

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Эффективность и безопасность алендроновой кислоты при остеопорозе у больных ювенильным артритом

### Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 12.10.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

48

Поиск и внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения остеопороза является одной из актуальных проблем детской ревматологии. Статья посвящена изучению эффективности и безопасности алендроновой кислоты у 64 больных ювенильным артритом и системным остеопорозом. Показано, что терапия алендронатом в дозе 1 мг/кг массы тела в неделю в течение 12 месяцев способствовала достоверному повышению минеральной плотности кости, уменьшению интенсивности болевого синдрома, снижению сывороточной концентрации С-концевых телопептидов, что свидетельствует об улучшении процессов костного метаболизма.

**Ключевые слова:** ювенильный артрит, остеопороз, дети, лечение, бисфосфонаты, алендроновая кислота.

Ювенильный артрит является одной из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических болезней у детей [1] и характеризуется сложным иммуноагрессивным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, преимущественным деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [2]. Тяжелым осложнением ювенильного артрита является системный остеопороз [3].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что у детей с ювенильным артритом выявляют снижение минеральной плотности кости во всех участках скелета. У этих пациентов чаще, чем у здоровых сверстников, отмечаются переломы костей скелета [4]. Также было отмечено, что у взрослых больных с дебютом ревматоидного артрита в раннем возрасте риск формирования компрессионных переломов выше, чем в среднем в популяции [5].

A.O. Lisitsin, E.I. Alexeeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.V. Isaeva, G.V. Kuznetsova, E.N. Arsenieva, R.V. Denisova

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Efficacy and safety of alendronic acid in patients with juvenile rheumatoid arthritis and osteoporosis

Search for and practical application of new medications to treat of osteoporosis is one of the critical issues in pediatric rheumatology. The article reviews the efficacy and safety of alendronic acid in 64 subjects with juvenile rheumatoid arthritis and systemic osteoporosis. It is demonstrated that alendronate-based therapy in weekly 1 mg/kg doses over 12 months facilitated reliably increased bone density, decreased intensity of pain syndrome, and lowered C-terminal telopeptide serum concentration, which indicates improved bone metabolism processes.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, osteoporosis, children, treatment, bisphosphonates, alendronic acid.

При ювенильном артрите развивается околосуставной и системный остеопороз [1]. Околосуставной остеопороз является наиболее ранним рентгенологическим проявлением (диагностическим критерием) болезни и связан с синтезом провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке сустава. Системный остеопороз развивается во всех участках скелета и приводит к увеличению частоты переломов. В основе развития системного остеопороза лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, простагландинов, протеолитических ферментов, являющихся активаторами костной резорбции, и гипопродукция противовоспалительных цитокинов — ингибиторов костной резорбции [6, 7]. Важная роль в развитии системного остеопороза при ювенильном артрите также принадлежит особенностям проводимой противоревматической терапии, в частности лечению глюкокортикоидами [8].

Необходимо отметить, что в настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по профилактике и лечению остеопороза у детей, не разработаны подходы к лечению остеопороза при ювенильных артритах. Для лечения остеопороза у взрослых больных препаратами первой линии являются бисфосфонаты, высокая эффективность которых и удовлетворительная переносимость хорошо доказаны [9]. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани определяет их лечебное действие при остеопорозе. Применение бисфосфонатов достоверно повышает минеральную плотность костной ткани и предупреждает возникновение переломов позвонков у взрослых больных. Опыт применения бисфосфонатов в детской практике ограничен в связи с тем, что они официально разрешены к применению с 18 лет. Число исследований эффективности бисфосфонатов при остеопорозе у детей с ювенильными артритами крайне невелико. В доступных исследованиях для лечения остеопороза использовался бисфосфонат для перорального приема — алендронат. В 2005 г. Rudge и соавт. [10] провели одномоментное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности алендроновой кислоты у детей с ревматическими болезнями, лечившихся преднизолоном. В исследование было включено 22 ребенка (из них 7 пациентов с ювенильным артритом) в возрасте  $9,9 \pm 2,8$  лет: 11 детей основной группы в течение 1 года лечились алендроновой кислотой в дозе 1–2 мг/кг массы тела в нед, 11 больных группы сравнения получали плацебо. До назначения алендроната показатель минеральной плотности кости BMAD в основной группе составил  $0,266 \text{ г/см}^3$ , в группе плацебо —  $0,255 \text{ г/см}^3$ . Через год лечения показатель BMAD повысился и составил в основной группе  $0,307 \text{ г/см}^3$ , в группе плацебо —  $0,276 \text{ г/см}^3$ . Прирост минеральной плотности кости у детей, лечившихся алендроновой кислотой, был статистически достоверным ( $p = 0,013$ ). На фоне терапии у больных основной группы было отмечено снижение экскреции с мочой маркера костной резорбции — N-концевого телопептида ( $p = 0,007$ ). Серьезных нежелательных явлений на фоне лечения зафиксировано не было.

В другом проспективном мультицентровом исследовании изучалась минеральная плотность кости у 76 детей в возрасте  $12,8 \pm 3,6$  лет, страдающих ревматическими болезнями [11]. Число детей с ювенильным артритом, включенных в исследование, составило 35. У 38 пациентов оценка минеральной плотности кости проводилась на фоне лечения алендронатом. Пациентам с массой тела менее 20 кг алендроновая кислота назначалась ежедневно в дозе 5 мг; больные с массой более 20 кг лечились алендронатом в дозе 10 мг/сут. Через 12 мес

терапии прирост минеральной плотности кости у пациентов, лечившихся алендронатом, составил  $14,9 \pm 9,8\%$  от исходного значения ( $p < 0,002$ ). У детей, не лечившихся алендронатом, повышение минеральной плотности кости было значительно ниже и составило  $2,6 \pm 5\%$ . Авторами было отмечено статистически значимое снижение суточной концентрации костной щелочной фосфатазы, а также экскреции с мочой N-концевого телопептида в группе детей, лечившихся алендроновой кислотой.

В других исследованиях оценка эффективности алендроната проводилась у меньшего контингента детей, без групп сравнения, либо представлена клиническими сообщениями [12–16]. В доступных нам на сегодняшний день публикациях суммарное число детей с ревматическими болезнями, лечившихся алендроновой кислотой, составляет около 100 человек, а детей с ювенильным артритом — около 45. Во всех исследованиях было показано увеличение минеральной плотности кости на фоне терапии алендроновой кислотой. Авторами также наблюдалось значительное улучшение качества жизни пациентов, уменьшение интенсивности болевого синдрома, восстановление способности к самообслуживанию.

Таким образом, опыт авторов, применявших алендроновую кислоту у детей с ревматическими болезнями, свидетельствует о возможности использования бисфосфонатов в детской ревматологической практике. Полученные обнадеживающие результаты определяют необходимость проведения дальнейших исследований эффективности бисфосфонатов у детей.

Все вышеизложенное стало основанием для проведения настоящего исследования, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности алендроновой кислоты при остеопорозе у больных ювенильным артритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные ювенильным артритом в возрасте от 6 до 18 лет (34 девочки, 30 мальчиков). Средний возраст пациентов на момент исследования составил 14,3 (12,8–15,6) лет. У большинства больных был поздний юношеский артрит длительностью более 2-х лет. Средняя длительность заболевания составила 7,2 (5,3–10,4) лет. Для изучения динамики показателей костного метаболизма на фоне терапии алендроновой кислотой все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 39 детей, лечившихся глюкокортикоидами (ГК), во вторую — 25 пациентов, не получавших лечение ГК. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

У большинства детей активность болезни соответствовала II степени. У всех больных выявлялись функциональные нарушения суставов: у 13 — функциональная способность суставов была ограничена, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 39 — была ограничена способность к самообслуживанию (ФК III), 12 больных себя не обслуживали (ФК IV). У детей 1-й группы было зафиксировано 11 переломов позвонков, у больных 2-й группы — 6.

Всем детям проводилась иммуносупрессивная терапия, которая оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

Показаниями для назначения алендроновой кислоты были: наличие у детей тяжелого системного остеопороза и неэффективность антиостеопоретической терапии комбинированными препаратами кальция и витамина D в сочетании с кальцитонином лосося в течение минимум 6 мес. Алендронат назначался с разрешения Этического и Фармулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информи-

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика больных ювенильным артритом, лечившихся алендроновой кислотой

Показатель	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 25)
Юношеский артрит с системным началом (абс.)	30	4
Юношеский полиартрит (абс.)	5	10
Анкилозирующий спондилит (абс.)	4	11
Девочки (абс.)	24	12
Мальчики (абс.)	15	13
Возраст, годы (Me (25%; 75%))	13,5 (13; 15)	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы (Me (25%; 75%))	8,1 (6,4; 8,8)	7,4 (6,5; 9)
Активность болезни		
0	0	0
I	7	14
II	18	9
III	6	10
Функциональный класс		
I–II	9	4
II–III	21	18
III–IV	5	7
Число детей, лечившихся преднизолоном, абс.	39	25
Длительность противоревматической терапии (годы) (Me (25%; 75%))	4,1 (2,5; 8,3)	4,8 (1,3; 8,9)
Число переломов позвонков	11	6

**Таблица 2.** Характеристика противоревматической терапии больных, включенных в исследование

Препарат	Группа 1 (n = 39)		Группа 2 (n = 25)	
	доза (M ± m)	число детей	доза (M ± m)	число детей
Преднизолон	6,2 ± 2,5 мг/сут	39	–	–
Циклоспорин	4,4 ± 0,24 мг/кг в сут	23	4,25 ± 0,33 мг/кг в сут	8
Метотрексат	16,68 ± 3,4 мг/м <sup>2</sup> в нед	36	15,67 ± 4,2 мг/м <sup>2</sup> в нед	23
Сульфасалазин	–	–	40 мг/кг в сут	4
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> за введение	11	375 мг/м <sup>2</sup> за введение	2
Инфликсимаб	7,4 ± 2,2 мг/кг за введение	5	6,7 ± 1,8 мг/кг за введение	9

рованного согласия родителей пациента и самих детей в возрасте старше 14 лет.

Алендроновая кислота назначалась в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю в сочетании с комбинированным препаратом кальция и витамина D.

Критериями включения в исследование являлись: отсутствие данных на эрозивные и язвенные процессы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нормальный сывороточный уровень кальция (общего и ионизированного), мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона. При наличии у больных острых заболеваний верхних отделов ЖКТ проводилось соответствующее лечение. Коррекция гипокальциемии проводилась до назначения алендроната.

Всем пациентам перед началом лечения было проведено полное клиничко-лабораторное обследование, которое

затем проводилось на 24 и 48 неделях терапии. Контроль биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели: интегральный показатель минеральной плотности костной ткани Z-score, оценка пациентом или его родителем выраженности болевого синдрома (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, где 0 мм соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли), сывороточный уровень «золотого» маркера остеобразования — остеокальцина, сывороточный уровень маркера костной резорбции — С-концевого телопептида.

Безопасность терапии алендронатом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля показателей биохимического анализа крови, клиниче-

ского анализа мочи, проведения контрольных эндоскопических исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Для описания данных использовались 50-й процентиль или медиана (Me), а также 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения данных в группах использовался метод Манна–Уитни для 2-х независимых групп. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

Длительность терапии алендроновой кислотой составила 48 нед.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения алендроновой кислоты медиана значения показателя Z-score у всех пациентов, включенных в исследование, превышала  $-2,5$  SD, что свидетельствует о тяжелом остеопорозе (рис. 1, 2). У нескольких детей Z-критерий имел сверхнизкие значения (ниже  $-4$  SD). Эти пациенты отмечали выраженные боли в спине, требовавшие ежедневного применения НПВП.

На фоне лечения алендронатом у детей обеих групп был отмечен прирост минеральной плотности костной ткани. Обращает на себя внимание уменьшение размаха значений z-критерия, выходящих за пределы 25–75 перцентилей, за счет уменьшения числа детей с низкими показателями МПКТ. На фоне проводимого лечения статистически значимый рост медианы значения Z-критерия (в сравнении с исходным показателем) был выявлен спустя 12 мес терапии в группе детей, лечившихся глюкокортикоидами ( $p < 0,05$ , рис. 1), а также спустя 6 и 12 мес терапии

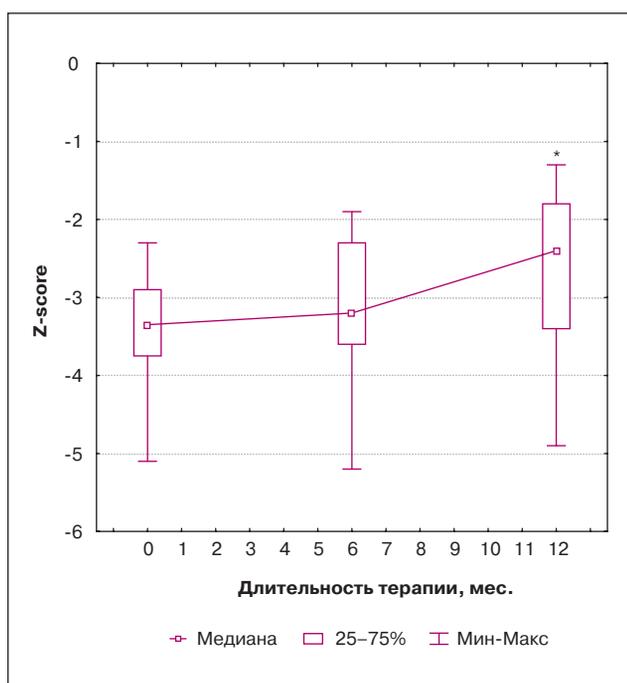
в группе детей, не лечившихся ГК ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно, рис. 2).

Необходимо отметить, что на фоне лечения алендронатом у 1 ребенка, не лечившегося ГК, через 12 мес наблюдения медиана значения Z-критерия превысила пороговую границу остеопении ( $-1$  SD). Таким образом, уровень минеральной плотности костной ткани у этого пациента нормализовался.

На фоне лечения алендроновой кислотой в течение 12 мес отрицательная динамика значения показателя минеральной плотности костной ткани Z-score была отмечена у 2 больных первой и 3 пациентов второй группы. Данное обстоятельство явилось причиной отмены алендроната.

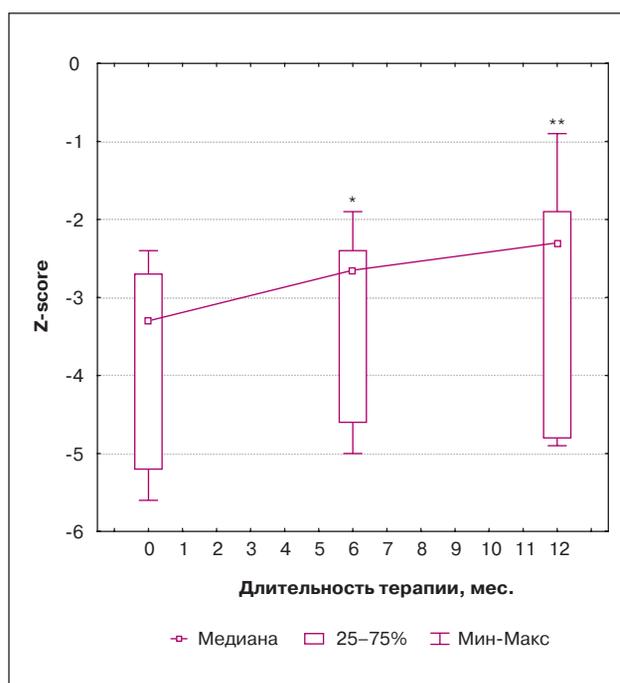
На момент включения в исследование все пациенты предъявляли жалобы на боли в спине. У большинства детей индекс боли составил 50 мм, что свидетельствует о выраженном болевом синдроме. На фоне проводимой терапии у большинства больных было отмечено снижение выраженности болевого синдрома. Уже через 6 мес лечения алендронатом в обеих группах наблюдалось статистически значимое уменьшение индекса боли ( $p < 0,001$ , в сравнении с исходным показателем, рис. 3, 4). Через год приема препарата указанная тенденция сохранялась: медиана значения индекса боли в обеих группах составила 10 мм. У 4-х пациентов первой и 9-ти — второй группы на фоне терапии удалось достичь полного купирования болевого синдрома (через 12 мес терапии значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале составило 0). Снижение интенсивности болевого синдрома через год терапии алендронатом было статистически достоверным ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$  в группах пациентов, лечившихся и не лечившихся глюкокортикоидами).

**Рис. 1.** Динамика показателя минеральной плотности костной ткани Z-score на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами (ВАШ) ( $n = 39$ )



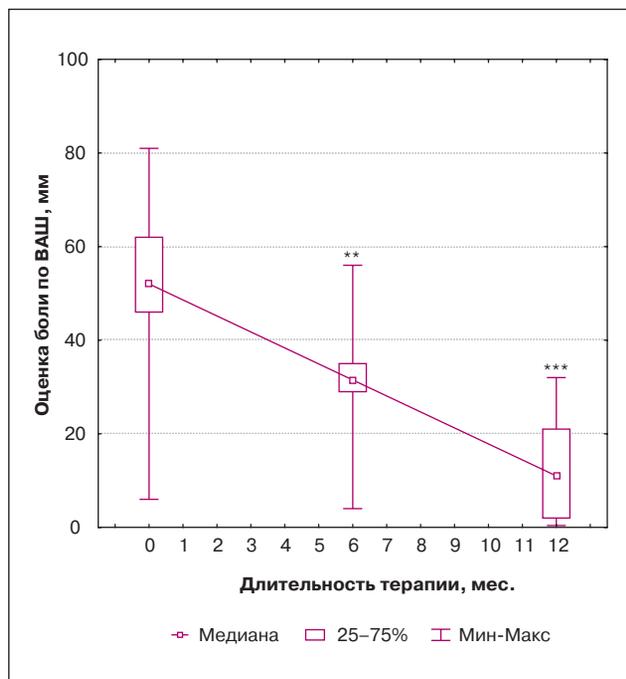
Примечание.  
\*  $p < 0,05$ .

**Рис. 2.** Динамика показателя минеральной плотности костной ткани Z-score на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами (ВАШ) ( $n = 25$ )



Примечание.  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Рис. 3.** Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами ( $n = 39$ )



Примечание.

\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

ми, соответственно). Повторных переломов позвонков и костей периферического скелета через год наблюдения не зафиксировано.

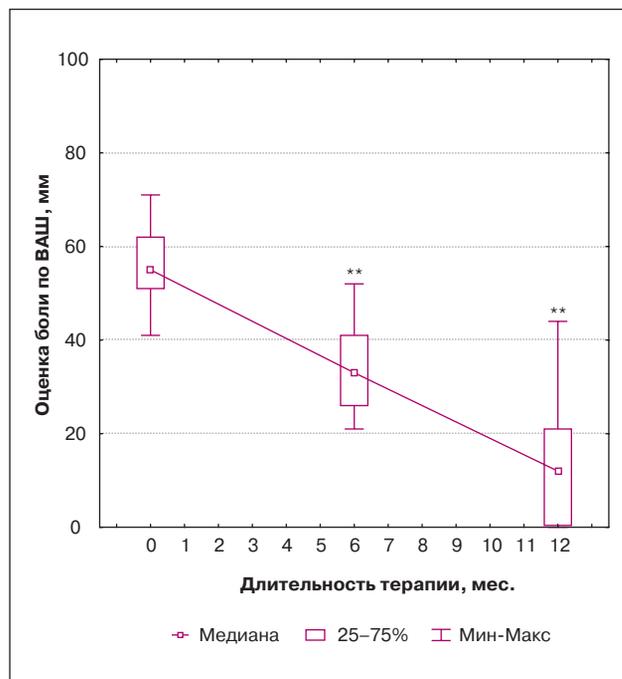
Через 12 мес лечения алендроновой кислотой у 2 пациентов первой группы индекс боли превышал значение 40.

Динамика сывороточного уровня остеокальцина у больных, включенных в исследование, представлено на рис. 5, 6. Как видно из представленных диаграмм, медиана значения концентрации остеокальцина в группе детей, не лечившихся глюкокортикоидами (рис. 6), не отличалась от нормативных значений и составила 61,2 нг/мл (при норме: 41,75–117 нг/мл). Сывороточный уровень остеокальцина у пациентов данной группы оставался практически неизменным в течение всего срока наблюдения.

В группе детей, получающих терапию глюкокортикоидами, до назначения алендроновой кислоты медиана значения остеокальцина была ниже нормативных значений и составила 40 нг/мл (рис. 5). У ряда больных отмечались сверхнизкие значения данного маркера остеобластического происхождения (до 3 нг/мл), что, по всей видимости, связано с негативным влиянием глюкокортикоидов на остеообласты. У детей, лечившихся глюкокортикоидами, через 6 и 12 мес терапии алендронатом сывороточный уровень остеокальцина достоверно повысился ( $p < 0,05$ ) и достиг нормативных значений (рис. 5).

До начала терапии алендроновой кислотой медиана значения концентрации С-концевого телопептида в обеих группах превышала нормативные значения (7,38–11,3 нмоль/л), что свидетельствует о высокой скорости резорбции костной ткани (рис. 7, 8). Уровень С-концевого телопептида у детей, лечившихся глюкокор-

**Рис. 4.** Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами ( $n = 25$ )



Примечание.

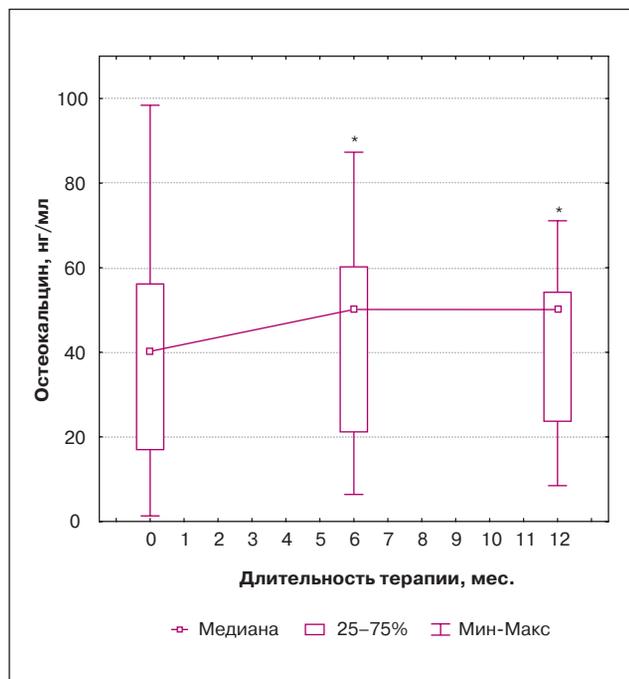
\*\*  $p < 0,01$ .

тикоидами, составил 12,1 нмоль/л, а у больных, не получавших ГК, — 12,42 нмоль/л. В группе больных, лечившихся глюкокортикоидами, через 6 и 12 мес терапии алендроновой кислотой было выявлено статистически значимое снижение концентрации С-концевого телопептида сыворотки крови ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). Через 12 мес терапии медиана значения С-концевого телопептида достигла нормального уровня и составила 7,89 нмоль/л (рис. 7). Медиана значения концентрации С-концевого телопептида у детей, не лечившихся ГК, достоверно снизилась через 12 мес терапии алендронатом ( $p < 0,05$ ) и достигла верхней границы нормы (рис. 8). Переносимость алендроновой кислоты у больных ювенильным артритом была удовлетворительной.

Наиболее частые нежелательные явления были связаны с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 3). Через 6 мес терапии у 3 пациентов, получавших терапию глюкокортикоидами, и у 1, не принимавшего ГК, отмечено развитие эрозивного эзофагита. Геморрагический гастрит был выявлен у 2 детей первой и 1-го второй группы. В 3 из 10 указанных случаев поражение ЖКТ было связано с нестрогим соблюдением правил приема алендроната: 1 пациентка запивала препарат фруктовым соком, 2 ребенка периодически принимали препарат после завтрака. Всем больным алендронат был временно отменен. Лечение препаратом было продолжено после завершения курса гастропротективной терапии.

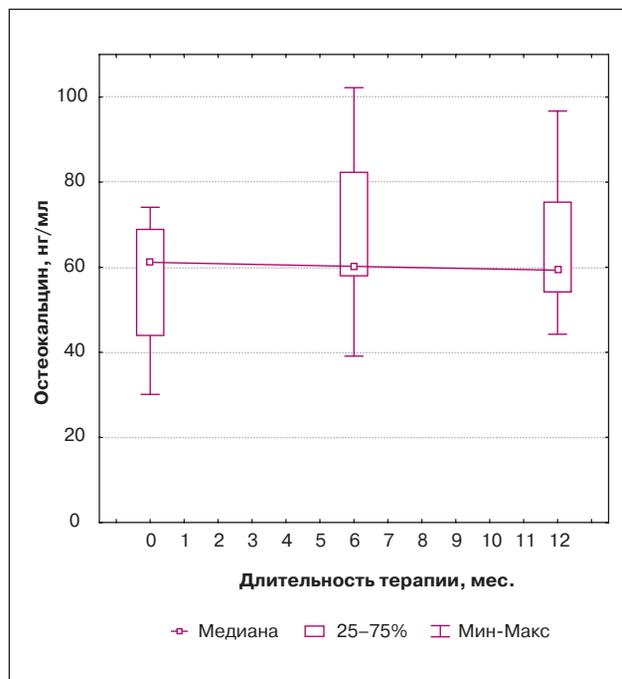
Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была выше через 12 мес лечения алендроновой кислотой. Эрозивный эзофагит был диагностирован у 4 больных, получавших терапию глюкокортикоидами, и у 3-х детей, не принимавших ГК. Развитие

**Рис. 5.** Динамика сывороточного уровня остеокальцина (норма 41–117 нг/мл) на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами (n = 39)

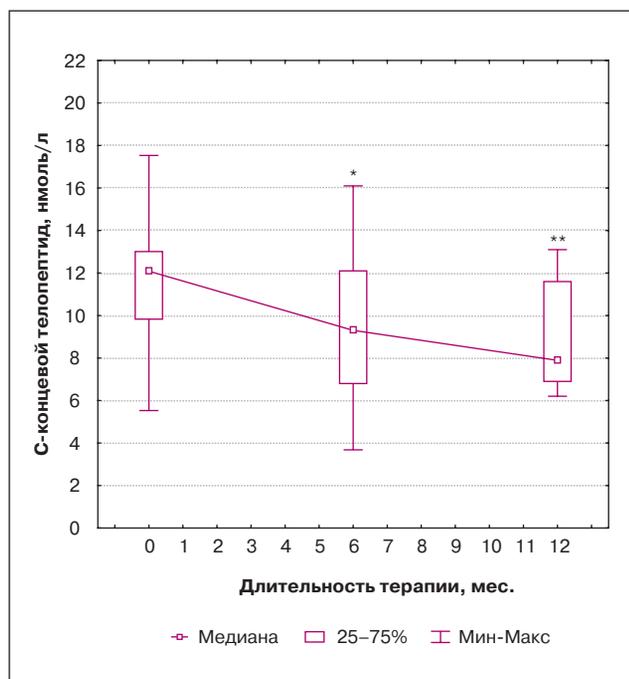


Примечание.  
\*  $p < 0,05$ .

**Рис. 6.** Динамика сывороточного уровня остеокальцина (норма 41–117 нг/мл) на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами (n = 25)

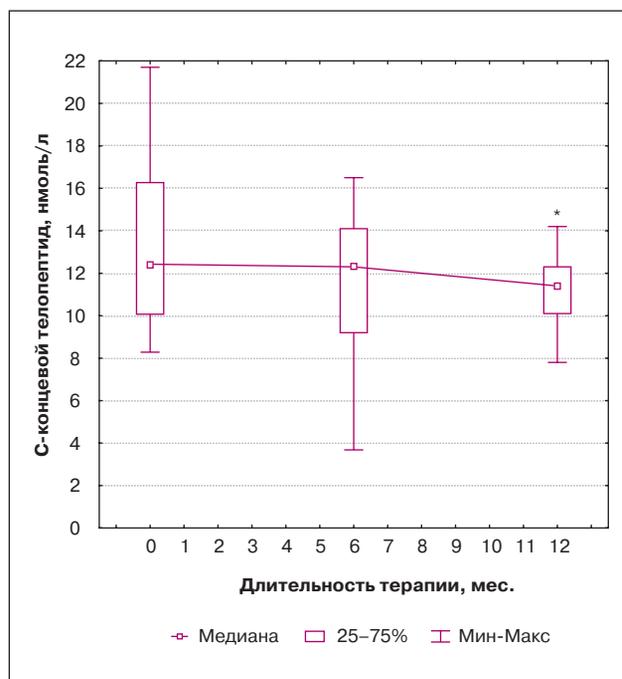


**Рис. 7.** Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида (норма 7,38–11,3 нмоль/л) на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами (n = 39)



Примечание.  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Рис. 8.** Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида (норма 7,38–11,3 нмоль/л) на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами (n = 25)



Примечание.  
\*  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Нежелательные явления терапии алендроновой кислотой у больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Нежелательные явления	6 месяцев терапии		12 месяцев терапии	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Эзофагит	3	1	4	3
Гастрит	2	1	2	2
Гипокальциемия	2	1	–	–
Аллергические реакции	–	2	–	–
Всего	7	5	6	5

геморрагического гастрита было отмечено у 2 пациентов первой и 2-х — второй. По поводу выявленных изменений всем детям назначалась гастропротективная терапия. Повторное поражение верхних отделов ЖКТ явилось основанием для отмены алендроната 6 больным.

В течение первых 6 мес терапии алендроновой кислотой у 3 детей при контрольном биохимическом исследовании отмечалась гипокальциемия. Сывороточный уровень кальция восстановился после коррекции дозы комбинированного препарата кальция и витамина D. Через год терапии алендронатом сывороточный уровень кальция у всех пациентов оставался в норме.

После первого приема алендроновой кислоты у 2 больных было отмечено развитие аллергической реакции в виде появления зудящей сыпи вокруг рта и на локтях. Указанная реакция купировалась после назначения антигистаминных препаратов и не повторялась при последующем приеме алендроната.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные о лечении остеопороза алендроновой кислотой у 64 пациентов с ювенильным артритом. На сегодняшний день это одно из первых исследований эффективности

и безопасности бисфосфонатов у детей с ревматическими болезнями в России. Результаты исследования показали, что алендроновая кислота обладает выраженным антиостеопоретическим эффектом у 87% больных ювенильным артритом. У детей, лечившихся глюкокортикоидами, терапия алендронатом в течение 12 мес способствовала достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, повышению минеральной плотности костной ткани, нормализации сывороточной концентрации маркеров костного метаболизма (остеокальцина и С-концевого телопептида). У больных, не лечившихся глюкокортикоидами, терапия алендроновой кислотой в течение 12 мес способствовала достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, повышению минеральной плотности костной ткани, снижению сывороточной концентрации С-концевого телопептида. Таким образом, результаты нашего исследования показали, что алендроновая кислота высокоэффективна для лечения остеопороза у больных ювенильным артритом. Для разработки алгоритма лечения этого тяжелого контингента больных бисфосфонатами необходимо проведение дальнейшего исследования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. *Lindsley Textbook of Pediatric Rheumatology* 5 th ed. Philadelphia W.B. Saunders, 2005.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук-во для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
- Prieur A.M., Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis // *Curr Rheumatol Rep*. 2001. V. 3, № 5. P. 371–378.
- Thornton J., Ashcroft D., O'Neill T. et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management // *Health Technol Assess*. 2008. V. 12, № 3. P. 1–208.
- French A.R., Mason T., Nelson A.M. et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study // *J Rheumatol*. 200. V. 29, № 5. P. 1065–1070.
- Feldmann M., Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics // *Immunological Reviews*. 2008. V. 223. P. 7–19.
- Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation // *Nutrition reviews*. 2007. V. 65, № 12. P. 147–151.
- Falcini F., Trapani S., Civinini R. et al. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry // *J Endocrinol Invest*. 1996. V. 19, № 3. P. 165–169.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. Российская ассоциация по остеопорозу / Под редакцией Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. — М.: Гэотар, 2005.
- Rudge S., Hailwood S., Horne A. et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment // *Rheumatology (Oxford)* 2005. V. 44. P. 813–818.
- Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study // *Arthritis Rheum* 2000. V. 43. P. 1960–1966.
- Cimaz R., Gattorno M., Sormani M.P. et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases // *J Rheumatol*. 2002. V. 29. P. 1786–1792.
- Fernandes J.L., Viana S.L., Rocha A.L. et al. Biphosphonate-induced radiographic changes in two pediatric patients with rheumatic diseases // *Skeletal Radiol*. 2004. V.33. P. 732–736.
- Bardare M., Grassi A., Dell'Era L. et al. Alendronate in the treatment of osteoporosis in rheumatic diseases of childhood // *Ann Rheum Dis*. 2000. V. 59. P. 742.
- Bayer M., Stepan J., Kutilek S. Alendronate in treatment of osteoporosis in childhood // *Osteologicky Bulletin* 2002. V. 7. P. 23–24.
- Unal E., Abaci A., Bober E. et al. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006. V. 19, № 4. P. 523–528.