

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.72-002.77-053.3-085.2

СИСТЕМНАЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (обзор литературы)

Н.В. Муравьева, Б.П. Шох.

Детское отделение Института ревматологии РАМН, Москва

Первые сообщения о применении глюкокортикостероидов (ГКС) у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) появились в 50-60-х годах XX века [33]. Включение ГКС в терапию ЮРА позволило успешно купировать активные системные проявления заболевания, уменьшать выраженность функциональных нарушений, что в совокупности способствовало улучшению качества жизни больных. Однако в первые годы применения ГКС клиницисты, ориентируясь в основном на положительные результаты лечения, недостаточно учитывали опасность побочных эффектов препаратов. Вместе с тем использование чрезмерно высоких доз ГКС неизбежно приводило к развитию серьезных осложнений, что подрывало доверие к ГКС как врачей, так пациентов и их родителей. Кроме того, возникновение обострений на фоне снижения дозы ГКС, формирование гормонозависимости и гормонорезистентности усугубили разочарование педиатров-ревматологов в ГКС. Поэтому на протяжении нескольких десятилетий превалировала тактика ограниченного использования ГКС при ЮРА [7, 10].

В настоящее время наблюдается тенденция к более широкому применению ГКС [10]. Это обусловлено тем, что ГКС по-прежнему остаются самыми мощными противовоспалительными препаратами [12, 15]. Однако в целом проблема системной ГКС-терапии ЮРА является дискуссионной.

В первую очередь, это касается показаний к назначению ГКС. Меньше всего разногласий вызывает необходимость применения ГКС при системной форме ЮРА с яркими клиническими проявлениями, развитием жизнеугрожающих состояний [1, 2, 9, 10, 16, 17, 20, 29, 33, 36, 39, 40, 41, 42, 64, 68, 69, 73]. В то же время целесообразность назначения ГКС больным полиартикулярной формой ЮРА является открытым вопросом. Системная ГКС-терапия при этой форме заболевания чаще всего рассматривается как крайняя мера после безуспешного использования других препаратов и методов лечения [2, 29, 36, 39, 41, 64, 68, 73]. Напротив, ряд исследователей считают возможным раннее применение ГКС и при полиартикулярной форме ЮРА [4, 7, 18, 33, 69].

В последние годы в патогенезе ЮРА определенное значение придают нарушениям в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники [3, 7, 10]. Н.Н. Воронович и соавт. [3] показали, что у больных ЮРА, особенно при системной форме и прогрессирующем течении полиартрита, отмечается низкий уровень сувороточного кортизола. По мнению авторов ГКС можно использовать в качестве заместитель-

ной терапии у пациентов с тяжелым ЮРА, низким базальным уровнем эндогенного кортизола.

Основными методами системной ГКС-терапии являются пульс-терапия и пероральное назначение препаратов.

Пульс-терапия мегадозами ГКС применяется при наиболее тяжелых системных формах ЮРА: у больных с максимальной степенью активности патологического процесса, полиорганным поражением, в том числе - с риском развития жизнеугрожающих состояний [7, 10, 16, 33].

Для проведения пульс-терапии используются метилпреднизолон (метипред) в дозе 20-30 мг/кг массы тела (не более 1 г на одно введение) или дексаметазон (дексавен) в дозе 2-3 мг/кг массы тела (не более 120 мг на одно введение), которые назначаются внутривенно капельно в течение трех последовательных дней. Во время третьей инфузии нередко одновременно вводится циклофосфан в дозе 0,4 г/м² поверхности тела (200-300 мг).

Пульс-терапия приводит к быстрому подавлению активности воспалительного процесса [8, 21, 47, 74]. Между тем изолированное применение пульс-терапии у большинства больных не позволяет получить стойкий эффект [7, 64]. Поэтому после ее окончания назначаются пероральные ГКС в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела и один из базисных препаратов, чаще всего метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю. Только у отдельных пациентов с небольшой длительностью заболевания путем проведения программной пульс-терапии в течение одного года с интервалами в 3 месяца удается избежать назначения пероральных ГКС [8].

Переносимость процедуры пульс-терапии больными ЮРА в целом хорошая. Основными побочными эффектами являются гиперемия лица, ладонные капилляриты, кратковременное изменение вкуса, умеренная артериальная гипертензия, тенденция к брадикардии, транзиторная гипергликемия [8, 64, 74].

Недавно появились сообщения об успешном применении у больных ЮРА так называемой мини-пульс-терапии [1, 17, 61]. При этом метипред назначается в течение 3-х последовательных дней в дозе 5-10 мг/кг массы тела на одно введение. Существует и другая схема «мини-пульс»-терапии: в течение первых 3-х дней метипред применяется в дозе 5 мг/кг, затем последующие 3 дня - в дозе 2,5 мг/кг массы тела на одно введение.

Тем не менее ведущее место среди методов системной ГКС-терапии принадлежит пероральному способу назначения гормональных препаратов.

Для системной пероральной ГКС-терапии используются препараты короткого действия - преднизолон и метилпреднизолон. Применение триамцинолона и дексаметазона нежелательно. Это связано с тем, что длительный прием триамцинолона вызывает развитие мышечной атрофии, похудания, слабости и нередко - гастродуоденальных

Адрес для переписки:

Б.П. Шох.

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-44-81, 115-93-99

язв и вазомоторного синдрома, а использование дексаметазона осложняется выраженным подавлением функции коры надпочечников, возбуждением центральной нервной системы и значительной задержкой жидкости [12, 15].

У больных с системными проявлениями ЮРА J.T. Cassidy и соавт. [33] рекомендуют использовать преднизолон в дозах, составляющих 0,25-1 мг/кг массы тела в сутки. В практике отечественных педиатров-ревматологов традиционно назначаются более высокие дозы ГКС [9, 16, 20]. При тяжелой системной форме ЮРА дозы преднизолона нередко достигают 2-3 мг/кг массы тела в сутки [64, 70, 73]. Низкие дозы ГКС могут использоваться в качестве «bridge»-терапии [33, 39].

Однако в педиатрической ревматологии нет единой точки зрения на определение понятия «низкая доза ГКС». Так, J.T. Cassidy и соавт. [33] рассматривают низкую дозу преднизолона в пределах физиологической (замещающей), то есть 0,1-0,2 мг/кг массы тела в сутки. Другие исследователи расширяют диапазон низких доз до 0,5 мг/кг массы тела в сутки [1, 10, 39]. В то же время подчеркивается, что суточная доза ГКС, составляющая 0,5 мг/кг массы тела, не может считаться «малой» у подростков [39]. Некоторые авторы выделяют понятие «низкая подавляющая доза» (0,5-0,6 мг/кг массы тела в сутки) и «низкая поддерживающая доза» (не более 0,1 мг/кг массы тела в сутки) преднизолона [19]. Н. Michels [10] полагает, что низкая доза ГКС – это доза, обеспечивающая оптимальный лечебный эффект при отсутствии серьезных осложнений (прежде всего выраженной задержки роста); причем пороговой дозы, ниже которой проявляются лишь позитивные эффекты ГКС, возможно, вообще не существует.

Неоднозначным является вопрос относительно тактики проведения системной ГКС-терапии. Существует мнение, что альтернирующий режим назначения ГКС следует применять уже в дебюте ЮРА для предупреждения развития или уменьшения выраженности побочных эффектов [2, 48, 73]. Однако положительные свойства альтернирующей терапии проявляются только при длительном использовании ГКС [12]. Поэтому применять альтернирующий режим целесообразно в период поддерживающего лечения ГКС [7, 18]. Продолжительность системной ГКС-терапии, с точки зрения А.А. Яковлевой [20], не должна превышать 6-8 месяцев. Напротив, другие исследователи считают, что оптимальной схемой является длительная (12-18 мес и более) альтернирующая терапия низкими дозами ГКС [7, 18].

Вместе с тем некоторые авторы пропагандируют отказ от системного перорального применения ГКС при ЮРА. В качестве альтернативы предлагается использовать ГКС в виде «минипульс»-терапии. Кроме того, рекомендуется широкое использование внутрисуставных инъекций ГКС, в том числе в форме «курсового» введения [1, 17].

Данные о клинической эффективности системной ГКС-терапии у больных ЮРА противоречивы.

T.N. Kvien и соавт. [52] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены дети с полиартикулярной и олигоартикулярной формами ЮРА. Авторы показали, что у больных, получавших в течение одной недели преднизолон в суточной дозе 0,4 мг/кг массы тела, по сравнению с пациентами группы плацебо достоверно уменьшилось число активных суставов, увеличилась сила сжатия кистей. Отмечено положительное влияние ГКС на такие показатели, как утренняя скованность, боль в суставах в покое и при движениях, уровень гемоглобина, но различия с контрольной группой не достигли статистической значимости.

По данным Р.И. Грдневой и соавт. [4] у больных системной и полиартикулярной формами ЮРА, леченных преднизолоном в суточной дозе 1-1,5 мг/кг массы тела, в отличие от пациентов, не получавших ГКС, в более ранние сроки купировался болевой синдром и восстанавливалась функция суставов.

Y. Kimura и соавт. [48] показали, что на фоне альтернирующей терапии высокими дозами преднизона (1-5,8 мг/кг массы тела или 50-400 мг каждые вторые сутки) у всех включенных в исследование больных системной формой ЮРА наблюдалась достоверная положительная динамика в виде нивелирования системных симптомов, уменьшения числа активных суставов, нормализации уровня гемоглобина, тромбоцитов и СОЭ. При этом терапевтический эффект сохранялся через 6 и 12 месяцев, и ни один из пациентов не потребовал перевода на ежедневный прием ГКС. В то же время Р.И. Пономарева и соавт. [14] считают целесообразным применение низких доз ГКС. Так, у пациентов, леченных высокими дозами преднизолона (1,5-2 мг/кг массы тела в сутки), по сравнению с больными, получавшими низкие дозы препарата (5-10 мг в сутки), быстрее купировались клинические симптомы (лихорадка, артрит, висцеральные проявления) и снижались лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Тем не менее число обострений заболевания было одинаковым у детей обеих групп, тогда как осложнения терапии наблюдались только у больных, получавших высокие дозы ГКС.

Б.П. Шох [18] сообщил о результатах лечения 40 больных системной и полиартикулярной формой ЮРА. На фоне многомесячной (12-18 мес и более) комбинированной терапии, включавшей низкие дозы ГКС, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и базисные средства (МТ или азатиоприн), клинико-лабораторная ремиссия наступила у 8 детей; у остальных пациентов был достигнут удовлетворительный эффект в виде исчезновения системных признаков, уменьшения проявлений суставного синдрома. Данные о достоверном снижении активности воспалительного процесса у больных полиартикулярной формой ЮРА, леченных в течение двух лет ГКС, по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС-терапию, представлены E. Stoeber [70].

Е.И. Алексеева [1] оценила эффективность долговременной (в среднем 6 лет) ГКС-терапии у больных системной формой ЮРА. Отмечено, что длительный прием ГКС не контролирует активность ЮРА. Эти сведения сходны с данными других исследователей [68, 70]. Вместе с тем Н.Н. Кузьмина и соавт. [7] на основе многолетнего (в течение 2-11 лет) наблюдения за больными системной и полиартикулярной формами ЮРА показали, что ГКС в сочетании с базисными препаратами обеспечивают подавление активности воспалительного процесса у большинства пациентов.

Недавно были опубликованы материалы о связи между временем назначения и клинической эффективностью ГКС с учетом их фармакокинетики и циркадных колебаний уровня эндогенного кортизола и провоспалительных цитокинов. Установлено, что назначение больным ревматоидным артритом (РА) преднизолона (5-7,5 мг) в 2 часа ночи эффективнее в плане клинического улучшения и подавления интерлейкина-6, чем прием препарата в 7 часов утра [25]. Аналогичные данные получены у больных системной формой ЮРА [10].

Особый интерес исследователей вызывают базисные (модифицирующие болезнь) эффекты ГКС. По данным ряда авторов ГКС замедляют темпы прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов у больных РА [5, 6,

15, 49]. У пациентов с ЮРА антидеструктивное действие ГКС не описано. Напротив, E. Stoeber [70] выявила выраженное рентгенологическое ухудшение у больных полиартикулярной формой заболевания, леченных ГКС, в отличие от пациентов, не получавших эти препараты. По мнению автора, даже относительно низкие дозы ГКС, назначаемые в течение длительного времени, являются фактором, предрасполагающим к формированию выраженной суставной деструкции. Данные о нарастании рентгенологических изменений у больных системной формой ЮРА на фоне терапии ГКС получены Е.И. Алексеевой [1].

К побочным эффектам системной пероральной ГКС-терапии относятся: супрессия оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, клинические проявления синдрома Кушинга, метаболические нарушения, кардиоваскулярные осложнения, психические расстройства, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мышечно-скелетные нарушения, офтальмологические осложнения, повышенная чувствительность к инфекциям, остеопороз, задержка роста.

Супрессия системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и клинические проявления синдрома Кушинга возможны при использовании преднизолона в суточной дозе более 0,2 мг/кг массы тела. Важное значение в подавлении оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники имеет кратность назначения ГКС: чаще и быстрее супрессия развивается у детей, получающих ГКС в ежедневной дозе, разделенной на два и более приема [33, 58].

Нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, гипертензия, миопатия, психические расстройства наблюдаются преимущественно у пациентов, длительно получающих преднизолон в дозе более 1 мг/кг массы тела в сутки, причем чаще у больных системной красной волчанкой (СКВ) и дерматомиозитом, чем у детей с ЮРА [23, 58, 66]. В частности, гиперлипидемия и коронарный атеросклероз как осложнения ГКС-терапии выявляются не ранее чем через 10 лет применения высоких доз ГКС [33].

Частота побочных эффектов системной ГКС-терапии со стороны ЖКТ увеличивается при сочетанном использовании ГКС и НПВП [23, 58]. Однако по данным И.П. Никишиной и соавт. [13] прием ГКС не способствует возрастанию частоты и выраженности поражения ЖКТ. Более того, среди больных с эрозивно-язвенными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки меньший удельный вес занимали именно пациенты, получавшие ГКС, в том числе в сочетании с НПВП.

ГКС придают определенное значение в генезе асептических некрозов костей [1, 7, 23, 58, 66]. Некоторые исследователи не обнаружили корреляции между применением ГКС и возникновением асептических некрозов костей [43, 48]. Асептические некрозы костей могут быть также осложнением основного заболевания - СКВ или системной формы ЮРА [7, 23, 58].

Риск развития катаракты значительно увеличивает при использовании ГКС в суточной дозе 9 мг/м² поверхности тела в течение не менее одного года. Показано, что у большинства детей, получавших преднизолон свыше 4-х лет в суточной дозе 20 мг, формируется катаракта [33].

Повышение чувствительности к инфекциям также связано с дозой и продолжительностью ГКС-терапии [23, 33].

Значение ГКС в развитии остеопороза при ЮРА неоднозначно. По данным большинства исследователей ГКС играют ведущую роль в снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) у больных ЮРА [30, 31, 33, 34, 50, 59]. При этом риск ГКС-индуцированного остеопороза более высок у девочек [27].

Альтернирующий режим назначения ГКС не влияет на степень выраженности остеопороза [33, 35]. Напротив, по мнению некоторых авторов, ежедневный прием ГКС обуславливает более низкую МПК [58, 72]. Минимально значимой в этом отношении дозой преднизолона, вероятно, является 5 мг в сутки [72].

Описано развитие переломов костей у пациентов с ЮРА, леченных ГКС [27, 37, 72]. S. Varopoulos и соавт. [72] показали, что компрессионный перелом позвонков возможен у больных, получавших ежедневно 10 мг преднизолона в течение не менее 18 месяцев. В то же время деформация тел позвонков не выявлялась у пациентов, леченных преднизолоном в дозе 5 и менее мг в сутки или 10 мг через день.

Ряд исследователей не подтверждают ведущую роль ГКС в развитии остеопороза при ЮРА [44, 54, 60, 63].

В целом, факторами риска снижения МПК у больных ЮРА могут являться: прием ГКС, высокая активность воспалительного процесса, большая продолжительность заболевания, значительное ограничение функции суставов, низкий индекс массы тела, пубертатный возраст, позднее наступление менархе, недостаточное поступление с пищей белка, кальция и витамина Д [30, 31, 34, 44, 51, 59, 63, 65].

Остеопороз наиболее выражен при системной форме ЮРА, в меньшей степени - при полиартикулярной и не характерен для олигоартикулярной формы заболевания [33, 63]. Потеря костной массы у детей происходит во всех участках скелета, но преимущественно - в трабекулярных костях [31, 34, 50, 54, 59]. Кроме того, при ЮРА отмечается уменьшение содержания биохимических маркеров формирования костной ткани, в частности, остеокальцина [45, 65, 71]. Некоторые исследователи не подтверждают эти сведения [31, 63].

Единственным побочным эффектом ГКС, специфичным для детского возраста, является задержка роста. Механизмы, лежащие в основе ГКС-индуцированной супрессии роста, остаются неясными. Согласно существующим в настоящее время гипотезам, ГКС могут замедлять скорость роста посредством следующих эффектов: подавления синтеза или секреции инсулиноподобного фактора роста I (соматомедина С); ингибирования секреции гормона роста; подавления активности ферментов, участвующих в модификации предшественников коллагена типа I; нарушения гомеостаза хряща; прямого негативного влияния на ультраструктуру или функцию хондроцитов и остеобластов [33, 38, 46, 55, 66].

Отрицательное воздействие ГКС на рост тесно связано с дозой и режимом назначения этих препаратов, продолжительностью терапии, а также с возрастом и индивидуальной чувствительностью детей к ГКС [38].

Даже сравнительно низкие дозы ГКС могут замедлить рост [55]. Установлено, что задержка роста у больных ЮРА происходит при использовании ГКС в дозе 3-5 мг/м² поверхности тела в сутки и более, назначаемых в течение свыше 6 месяцев. ГКС, применяемые в этих же дозах, но менее 6 месяцев, на скорость роста не влияют [33, 53].

Супрессия роста менее выражена у больных ЮРА, получающих ГКС по альтернирующей схеме [2, 18, 23, 32, 33, 58, 66]. Так, у детей, леченных преднизолоном в ежедневной дозе 0,5 мг/кг массы тела, отмечается замедление скорости роста, в то время как при назначении препарата в дозе 1 мг/кг массы тела по альтернирующему режиму скорость роста сохраняется в пределах нормы, хотя, возможно, не в ожидаемой степени [32]. Важную роль играет кратность применения ГКС: задержка роста развивается быстрее при приеме ГКС несколько раз в день [23, 32, 33, 58].

Отмена непродолжительной ГКС-терапии приводит к возобновлению процесса роста. Однако при ежедневном использовании ГКС в течение длительного времени рост не восстанавливается, так как в этом случае возникают необратимые изменения в структуре хряща и кости [38].

Более выраженная ГКС-индуцированная супрессия роста наблюдается у детей младшего возраста [1, 23, 32, 33].

Вместе с тем следует отметить, что задержка роста выявляется также у части больных системной и полиартикулярной формами ЮРА, никогда не получавших ГКС. При этом риск супрессии роста возрастает у пациентов с длительно сохраняющейся высокой активностью воспалительного процесса, большой продолжительностью заболевания, значительными нарушениями функции суставов [24, 26, 53, 62, 67].

Предполагают, что само заболевание (ЮРА) оказывает отрицательное влияние на рост либо посредством прямого воздействия хронического воспаления на эпифизарные центры, которые сначала стимулируются, а затем преждевременно закрываются, либо вследствие уменьшения синтеза факторов роста, в частности, инсулиноподобного фактора роста I [38]. В то же время низкие дозы ГКС у некоторых больных ЮРА могут вызывать усиление роста в результате подавления воспаления в суставах [7, 10, 38].

Иными словами, трудно дифференцировать факторы, обуславливающие замедление роста ребенка. Учитывая тот факт, что ГКС-терапия чаще назначается более тя-

желым больным ЮРА, нельзя исключить суммирование негативного влияния на рост ГКС и хронического воспаления [38].

Для уменьшения выраженности побочных эффектов системной ГКС-терапии следует использовать короткодействующие ГКС (преднизолон, метилпреднизолон); по возможности, назначать эти препараты однократно утром в низких дозах; применять альтернирующий режим [23, 38, 58].

Определенные надежды возлагаются на ГКС третьего поколения - дефлазакорт. Полагают, что препарат обладает сходной противовоспалительной, но более длительной и выраженной иммуномодулирующей активностью, чем преднизолон [11, 12, 35, 57]. Показано, что основным преимуществом дефлазакарта является способность в меньшей степени влиять на рост и МПК. Более того, побочные эффекты, развившиеся при приеме преднизолона, на фоне терапии дефлазакортом купируются или достоверно уменьшаются [22, 28, 56, 57, 58]. Эти данные позволяют рассматривать дефлазакорт в качестве препарата выбора у больных ЮРА, нуждающихся в длительной терапии ГКС [57, 58].

Таким образом, как видно из обзора литературы, проблема эффективности и безопасности системной ГКС-терапии ЮРА до настоящего времени остается актуальной. Результаты клинического применения ГКС во многом противоречивы, что побуждает к дальнейшему изучению этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2000, 48.
2. Анселл Б. Ревматические болезни у детей. М., Медицина, 1983, 248.
3. Воронович Н.Н., Зайчик А.М., Юрьев В.В. Проблемы гормональной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом. Сб. тезисов докладов I Съезда ревматологов России, 1993, 153-154.
4. Гряднева Р.И., Кузнецова И.Г., Евтушенко Е.С. и др. Глюкокортикоидная терапия при ювенильном ревматоидном артрите. Тезисы научно-практич. конференции «Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний». Росс. ревматол., 1999, 5, 46-47.
5. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надирова Н.Н. Сочетание малых доз кортикостероидов и метотрексата в лечении ревматоидного артрита. Тезисы III Съезда ревматологов России. Науч.-практич. ревматол., 2001, 3, 31.
6. Гусев Д.Е. Влияние глюкокортикоидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1997, 29.
7. Кузьмина Н.Н., Шох Б.П., Никишина И.П. Современный взгляд на системную глюкокортикоидную терапию при ювенильном ревматоидном артрите. Науч.-практич. ревматол., 2000, 2, 56-62.
8. Максимов А.А. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом в плановом комплексном лечении на ранней стадии системного ювенильного ревматоидного артрита. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1992, 25.
9. Мелихова Н.И. Ювенильный ревматоидный артрит, М., Медицина, 1991, 208.
10. Михельс Х. Наблюдается ли ренессанс глюкокортикоидной терапии? Науч.-практич. ревматол., 2000, 2, 63-66.
11. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., М-Сити, 1996, 84-117.
12. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998, 312.
13. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. НПВП-индуцированные гастропатии у детей с ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Науч.-практич. ревматол., 2000, 1, 42-48.
14. Пономарева Р.И., Кондрюкин Е.Л., Кавешникова Н.А., Морозова Е.Н. К вопросу эффективности применения различных доз глюкокортикоидов у больных ювенильным ревматоидным артритом. Тезисы научно-практич. конференции «Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний». Росс. ревматол., 1999, 5, 79-80.
15. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Глюкокортикоиды. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» N.1, Novartis, 2000, 70-83.
16. Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн. Ревматические болезни. Рук. по внутренним болезням. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 295-304.
17. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита. Междунар. жур. мед. практики, 2000, 4, 9-11.
18. Шох Б.П. Длительная системная гормонотерапия в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Росс. ревматол., 1999, 1, 16-21.
19. Шох Б.П., Муравьева Н.В. Низкие дозы глюкокортикоидов в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Тезисы научно-практич. конференции «Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний». Росс. ревматол., 1999, 5, 98.
20. Яковлева А.А. Ювенильный ревматоидный артрит. Рук. по детской артрологии. Под ред. М.Я. Студеникина и А.А. Яковлевой. Л., Медицина, 1987, 96-155.
21. Adebajo A.O., Hall M.A. The use of intravenous pulses methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 1240-1242.
22. Aicardi G., Milani S., Imbimbo B. et al. Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoids in prepubertal sick children: an interim long-term analysis. Calcif. Tissue Int., 1991, 48, 283-287.
23. Ansell B.M. Overview of the side effect of corticosteroid therapy. Clin. Exp. Rheumatol., 1991, 9, 6, 19-20.
24. Ansell B.M., Bywaters E.G.L. Growth in Still's disease. Ann. Rheumatol. Dis., 1956, 15, 295-319.
25. Arvidson N.G., Gudbjornsson B., Larsson A., Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. Ann. Rheumatol. Dis., 1997, 56, 27-31.
26. Bacon M.C., White P.H. A new approach to the assessment of

- growth in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1987, 39, 192.
27. Badley B.M.D., Ansell B.M. Fractures in Still's disease. *Am. J. Med.*, 1960, 19, 135-141.
 28. Balsan S., Stern D., Bourdeau A. et al. Effect of long-term maintenance therapy with a new glucocorticoid deflazacort on mineral metabolism and statural growth. *Calcif. Tissue Int.*, 1987, 40, 303-309.
 29. Bardare M., Corona F., Rognoni M.G. Therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Minerva Pediatr.*, 1992, 44, 5, 211-221.
 30. Bayer M., Stepan J., Nemcova D. et al. Juvenile chronic arthritis – bone mineral density in relation to corticosteroid therapy. *Acta Univ. Carol.*, 1994, 40, 1-4, 33-35.
 31. Brik R., Keidar Z., Schapira D., Israel O. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 5, 990-992.
 32. Byron M.A., Jackson J., Ansell B.M. Effect of different corticosteroids regimes on hypothalamic pituitary adrenal axis and growth in juvenile arthritis. *J. Royal Society Med.*, 1983, 76, 452-457.
 33. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile rheumatoid arthritis. Textbook of pediatric rheumatology, 4th ed., W.B. Saunders Company, 2001, 114-123; 218-321.
 34. Cetin A., Celiker R., Dincer F., Ariguerk M. Bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1998, 17, 6, 551-553.
 35. Christiansen C., Krane S.M. Advances in corticosteroids. *Adis. Int. Langhorne*, 1993, 70.
 36. Duffy C.M., Laxer R.M., Silverman E.D. Drug therapy for juvenile chronic arthritis. *Comprehensive Therapy*, 1989, 15, 48-49.
 37. Elsasser V., Willkins B., Hesp R. Bone rare fraction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 377-380.
 38. Falcini F., Taccetti G., Trapani S. et al. Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, 6, 37-40.
 39. Fink C.W. Overview of corticosteroid therapy in the different rheumatic diseases of childhood. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, 6, 9-13.
 40. Gabriel C.A., Levinson J.E. Advanced drug therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1990, 33, 4, 587-590.
 41. Giannini E.H., Cawkwell G.D. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present and future. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1995, 42, 1099-1125.
 42. Goldenstein-Schainberg C., Yoshinari N.H. Drug treatment in juvenile chronic arthritis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.*, 1997, 52, 2, 90-95.
 43. Gusis S.E., Maldonaado Cocco J.A., Rivero E.M. et al. Protrusion acetabuli in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1993, 12, 1, 36-40.
 44. Henderson C.J., Cawkwell G.D., Specker B.L. et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 11, 1967-1975.
 45. Hillman L., Cassidy J.T., Johnson L. et al. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1994, 124, 910-916.
 46. Hyams J.S., Carry D.E. Corticosteroids and growth. *J. Pediatr.*, 1987, 113, 249-254.
 47. Job-Deslandre C., Menkes C.J. Administration of methylprednisolone pulse in chronic arthritis in children. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, 6, 15-18.
 48. Kimura Y., Fieldston E., Devries-Vanderveugt B. et al. High dose alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 8, 2018-2024.
 49. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 3, 142-146.
 50. Kotaniemi A., Savolainen A., Kautiainen H., Kroger H. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics*, 1993, 91, 6, 1127-1130.
 51. Kotaniemi A., Savolainen A., Kroger H. et al. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1999, 28, 1, 19-26.
 52. Kvien T.K., Hoyeraal H.M., Sandstad B. Assessment methods of disease activity in juvenile rheumatoid arthritis – evaluated in a prednisolone/placebo double-blind study. *J. Rheumatol.*, 1982, 9, 696-702.
 53. Laaksonen A.L., Sunell J.E., Westeren H. et al. Adrenocortical function in children with juvenile rheumatoid arthritis and other connective tissue disorders. *Scand. J. Rheumatol.*, 1974, 3, 137.
 54. Lettgen B., Neudorf V., Hosse R. et al. Bone density in children and adolescents with rheumatic diseases. *Klin. Pediatr.*, 1996, 208, 3, 114-117.
 55. Loeb S.N. Corticosteroids and growth. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 547-550.
 56. Loftus J.K., Allen R., Hesp R. Randomized double blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone sparing effect of deflazacort. *Pediatrics*, 1991, 88, 428-436.
 57. Loftus J.K., Reeve J., Hesp R. et al. Deflazacort in juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 37, 40-42.
 58. Melo-Gomes J.A. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 37, 35-39.
 59. Pereira R.M., Corrente J.E., Chahande W.H., Yoshinari N.H. Evaluation by dual X-ray absorptiometry of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 4, 495-501.
 60. Perez M.D., Abrams S.A., Loddeke L. et al. Effects of rheumatic diseases and corticosteroid treatment on calcium metabolism and bone density in children assessed one year after diagnosis, using stable isotopes and dual energy x-ray absorptiometry. *J. Rheumatol.*, 2000, 58, 38-43.
 61. Picco P., Gattorno M., Buoncompagni A. et al. 6-methylprednisolone «mini-pulses»: a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1996, 25, 24-27.
 62. Polito C., Strano C.G., Olivieri A.N. et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997, 26, 99-103.
 63. Polito C., Strano C.G., Rea L. et al. Reduced bone mineral content and normal serum osteocalcin in non-steroid treated patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 193-186.
 64. Prieur A.-M. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 37, 32-34.
 65. Reed A.M., Haugen M.S., Pachman L.M., Langman C.B. Repair osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1993, 122, 693-696.
 66. Rimsza M.E. Complications of corticosteroid therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 806-810.
 67. Saha M.T., Verronen P., Laippala P., Lenko H.L. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Pediatr.*, 1999, 88, 7, 724-728.
 68. Schaller J.G. Corticosteroids in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1977, 20, 2, 537-543.
 69. Southwood T.R. Clinical algorithms for juvenile arthritis. Materials of 7th European Pediatric Rheumatology Congress, 2000, 29-38.
 70. Stoeber E. Corticosteroid treatment of juvenile chronic polyarthritis over 22 years. *Eur. J. Pediatr.*, 1977, 121, 141-147.
 71. Tzoufi M., Siamopoulou-Movridou A., Challa A. et al. Changes of mineral metabolism in juvenile chronic arthritis. *Acta Pediatr.*, 1994, 394, 52-57.
 72. Varonos S., Ansell B.M., Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif. Tissue Int.*, 1987, 41, 2, 75-78.
 73. Vavrinova P., Havelka S. Clinical practice in pediatric rheumatology: a review of the Czechoslovak experience. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 37, 47-48.
 74. Wallace C.A., Sherry D.D. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1852-1855.