

Е.А. Лигостаева<sup>1</sup>, В.Ю. Авдеенко<sup>1</sup>, И.А. Цыганок<sup>1</sup>, Е.А. Беседина<sup>2</sup>, Н.А. Цурикова<sup>1</sup>, Н.Н. Кобзева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Областная детская больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Трудности диагностики ювенильного анкилозирующего спондилоартрита и хронического вирусного гепатита В

### Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «Областная детская больница»

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 219-04-17, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Статья поступила: 14.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье описан клинический пример высокой эффективности адалимумаба — человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  у пациента с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, рефрактерным к терапии классическими иммуносупрессивными препаратами, протекающим на фоне вирусного гепатита В в интегративной фазе. Уже после первой инъекции адалимумаба у пациента уменьшились боли в суставах, выраженность экссудативных изменений в межфаланговых и лучезапястных суставах; достигнуто 50% улучшение по индексам BASDAI (2,4) и ASDAI (1,1). Через 6 мес островоспалительные изменения купировались, полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались общие лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, число лейкоцитов в крови), зарегистрирована фаза неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне терапии адалимумабом, обострения вирусного гепатита В не отмечалось. При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии суставов через 6 мес от начала терапии прогрессирования костно-хрящевой деструкции не выявлено. Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

**Ключевые слова:** ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, лечение, рефрактерность, осложнения, вирусный гепатит В, адалимумаб, эффективность, безопасность, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 109–112)

### ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮОА) распознается в детских лечебно-диагностических учреждениях редко. По данным российских авторов, из 1075 первичных больных артрологического профиля, госпитализированных в педиатрические отделения в течение 5 лет, болезнь была выявлена у 8,4% [1]. Если принять

во внимание, что среди взрослых лиц белой расы манифестный анкилозирующий спондилит встречается с частотой 2:1000 и выше, а среди всех случаев этого заболевания 15–30% приходится на ювенильное начало, то распространенность ЮОА составляет от 0,03 до 0,06% [1]. На практике же ЮОА распознается значительно реже. Относительно небольшой удельный вес ЮОА среди нозо-

Е.А. Ligostayeva<sup>1</sup>, V.Y. Avdeyenko<sup>1</sup>, I.A. Tsyganok<sup>1</sup>, E.A. Besedina<sup>2</sup>, N.A. Tsurikova<sup>1</sup>, N.N. Kobzeva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Regional Pediatric Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Experience of Adalimumab Administration to a Patient with Juvenile Ankylosing Spondyloarthritis and Chronic Virus Hepatitis B

The article presents a clinical case of high effectiveness of adalimumab — human monoclonal antibodies to tumor necrosis factor  $\alpha$  — in a patient with juvenile ankylosing spondyloarthritis refractory to therapy with classic immunosuppressive drugs and secondary to virus hepatitis B in the integrative phase. Joint pains and intensity of exudative alterations in interphalangeal and wrist joints attenuated as early as after the first adalimumab injection; the authors achieved a 50% improvement in indices BASDAI (2.4) and ASDAI (1.1). Acute inflammatory alterations terminated, motion range of the affected joints completely recovered, general laboratory parameters of disease activity (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and white blood cell count) normalized and inactive disease stage was registered after 6 months. Adverse events or virus hepatitis B exacerbations in the setting of adalimumab therapy were not observed. No osteochondral destruction progression was observed at computed and magnetic resonance imaging of joints 6 months after the therapy beginning. Emotional condition and quality of life of the child and his family improved considerably.

**Key words:** juvenile ankylosing spondyloarthritis, treatment, refractivity, complications, virus hepatitis B, adalimumab, effectiveness, safety, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 109–112)

логических форм у детей вызывает затруднения в определении тактики лечения, особенно на фоне сопутствующей патологии. Между тем ранняя диагностика ЮАС и назначение правильного лечения определяют прогноз болезни. Ошибки первичной диагностики ЮАС, по мнению И. П. Никишиной с соавт., обуславливают неадекватность предшествующих терапевтических мероприятий. Так, 22,2% детей с ЮАС лечились в стационарах хирургического, инфекционного и ортопедического профиля, где им проводилась массивная антибактериальная терапия; 4,4% детей перенесли оперативное вмешательство на суставах; у 13,3% использовалась длительная, нередко многомесячная иммобилизация; 3,3% проводились инъекции хондропротекторов, 16,7% — противопоказанные активные бальнеологические и тепловые процедуры [2]. По данным ФГБУ НИИ ревматологии им. Насоновой, только у 23,3% пациентов при первом обращении в педиатрическую клинику соответствующий симптомокомплекс клинических признаков и рентгенологически подтвержденный сакроилеит позволили диагностировать ЮАС [3].

Современная концепция терапии ЮАС предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после идентификации диагноза. Показанием для назначения генно-инженерных биологических препаратов является неэффективность метотрексата в адекватных дозах [4]. Принципиально важным является индивидуальный подход к выбору данных препаратов, который складывается из клинического варианта и длительности болезни, наличия экстраартикулярных проявлений, пола, возраста пациента [5]. Наш текущий клинический опыт располагает клиническим примером эффективности лечения ЮАС на фоне вирусного гепатита В с использованием ингибитора фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  — адалимумаба.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Б., возраст 14 лет, наблюдается в педиатрическом отделении ГБУ Ростовской области «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону с марта 2012 г. Мальчик родился от второй беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные. Масса при рождении составила 3300 г, длина тела 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Приложен к груди на первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 8 мес, затем — на искусственном. Ранее физическое и психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. Привит согласно Национальному календарю профилактических прививок. Детскими инфекциями не болел. Наследственность по ревматическим заболеваниям неотягощена. Мальчик в течение 4 лет страдает хроническим гепатитом В. Ему проводилась противовирусная интерферонотерапия (Пегасис). На протяжении 2 лет вирусный гепатит В находится в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

В ноябре 2011 г. в возрасте 11 лет у мальчика возникли припухлость в области голеностопных суставов; боль в пяточных костях, которая усиливалась при ходьбе; нарушение походки. По месту жительства на основании рентгенографии голеностопных суставов в декабре 2011 г. ортопедом был поставлен диагноз: «Двусторонняя остеохондропатия апофизов пяточных костей (болезнь Хаглунда–Шинца)». Мальчику проводились курсы терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, физиотерапевтические процедуры на голеностопные суставы (озокерит, электрофорез новокаина с анальгином, ультразвук и микроволновая терапия). Тем не менее, отмечалось прогрессирование суставного синдрома: появились боли в правом коленном, голено-

стопных суставах, их деформация; усилилось нарушение походки.

В марте 2012 г. с жалобами на боли и припухлость в области правого коленного и голеностопных суставов, боль в пяточных костях, в области нижней части спины и ягодиц, нарушение походки ребенок впервые поступил в педиатрическое отделение ГБУ РО ОДБ г. Ростова-на-Дону. При осмотре отмечались экссудативные изменения, выраженная болезненность и ограничение движений в правом коленном и голеностопных суставах, нарушение функции в тазобедренных суставах, боль при пальпации илеосакральных сочленений. Длительность утренней скованности достигала 60 мин. В клиническом анализе крови были выявлены умеренный лейкоцитоз до  $14,0 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20 мм/ч; в иммунологическом анализе крови: положительный С-реактивный белок (СРБ) — 15 мг/л, отрицательный антинуклеарный фактор и ревматоидный фактор. По результатам обследования активности вирусного гепатита В не выявлено: сывороточный уровень трансаминаз был в пределах референтных значений, положительные маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, HbcorIgG, анти-HB) подтверждали персистирующую вирусную инфекцию. С учетом характера суставного синдрома и наличия пальпаторной болезненности в области илеосакральных сочленений ребенку была проведена компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов: зарегистрированы признаки двустороннего сакроилеита. Больному проведено иммуногенетическое обследование: выявлен В27 антиген главного комплекса гистосовместимости. Мальчик осмотрен офтальмологом: данных за увеит нет. По результатам проведенного обследования установлен диагноз: «Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, НФС 1–2-й степени, рентгенологическая стадия 2, активности 2–1 стадия». Пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение триамцинолона (1 инъекция), сульфасалазин по 40 мг/кг в сут. На фоне проводимой терапии уменьшились воспалительные изменения и восстановились движения в пораженных суставах, СОЭ и сывороточный уровень СРБ снизились до нормальных величин. Пациент был выписан под наблюдение детского ревматолога, гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями продолжить назначенную терапию под контролем лабораторных показателей.

За время наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным, при контроле клинического анализа крови в динамике показатель СОЭ не превышал верхнюю границу нормы. Терапию осуществляли в полном объеме.

В августе 2012 г. состояние мальчика резко ухудшилось. После перенесенной острой респираторной инфекции вновь появились экссудативные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, боли в спине. Периодически возникали подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. У ребенка отмечалась утренняя скованность продолжительностью до 90 мин. Пациент был госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУ РО «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону. При проведении лабораторного обследования: лейкоцитоз  $17 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 32 мм/ч; положительный СРБ (35 мг/л); сывороточный уровень ревматоидного фактора соответствовал нормативным значениям. По результатам серологического исследования активности вирусного гепатита В не зарегистрировано. Прогрессирование суставного синдрома и недостаточный эффект сульфасалазина стали

основанием для его отмены и назначения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед. Учитывая жалобы на интенсивные боли в суставах, спине, утреннюю скованность до 90 мин, требовался постоянный прием НПВП. На фоне лечения через 8 нед состояние пациента улучшилось: уменьшилась припухлость и вырос объем движений в пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, сывороточный уровень СРБ). До сентября 2013 г. состояние ребенка оставалось стабильным; мальчик наблюдался детским ревматологом, гастроэнтерологом по месту жительства, рекомендованная терапия проводилась.

В сентябре 2013 г. после перенесенного острого гастроэнтероколита у больного развилось тяжелое обострение болезни: температура тела повысилась до фебрильных цифр, стремительно нарастало нарушение функции суставов, снизилось качество жизни. В октябре 2013 г. ребенок повторно поступил в вышеуказанное педиатрическое отделение. Состояние пациента расценено как тяжелое: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная боль и припухлость в коленных и голеностопных суставах, дактилит («сосискообразная» деформация I и IV пальцев левой стопы, I, III пальцев правой стопы), ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах, боль при пальпации илеосакральных сочленений; энтезопатии по ходу остистых отростков поясничных позвонков, в месте прикрепления подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости. Продолжительность утренней скованности составляла 3 ч. Мальчик был эмоционально подавлен. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением межфаланговых суставов стоп, коленных, голеностопных суставов; движения в суставах были ограничены и резко болезненны. Мальчик передвигался с поддержкой. При обследовании: СОЭ увеличена до 31 мм/ч, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; СРБ 50 мг/л; уровни трансaminaз находились в пределах нормативных значений, острофазные маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

Для количественной оценки общей активности болезни использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease activity index). Вопросник для определения индекса BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предложена 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, правая крайняя точка — высшей степени выраженности признака, а для последнего вопроса о длительности скованности — 2 ч и более). Максимальная величина индекса BASDAI составляет 100 единиц. Значение индекса BASDAI  $\geq 40$  единиц свидетельствует о высокой активности болезни. Динамику данного индекса считают чувствительным показателем эффективности лечения.

Индекс ASDAS включает 5 различных признаков заболевания и является более чувствительным методом оценки степени активности заболевания (СОЭ/СРБ, длительность утренней скованности, общая оценка пациентом активности болезни, боль/припухлость периферических суставов). При значении ASDAS  $< 1,3$  определяется низкая степень активности;  $> 1,3$ , но  $< 2,1$  — умеренная, от 2,1 до 3,5 — высокая и  $> 3,5$  — очень высокая. С помощью данного индекса можно оценить эффективность лечения. Уменьшение значения ASDAS на  $\geq 1,1$  свидетельствует о клинически значимом улучшении, а на  $\geq 2,0$  ( $\Delta \geq 2,0$ ) — о значительном улучшении.

Индексы BASDAI и ASDAS у больного составили 46 и 2,5, соответственно, что говорит о высокой активности болезни. Функциональная недостаточность пациента по вопро-

снику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) — 2,375, что свидетельствует о выраженной инвалидизации. По данным ультразвукового исследования коленных суставов были выявлены двусторонний синовит, изменения хрящевой и костной ткани. На рентгенограмме голеностопных суставов отмечались околосуставное увеличение рентгенопрозрачности костей, единичные эрозии.

Принимая во внимание обострение заболевания, прогрессирование суставного синдрома, неэффективность метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела, была предпринята попытка повышения дозы метотрексата до 20 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед. На фоне проводимой терапии отмечались явления диспепсии, повышение уровня трансаминаз (по данным биохимического анализа крови), в связи с чем через 1 мес терапии доза метотрексата была вновь снижена до 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед.

Анализ истории болезни пациента Б. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включавшей глюкокортикоиды для внутрисуставного введения, НПВП, сульфасалазин и метотрексат. Учитывая резистентность к стандартной терапии, было очевидно, что пациент нуждается в назначении генно-инженерных биологических препаратов. Было принято решение о назначении ингибитора TNF-альфа — адалимумаба.

Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ключевому противовоспалительному цитокину TNF  $\alpha$ , полностью состоит из человеческого белка, что обуславливает его низкую иммуногенность, проявляющуюся, в частности, снижением частоты аллергических реакций [6]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 4 лет [7, 8]. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [9, 10]. Так, в длительном рандомизированном клиническом исследовании было продемонстрировано сохранение достигнутого улучшения в течение 7 лет у большой группы пациентов (более 900 больных) [11]. По данным голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring, DREAM), адалимумаб при применении в течение 1 года эффективно снижал активность болезни, повышал функциональную способность пациентов, имел фармакоэкономические преимущества [12, 13].

Адалимумаб пациенту Б. был назначен в стандартной дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту, Диаскинтест, компьютерная томография органов грудной клетки). Уже после первого введения адалимумаба отмечено уменьшение боли в суставах, выраженности экссудативных изменений в межфаланговых и лучезапястных суставах; достигнуто 50% улучшение по индексам BASDAI (2,4) и ASDAS (1,1). После второго введения наблюдалось значительное снижение выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале. Существенно увеличился объем движений в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, уменьшилась продолжительность утренней скованности. Через 2 нед после первого введения адалимумаба у мальчика снизилась потребность в НПВП, а через 4 нед от них удалось полностью отказаться. После третьего введения препарата (через 6 нед) у мальчика снизились лабораторные показатели активности (СОЭ, число лейкоцитов, сывороточный уровень СРБ) и выраженность суставного синдрома. Сохранялись незначительное ограничение движений в лучезапястных суставах и утренняя скованность длительностью до 20 мин. К 12-й нед терапии у пациента

нормализовались лабораторные показатели активности, купировался суставной синдром и полностью восстановился объем движений в суставах. Уровни индексов BASDAI и ASDAS составили 0,4 и 0,2, соответственно. Это позволило констатировать неактивную фазу болезни, а к 18-й нед — медикаментозную ремиссию.

К настоящему времени проведено 19 инъекций адалимумаба, без осложнений. Доза метотрексата снижена до 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела в нед. При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии суставов через 6 мес от начала терапии прогрессирования костно-хрящевой деструкции не выявлено. Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

Пациент продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед амбулаторно по месту жительства. Длительность терапии составляет 38 нед. На фоне лечения адалимумабом у ребенка развилась клинко-лабораторная ремиссия болезни.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении следует обратить внимание на эволюцию течения заболевания, которое дебютировало в возрасте 11 лет олигоартритом, и только через 3 года количественное прогрессирование суставного синдрома привело к развитию полиартрита. ЮАС, согласно МКБ-10, рассматривается в рубрике M08 (Ювенильный артрит, M08.1). В международной классификации ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), разработанной Американской коллегией ревматологов, и классификации ювенильного хронического артрита, предложенной Европейской антиревматической лигой (EULAR), в рамках олигоартикулярного варианта были предусмотрены отдельные рубрики, в частности субтип II, характеризующийся преимущественным развитием у мальчиков, ассоциацией с HLA-B27 и высоким риском развития ЮАС в катамнезе. Употребление термина «ювенильный хронический артрит» для преспондилитических стадий ЮАС представляется оправданным, особенно если использовать такое уточнение, как «ювенильный хронический артрит, HLA-B27-ассоциированный» (применительно к пациентам — носителям данного антигена). Напротив, необоснованно частое употребление термина «ювенильный ревматоидный артрит», традиционно сложившегося в педиатрической ревматологии, в настоящее время неприемлемо. Использование этого термина должно ограничиваться только теми клиническими ситуациями, когда нозологический исход заболевания очевиден, и у пациента уже сформировалась классическая клиническая картина ревматоидного артрита с генерализованным поражением суставов, «ревматоидной кистью» и другими типичными проявлениями (наш пациент полностью соответствовал II субтипу).

Блезнь у пациента Б. характеризовалась длительным течением, нарастающими лабораторными показателями активности, резистентностью к проводимой противоревматической терапии (сульфасалазин, метотрексат), развитием функциональной недостаточности, наличием сопутствующей остеохондропатии пяточных костей. В настоящее время в России при анкилозирующем спондилоартрите разрешены к применению адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. При таких основных клинических проявлениях анкилозирующего спондилоартрита у взрослых, как боль, скованность, периферические артриты и энтезиты, эффективность всех разрешенных к использованию ингибиторов TNF  $\alpha$  (адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) практически одинакова [14]. У больного Б. к применению ингибиторов TNF  $\alpha$  были прямые показания: индекс BASDAI > 4, индекс ASDAI > 2,1. Доказано, что эффективность терапии ингибиторами TNF  $\alpha$  намного выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности [14]. В связи с этим назначение адалимумаба пациенту Б. целесообразнее было провести раньше. Важно отметить, что наш пациент в течение 2 лет проходил лечение по поводу остеохондропатии пяточных костей, не получал противоревматическую терапию, и применение адалимумаба на 3-м году болезни в течение короткого срока оказалось высокоэффективным.

По данным больших регистров, сохранение эффекта ингибиторов TNF  $\alpha$  в течение 1-го года терапии при анкилозирующем спондилоартрите выше, чем при ревматоидном артрите [9]. Назначение адалимумаба пациенту Б. в течение короткого срока позволило купировать суставной синдром с поражением периферических суставов и суставов аксиального скелета, обеспечить почти полное восстановление функции пораженных суставов и снижение лабораторных показателей активности.

По данным больших регистров, сохранение эффекта ингибиторов TNF  $\alpha$  в течение 1-го года терапии при анкилозирующем спондилоартрите выше, чем при ревматоидном артрите [9]. Назначение адалимумаба пациенту Б. в течение короткого срока позволило купировать суставной синдром с поражением периферических суставов и суставов аксиального скелета, обеспечить почти полное восстановление функции пораженных суставов и снижение лабораторных показателей активности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение показывает быструю высокую эффективность адалимумаба у пациента с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, резистентным к базисной противоревматической терапии, на фоне вирусного гепатита В, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории больных.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; 6: 41–8.
2. Никишина И.П., Малиевский В.А., Фёдоров Е.С., Первушина Е.П., Нуриахметова А.Ж. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 3: 170–4.
3. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 2: 131–8.
4. Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В. *Современная ревматология*. 2012; 2: 66–76.
5. Зинчук И.Ю. *Фарматека*. 2014; 7: 77–82.
6. Симпсон К., Марлоу Н., Шоу Дж., Рудакова А.В. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 4: 53–58.
7. Бальцова Л.А., Ивянская Н.В., Арзамаскина Т.Н., Макаркина Е.В., Лавская Я.В. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 6: 93–97.
8. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 6: 142–146.
9. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 6: 123–9.
10. Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Чомахидзе А.М. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 4: 149–153.
11. Schiff M.H., Breedveld F.C., Weisman M.H. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (Suppl. III): 438.
12. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. ARD Online First, published on January 3, 2008 as 10.1136/ard.2007.083675.
13. Vermeer M., Kuper H.H., Bernelot M.H., Hoekstra M., Posthumus M.D. *Arthritis Research Therapy*. 2012; 14: R254.
14. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Денисова Р.В., Лисицын А.О., Слепцова Т.В. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 2: 23–31.