

Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, С.С. Акулова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ритуксимаба у больной системным ювенильным ревматоидным артритом

ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, РЕЗИСТЕНТНОГО К СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОВРЕМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ НАЛИЧИЕМ ТАКИХ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ЛИХОРАДКА, СЫПЬ, ПЕРИКАРДИТ, ЛИМФАДЕНОПАТИЯ, ГЕПАТОМЕГАЛИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ И ВЫСОКИМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АКТИВНОСТИ. ВКЛЮЧЕНИЕ РИТУКСИМАБА В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗВОЛИЛО СНИЗИТЬ ОБЩУЮ АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КУПИРОВАТЬ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, УЛУЧШИТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СУСТАВОВ, НОРМАЛИЗОВАТЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА СОСТАВИЛА 5 МЕС И 4 МЕС ПОСЛЕ ПЕРВОГО И ВТОРОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ, СООТВЕТСТВЕННО. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. ОДНАКО НЕОБХОДИМЫ ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ К CD20+ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РИТУКСИМАБ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.

96

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 28.09.2006 г.,
принята к печати 18.11.2006 г.

Ревматоидный артрит — это иммуноагрессивное Т-В-лимфоцитарное (синоним: гуморально-клеточное, кооперативное) заболевание. Процесс развивается вследствие активации как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. До недавнего времени считалось, что основным патогенетическим механизмом в развитии ревматоидного артрита является активация Т-клеток, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкины 1,6 и другие. Однако экспериментальные исследования свидетельствуют также и о фундаментальной роли В лимфоцитов в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (ювенильного ревматоидного артрита). Показано, что В лимфоциты способны презентировать антиген и тем самым активировать CD4+ Т лимфоциты по Th1-типу; В-клетки синтезируют ревматоидный фактор, а также провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ 1, лимфотоксин, ИЛ 6, ИЛ 10), которые индуцируют деструкцию хрящевой и костной ткани суставов; В-клетки, синтезирующие ревматоидный фактор, взаимодействуют с иммунными комплексами и презентируют широкий спектр аутоантигенов; активированные В-клетки экспрессируют ко-стимулирующие молекулы (B7 и CD40), обеспечивающие активацию Т-клеток.

Все вышеизложенное явилось основанием для исследования эффективности препарата ритуксимаб (Мабтера, «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд.», Швейцария) при ревматоидном артрите. Ритуксимаб представляет собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В лимфоцитов — CD20 (человеческий IgG каппа и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC — C2B8).

CD20 — это клеточный мембранный антиген, который экспрессируется на «ранних» и «зрелых» В лимфоцитах. Он не определяется на стволовых, «ранних»

Ye.I. Alekseyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina,
S.S. Akulova

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

Experience of rituximab application on a patient, suffering from juvenile rheumatoid arthritis

THE ARTICLE DESCRIBES THE RUN OF THE SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, WHICH IS RESISTANT TO THE STANDARD ANTIRHEUMATIC THERAPY. THE DISEASE WAS CHARACTERIZED BY SUCH SYSTEMIC IMPLICATIONS OF THE DISEASE, AS: FEVER, RASH, PERICARDITIS, LYMPHADENOPATHY, HEPATOMEGLY ACCOMPANIED BY THE GENERALIZED JOINT SYNDROME AND HIGH LABORATORY INDICES OF ACTIVITY. INTRODUCTION OF RITUXIMAB INTO THE TREATMENT SCHEME ALLOWED THE RESEARCHERS TO DECREASE THE GENERAL ACTIVITY OF THE DISEASE, ARREST THE SYSTEMIC IMPLICATIONS, IMPROVE FUNCTIONAL STATUS OF THE JOINTS, AND NORMALIZE THE LABORATORY INDICES OF ACTIVITY. THE EFFECT DURATION WAS 5 MONTHS AND 4 MONTHS AFTER THE FIRST AND SECOND COURSE OF TREATMENT BY RITUXIMAB ACCORDINGLY. THE TREATMENT RESULTS PROVE THE PERSPECTIVE OF RITUXIMAB APPLICATION WITHIN THE COMPLEX THERAPY FOR THE PATIENTS, SUFFERING FROM JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. HOWEVER, IT IS NECESSARY TO CONDUCT FURTHER RESEARCH TO IDENTIFY THE LOCATION OF ANTIBODIES TO CD 20+ WITHIN THE THERAPY SCHEME OF THIS DISEASE.

KEY WORDS: CHILDREN, TREATMENT, RITUXIMAB, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

пре-В-клетках, дендритных и плазматических клетках. CD20 не высвобождается с мембраны В лимфоцитов и не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной молекулой CD20.

Действие ритуксимаба заключается в удалении В лимфоцитов посредством комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [1, 2]. Отсутствие экспрессии CD20 на стволовых, «ранних» пре-В лимфоцитах и плазматических клетках обеспечивает сохранение В-клеточного иммунного ответа в условиях удаления В лимфоцитов под воздействием ритуксимаба.

В настоящее время проведён ряд клинических исследований, в которых была показана высокая эффективность ритуксимаба у взрослых больных ревматоидным артритом, резистентным к терапии «стандартными» иммунодепрессантами и ингибиторам ФНО- α [3–11]. Результаты исследований показали, что ритуксимаб достоверно эффективней плацебо, монотерапии метотрексатом, он замедляет прогрессирование костно-хрящевой деструкции и повышает качество жизни больных. В детской ревматологической практике в настоящее время также применяется биологическая терапия. Наиболее широко — блокаторы ФНО- α . Однако, анализ их эффективности показал, что наибольшим терапевтическим эффектом они обладают при суставных формах ЮРА и часто бывают неэффективны у больных системными формами болезни [12, 13].

Все вышеизложенное явилось основанием для применения ритуксимаба у больной с тяжёлым системным ЮРА, резистентным к стандартным противоревматическим препаратам. Больная Б. 7 лет, поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в марте 2005 г. с жалобами на лихорадку до 39°C, пятнисто-папулёзные высыпания на коже, боли за грудиной, боли и припухлость в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей и стоп.

Из анамнеза известно, что девочка от первой беременности, протекавшей без особенностей. Родилась в срок с массой тела 2800 г, ростом — 52 см. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 2,5 лет прививалась по индивидуальному графику. Перенесённые заболевания — редкие ОРВИ, ангина, ветряная оспа. Наследственность не отягощена.

Больная с марта 2001 г. — с 2 лет 5 мес, когда без провоцирующих факторов начались подъёмы температуры до 40°C, появились боли, скованность и припухлость в правом голеностопном суставе.

Девочка была обследована в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы Башкортостана. Были выявлены симметричный полиартрит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, в общем анализе крови — повышение СОЭ до 55 мм/ч. Был выставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, системный вариант, полиартрит, активность III степени, рентгенологическая стадия — 2, функциональный класс — 1. В августе 2001 г. были назначены преднизолон в начальной дозе 20 мг в сут со снижением до 5 мг в сут в течение года, метотрексат 5 мг в нед с повышением дозы до 10 мг в нед в течение полугода. Эффекта от проводимой терапии не было. Сохранялся суставной синдром, лихорадка. В течение четырёх лет многократно поступала в стационар по месту жительства, сохранялась лихорадка, полиартрикулярный суставной синдром, поражение внутренних органов, ускорение СОЭ. Девочка лечилась циклоспорином в дозе 75 мг в сут, пульс-терапией метилпреднизолоном и метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и преднизолоном для перорального применения. Было проведено три курса плазмафереза.

Однако эффект от терапии был кратковременный. У девочки непрерывно рецидивировали системные проявления: лихорадка, сыпь, полисерозит, пневмонит с сердечно-лёгочной недостаточностью. Сохранялся активный полиартрикулярный суставной синдром.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН наблюдается с 20 марта 2005 г. с диагнозом: юношеский артрит с системным началом (M08.2) (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит, пневмонит, лихорадка, сыпь); генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, челюстно-височных, плечевых, коленных, голеностопных суставов и мелких суставов кистей и стоп. Активность 3-й степени. Недостаточность функции 3–4-й степени. Анатомический класс 3–4. Синдром Кушинга (нанизм, ожирение, гипертрихоз, остеопороз).

Девочке была проведена коррекция терапии: метотрексат отменён и начато проведение пульс-терапии циклофосфамидом в дозировке 15 мг/кг (270 мг на введение) однократно с частотой 1 раз в мес.

Терапия циклофосфамидом в сочетании с циклоспорином, глюкокортикоидами для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, иммуноглобулином натуральным проводилась в течение 9 мес. Эффекта от лечения не было. 2 декабря 2005 г. девочка в очередной раз поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При осмотре состояние тяжёлое. Лихорадит до 38°C. На коже груди, живота, спины пятнисто-папулёзная сыпь (рис. 1). Отмечаются проявления медикаментозного синдрома Кушинга (рис. 2). Пальпируются единичные подчелюстные, переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные, размером до 0,5–0,8 см. В лёгких дыхательные везикулярные, проводится равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, верхняя — 2-е ребро, левая — на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. ЧСС — 120 ударов в мин. Тоны сердца приглушены, тахикардия, выслушивается негрубый систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. АД на левой руке — 90/50 мм. рт. ст. Appetit плохой. Язык обложен беловатым налетом. Живот обычной формы, симметричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +2,0 см от края рёберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезёнка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Выявляется выраженная припухлость, болезненность и ограничение движений в коленных, голеностопных, лок-

Рис. 1. Пятнисто-папулёзная сыпь на предплечье



Таким образом, несмотря на проводимое лечение двумя иммунодепрессантами — цитостатиком (циклофосфамид) и селективным иммунодепрессантом (циклоспорин) в сочетании с глюкокортикоидами, состояние девочки оставалось тяжёлым. Было принято решение о проведении коррекции противоревматической терапии. Непрерывное рецидивирование системных проявлений и суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, резистентность к глюкокортикоидам, трём иммунодепрессантам (метотрексату, циклофосфамиду, циклоспорину), иммуноглобулину для внутривенного введения, нарастание инвалидизации и тяжёлые побочные эффекты глюкокортикоидной терапии явились основанием для назначения девочке ритуксимаба. В комбинации с ритуксимабом девочке продолжено лечение метилпреднизолоном 4 мг в сут и ежемесячное внутривенное введение циклофосфамида в дозе 270 мг. Было проведено две инфузии ритуксимаба в дозировке 375 мг/м² поверхности тела (240 мг на введение) с интервалом в 14 дней. При первой инфузии ритуксимаба у девочки отмечалась головная боль, рвота, аллергическая сыпь. В связи с этим инфузия была приостановлена и внутривенно введено 250 мг метилпреднизолона в течение 40 мин. На фоне введения глюкокортикоидов аллергические реакции купировались и инфузия ритуксимаба была продолжена. Перед второй инфузией препарата девочке в плановом порядке было введено внутривенно 250 мг метилпреднизолона. Побочных реакций во время второй инфузии ритуксимаба не было.

Анализ темпов развития эффекта ритуксимаба показал, что через 4 нед после второго введения препарата у девочки купировались системные проявления, прекратились подъёмы температуры и высыпания, нормализовались границы относительной сердечной тупости, размеры и количество пальпируемых периферических лимфатических узлов и размеры печени. Значительно уменьшились воспалительные изменения и вырос объём движений во всех поражённых суставах — в плечевых, коленных, локтевых, лучезапястных, мелких суставах кистей (рис. 7, 8). Девочка начала себя обслуживать, доставать руками лопатки, поднимать руки вверх (рис. 9), хорошо собирает пальцы в кулак (рис. 10), свободно ходит на цыпочках, пятках, самостоятельно приседает (рис. 11), достаёт руками до пола.

По данным ЭХО-КГ перестали визуализироваться сепарация и утолщение листков перикарда.

В этот же период наблюдалось снижение и нормализация лабораторных показателей.

♦ Общий анализ крови от 01.02.2006 г.: Нв — 93 г/л, эритроциты — $4,09 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 52%, лимфоциты — 35%, эозинофилы — 2%, моноциты — 10%; тромбоциты — 353×10^9 /л, СОЭ — 15 мм/ч. Время кровотечения — 0 сек., время свёртывания — 3 мин. 20 сек.

♦ Иммунологический анализ крови от 01.02.2006 г.: IgG — 882 мг% (норма — 823–869 мг%), IgM — 184 мг% (норма — 94–100 мг%), IgA — 142 мг% (норма — 77–90 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 358 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — 0,1 мг% (норма до — 0,8 мг%).

♦ Иммунофенотип лимфоцитов: доля CD20+ в общем количестве лимфоцитов составила после первого введения препарата — 0,6%, после второго введения — 1,6%. С февраля по апрель 2006 г. состояние девочки оставалось удовлетворительным, системные проявления не рецидивировали, суставной синдром был вне обострения. В апреле 2006 г. девочка перенесла ветряную оспу. Через месяц после перенесённой инфекции вновь отмечено

обострение заболевания в виде лихорадки до 38,5°C, припухлости, болезненности и ограниченной подвижности в коленных, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей. Отсутствовали такие системные проявления, как сыпь, перикардит. Повысились лабораторные показатели активности:

♦ Общий анализ крови от 05.06.2006 г.: Нв — 97 г/л, эритроциты — $4,22 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $11,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 66%, лимфоциты — 28%, эозинофилы — 2%, моноциты — 4%; тромбоциты — 922×10^9 /л, СОЭ — 58 мм/ч. Время кровотечения — 0 сек., время свёртывания — 3 мин. 40 сек.

♦ Иммунологический анализ крови от 05.06.2006 г.: IgG — 1164 мг% (норма — 823–869 мг%), IgM — 136 мг% (норма — 94–100 мг%), IgA — 144 мг% (норма — 77–90 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 1086 мВ (норма — 109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — 5,6 мг% (норма до — 0,8 мг%).

♦ Иммунофенотип лимфоцитов от 08.06.2006 г.: доля CD20+ в общем количестве лимфоцитов повысилась до 10%.

Учитывая развившееся обострение ювенильного ревматоидного артрита, хороший эффект после первых двух введений ритуксимаба, в июле 2006 г. было проведено третье введение препарата в дозе 375 мг/м² поверхности тела (240 мг на введение). Через 4 нед девочка перестала лихорадить, в суставах купировались воспалительные изменения и вырос объём движений. Нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: (лейкоциты — $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 553×10^9 /л, Нв — 107 г/л, СОЭ — 3 мм/ч, IgG — 882 мг%, IgM — 184 мг%, IgA — 142 мг%, циркулирующие иммунные комплексы —

Рис. 7. Общий вид ребёнка после лечения ритуксимабом



Рис. 8. Вид кистей после лечения ритуксимабом (купирование экссудативных изменений в лучезапястных и межфаланговых суставах кистей)



Рис. 9. Восстановление объёма движений в локтевых и плечевых суставах



Рис. 10. Восстановление объёма движений в мелких суставах кистей



358 мВ, С-реактивный белок — отрицательный). При повторном обследовании иммунофенотипа лимфоцитов 17.10.2006 г. содержание В лимфоцитов CD20+ снизилось и составило 2,6% (10% — до третьего введения ритуксимаба). Анализ терапевтической эффективности ритуксимаба у девочки, длительно болеющей системным ювенильным ревматоидным артритом, резистентным к стандартной противоревматической терапии, показал, что включение препарата в схему лечения индуцировало развитие у ребёнка клинико-лабораторной ремиссии через месяц после окончания курса лечения ритуксимабом. Ремиссия болезни сопровождалась резким снижением содержания В лимфоцитов CD20+ в

Рис. 11. Восстановление объёма движений в коленных суставах (легко садится на пятки)



периферической крови. Однако терапевтический эффект был нестойким и через 5 мес у девочки вновь развивается обострение заболевания после перенесённой ветряной оспы. Необходимо отметить, что обострение сопровождалось повышением содержания В лимфоцитов CD20+ почти в 10 раз. Второй курс лечения ритуксимабом был также эффективным, вместе с тем его эффект опять сохранялся лишь в течение 4 мес.

Таким образом, полученные первичные результаты и их анализ свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта ритуксимаба у больной с очень тяжёлым течением системного ювенильного ревматоидного артрита. Однако для определения места ритуксимаба в схеме терапии ювенильного ревматоидного артрита, необходимы дальнейшие исследования его эффективности при различных вариантах течения заболевания, отработка алгоритма лечения и показаний для назначения антител к CD20+.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Johnson P., Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells // *Semin. Oncol.* — 2003 (Suppl. 2). — V. 30. — P. 3–8.
- Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) // *Русский медицинский журнал.* — 2006. — Т. 4, № 25. — С. 1–4.
- Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
- Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61. — P. 883–888.
- De Vita S., Zaja F., Sacco S. et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 46. — P. 2029–2033.
- Kramrn H., Hansen K.E., Gowing E., Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2004. — V. 10. — P. 28–32.
- Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells // *Scan. J. Rheumatol.* — 2004. — V. 33. — P. 82–86.
- Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 48. — P. 2146–2154.
- Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите // *Клин. фармакол. терапия.* — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 55–58.
- Edwards C.W., Szczepanski L., Szechinski J., et al. Efficacy of B-celi-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2005. — V. 350. — P. 2572–2581.
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sospowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54. — P. 1390–1400.
- Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 20–30.
- Martini G., Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment option // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2006. — V. 7, № 4. — P. 387–399.