли два ребенка с болезнью Бехчета и увеитом, резистентным к проводимой ранее местной терапии ГК и системной терапии циклоспорином. У обоих пациентов на фоне лечения АДА наступила стойкая ремиссия воспалительного процесса, сохранявшаяся в течение всего периода наблюдения (25 и 34 мес). При наступлении ремиссии были отменены циклоспорин и местная противовоспалительная терапия, в то время как у пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами уменьшить частоту инстилляций (до двух раз в день и менее) удалось лишь в единичных случаях.

Следует подчеркнуть, что у 4 из 11 детей, ранее получавших ИНФ без эффекта в отношении увеита, при лечении АДА наступила ремиссия, у 5 — улучшение, у 2 — активность воспалительного процесса сохранялась. У двух детей с дебютом увеита в период терапии ИНФ и у одного на фоне лечения ЭТЦ при назначении АДА отмечена положительная динамика.

Однако у 7 из 16 (43,8%) пациентов, получавших препарат с эффектом, наблюдалась активизация увеита или нарастание частоты обострений через 11–24 мес после начала терапии. Двум пациентам АДА был назначен на фоне ремиссии увеита, при динамическом наблюдении в сроки до 6 мес рецидивов выявлено не было.

При назначении АБЦ больным с активным увеитом в 5 из 18 случаев (27,8%) отмечалась ремиссия, еще в 5 (27,8%) — улучшение (см. рисунок, табл. 3). У одного ребенка увеит впервые развился на фоне лечения АБЦ, у одного — был в стадии стойкой ремиссии. Следует подчеркнуть, что положительная динамика в отношении увеита отмечена только у 2 из 8 (25%) детей, получавших ранее с недостаточной эффективностью ингибиторы ФНО α , в то время как у пациентов, не получавших ГИБП, ремиссия наступила в 4 (40%), улучшение — еще в 4 (40%) из 10 случаев при сравнимой тяжести воспалительного процесса в обеих группах.

Отчетливого влияния первой инъекции ингибиторов ФНО α и АБЦ на течение увеита, как правило, не наблюдалось: уменьшение активности воспаления отмечалось через 0,5–1,5 мес, а ремиссия увеита наступала через 2–4 мес, что зависело от тяжести заболевания. В случаях отсутствия положительной динамики в этот период дальнейшее применение препаратов не вело к стабилизации процесса в глазу.

Из 4 детей, которым был назначен РТМ, после первого курса терапии у троих наступила ремиссия увеита, в том числе у одного с ранее неэффективным применением ИНФ и у одного с тяжелым обострением увеита через год лечения АДА. Однако у обоих пациентов через 4 и 5 мес после второго курса лечения отмечен рецидив увеита, и проведенный первому ребенку через 6 мес третий курс терапии не привел к купированию воспалительного процесса.

Терапия ТЦЗ проводилась только одному ребенку, что не позволяет оценить эффективность препарата в отношении увеита. У пациентки с тяжелой полиартикулярной формой ЮИА, отсутствием ремиссии заболевания, несмотря на различные варианты базисной терапии, в том числе ГИБП, и рецидивирующим увеитом на фоне замены АБЦ на ТЦЗ в схеме комплексной терапии, включающей помимо ГИБП метотрексат и циклоспорин, отмечено тяжелое обострение увеита.

Следует отметить, что послеоперационный период хирургических вмешательств (по поводу катаракты, глаукомы или фиброзных изменений стекловидного тела), выполненных у 20 пациентов на фоне применения ГИБП (37 операций на 26 глазах), в большинстве случаев протекал без воспалительных осложнений.

Местных нежелательных явлений при назначении ГИБП отмечено не было. У одного ребенка в двух глазах и у другого в одном в отдаленном (3–6 мес) послеоперационном периоде наблюдались внутриглазные кровоизлияния неясного генеза на фоне вялотекущего увеита или его обострения, однако связи их развития с введением ингибиторов ФНО α выявлено не было.

По данным медицинских документов, системные побочные эффекты возникли у 12 (14%) наблюдаемых нами пациентов (инфузионные реакции — у 5, транзиторная гипотензия — у 3, реактивация латентного туберкулеза — у 2, значительное увеличение частоты респираторных инфекций — у 2), в связи с чем у 6 (7%) ГИБП были отменены.

Анализ заключений ревматологов показал, что параллелизм в ответе на ГИБП со стороны увеита и суставного синдрома наблюдался у 28 из 44 (64%) детей, получавших ИНФ, у 36 из 44 (82%) — АДА и у 12 из 19 (63%) — АБЦ.

Обсуждение

Как показали наши наблюдения, включение ГИБП в схему лечения 92 детей с РЗ и различной тяжестью и активностью увеитов, более чем в половине случаев резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии, оказало положительное влияние на течение глазного процесса у 42–84,1% пациентов. Однако ремиссия увеита наступила только у 21–45,5% детей, а в 15,9–58% случаев ГИБП не оказывали существенного действия на активность воспалительного процесса в глазу даже в составе комбинированной системной и местной терапии и при легком течении увеита.

По данным проведенных немногочисленных исследований, эффективность ГИБП, преимущественно ингибиторов ФНО α , у детей с увеитами, ассоциированными с РЗ, значительно варьирует и составляет от 35 до 100%, что обусловлено различием критериев отбора больных и успеха терапии, сроков наблюдения, сопутствующего лечения, малым числом пациентов. Вместе с тем в большинстве публикаций подчеркиваются хорошие результаты, относительно небольшая частота побочных реакций и целесообразность назначения ГИБП при недостаточной эффективности традиционной иммуносупрессивной терапии [12–23].

Наиболее эффективным в отношении увеита из применяемых в настоящее время препаратов является АДА. Несмотря на принадлежность к одной группе препаратов, терапевтический эффект ИНФ был значительно ниже, чем АДА, а у 4 пациентов на фоне применения ИНФ отмечался дебют увеита. Увеит развился также у обоих пациентов, получавших ЭТЦ.

Следует отметить, что АДА оказал положительное влияние на течение увеита в большинстве (9 из 11) случаев, резистентных к ИНФ. Вместе с тем при длительном (более 11–24 мес) применении ингибиторов ФНО α почти у половины пациентов отмечено снижение их эффективности с возникновением рецидивов увеита, вероятно, обусловленное развитием вторичной резистентности.

Применение АБЦ оказало положительное влияние на течение увеита более чем у половины детей, однако препарат оказался малоэффективным у пациентов с увеитом, резистентным к терапии ингибиторами ФНО α , а у одного ребенка увеит впервые развился на фоне лечения АБЦ. При назначении РТМ ремиссия наступила у 3 из 4 пациентов, в том числе у двоих с недостаточной эффективностью ингибиторов ФНО α , однако после второго курса лечения вновь отмечены рецидивы увеита.

Полученные данные свидетельствуют, что ГИБП действуют на внутриглазное воспаление менее эффективно, чем на суставной процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000;319 с.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая и иммуносупрессивная терапия. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004;100 с.
3. Grasi A., Corona F., Casellato A. et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol* 2007;43 (5):1139–45.
4. Heiligenhaus A., Niewerth M., Mingels A. et al. Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222(12):993–1001.
5. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in re-cently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001;108(11):2071–5.
6. Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56,(2):647–57.
7. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Gasner G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol* 2007;17 (5):743–8.
8. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond)* 2009;23(5):1192–8.
9. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: ВЕДИ, 2007;368 с.
10. Михельс М., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Науч-практич ревматол* 2011;1:78–93.
11. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):319–24.
12. Foeldvari I., Nielsen S., Kümmeler-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34(5):1146–50.
13. Gallagher M., Quinones K., Cervantes-Cast R. et al. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91(10):1341–4.
14. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224(6):526–31.
15. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C. et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology* 2011;50(8):1390–4.
16. Rajaraman R.T., Kimura Y., Li S. et al. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006;113 (2):308–14.
17. Reiff A., Takei S., Sadelghi S. et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthr Rheum* 2001;44 (6):1411–5.
18. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology* 2006;45(8):982–9.
19. Smith J.A., Thompson D.J.S., Whitcap S. et al. A randomized, placebo-controlled double masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2005;53(1):18–23.
20. Tugal-Tutkun I., Ayranci O., Kasapcopur O., Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS* 2008;12(6):611–3.
21. Tynjälä P., Kotaniemi K., Linahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology* 2007;47(3):339–44.
22. Zulian F., Balzarini M., Falcini F. et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor α refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthr Care Res* 2010;62(6):821–5.
23. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509–16.
24. Катаргина Л.А., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность применения ремикейда при лечении увеитов, ассоциированных с заболеваниями суставов у детей. *Рос педиатр офтальмол* 2009;4:13–7.