

ЛЕКЦИИ

© Коллектив авторов, 2006

Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, А.В. Мелешкина

НПВП-ГАСТРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ АРТРИТАМИ

Кафедра детских болезней (зав. проф. Н.А. Геппе) ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) более 100 лет используются в медицинской практике для симптоматического лечения воспалительных процессов, в первую очередь ревматического происхождения [1—4]. Во второй половине XX века в медицинскую практику, помимо ацетилсалициловой кислоты, вошли многие высокоэффективные препараты этой группы — индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак натрия и др. Расширилась и область применения — в педиатрии, кардиологии, хирургии, стоматологии и онкологии НПВП успешно используются как обезболивающие и противовоспалительные препараты. Однако и сейчас наиболее широко НПВП используют в ревматологии, в том числе и в детской ревматологии.

В группу НПВП входят более 50 веществ различного химического строения, которые выпускаются в виде разнообразных лекарственных форм, входят в состав комбинированных многокомпонентных препаратов. Большинство НПВП имеют кислотное строение. Группу НПВП и прежде всего препараты кислотного строения объединяет не только сходство структуры, но и общность механизмов действия [1—7]. Все они оказывают противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие, тормозят миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, снижают агрегацию тромбоцитов, способны связываться с белками сыворотки крови. Им присущи и сходные побочные эффекты — повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение функции почек и др. [1—5, 8—10].

Несмотря на длительное использование НПВП механизм их действия был раскрыт только в 1971 г., когда английский фармаколог Джон Вейн опубликовал работу, в которой противовоспалительное действие НПВП объяснялось влиянием этих препаратов на биологически активные вещества, названные простагландинами (ПГ). ПГ представляют собой производные арахидоновой кислоты, выделяются из клеток под воздействием различных физиологических и

патологических стимулов. Биосинтез ПГ проходит несколько этапов под действием различных ферментов, в том числе и при участии циклооксигеназы (ЦОГ) (рис. 1). Известно 8 типов природных ПГ, различающихся по строению. Тип образующегося конечного ПГ зависит от ряда последовательных ферментных реакций и от того, в каких тканях происходит его образование. Так, в клетках сосудистого эндотелия образуются простаглицлин, в тромбоцитах — тромбоксан. Усиление образования провоспалительных ПГ сопровождается высвобождением большого количества свободнорадикальных соединений, которые повреждают клеточные мембраны с последующим высвобождением лизосомальных ферментов. Все это ведет к повреждению тканевых структур и развитию основных симптомов воспаления. В этом процессе участвуют также биогенные амины иного происхождения (катехоламины, гистамин), кинины, провоспалительные цитокины — интерлейкины и др. [1—4]. ПГ играют центральную роль не только в развитии воспаления, но и влияют на течение различных физиологических процессов в организме — в реакциях свертывания крови, функционировании почек, образовании защитных механизмов слизистых оболочек ЖКТ и др. Эти типы ПГ образуются преимущественно при участии фермента ЦОГ1, в то время как провоспалительные ПГ образуются преимущественно при участии ЦОГ2 [1—5].

НПВП подавляют активность ЦОГ и таким образом предотвращают образование ПГ, подавляют развитие воспаления. Однако большинство препаратов не обладают селективностью, то есть подавляя ЦОГ2, подавляется и синтез ЦОГ1. Это ведет к нарушению физиологических процессов организма, развитию нежелательных эффектов (рис. 2).

Одним из наиболее частых побочных эффектов НПВП является поражение ЖКТ. Впервые способность ацетилсалициловой кислоты вызывать эрозии и язвы слизистой оболочки желудка была обнаружена С. Binz в 1891 г. В последующем этот эффект НПВП был подтвержден в контролируемых исследова-

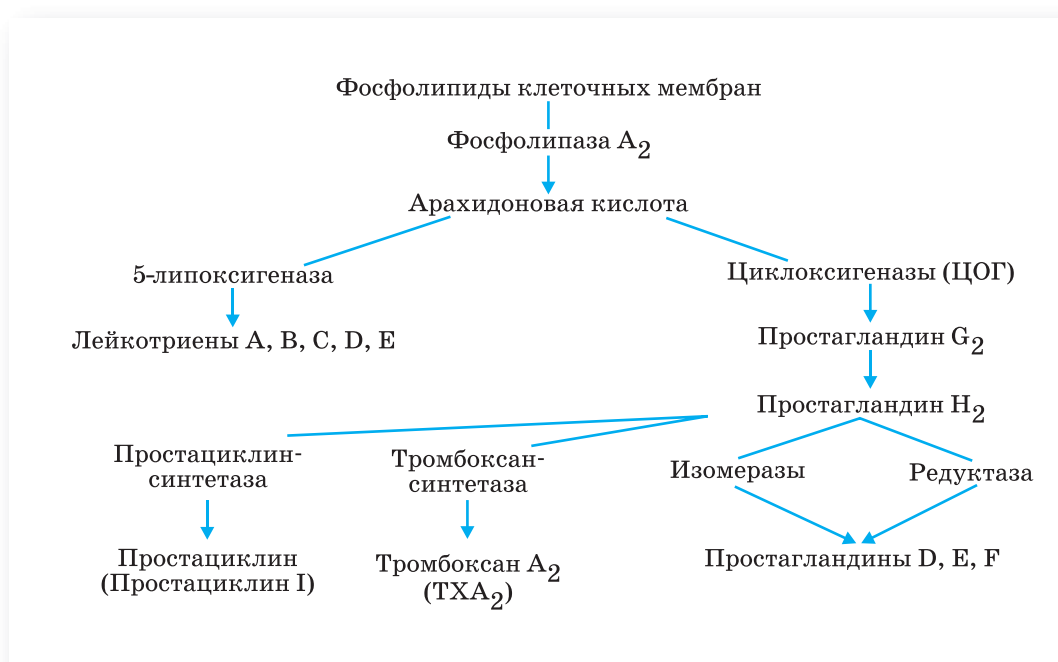


Рис. 1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты и образования эйкозаноидов, простагландинов и лейкотриенов.*
* по данным [1].

дованиях. Известно, что у 30—40% взрослых пациентов, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10—20% — эрозии и язвы желудка, у 2—5% — кровотечения и перфорации [8, 9, 11—14]. В настоящее время выделен специфический синдром — НПВП-гастропатия. К нему относятся нарушения пищеварения, гастроэзофаге-

альный рефлюкс, эрозии верхних отделов ЖКТ, гастрит, эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки. Поражение слизистой оболочки ЖКТ отчасти связано с непосредственным повреждением НПВП, большинство из которых являются органическими кислотами. Но основное повреждающее действие

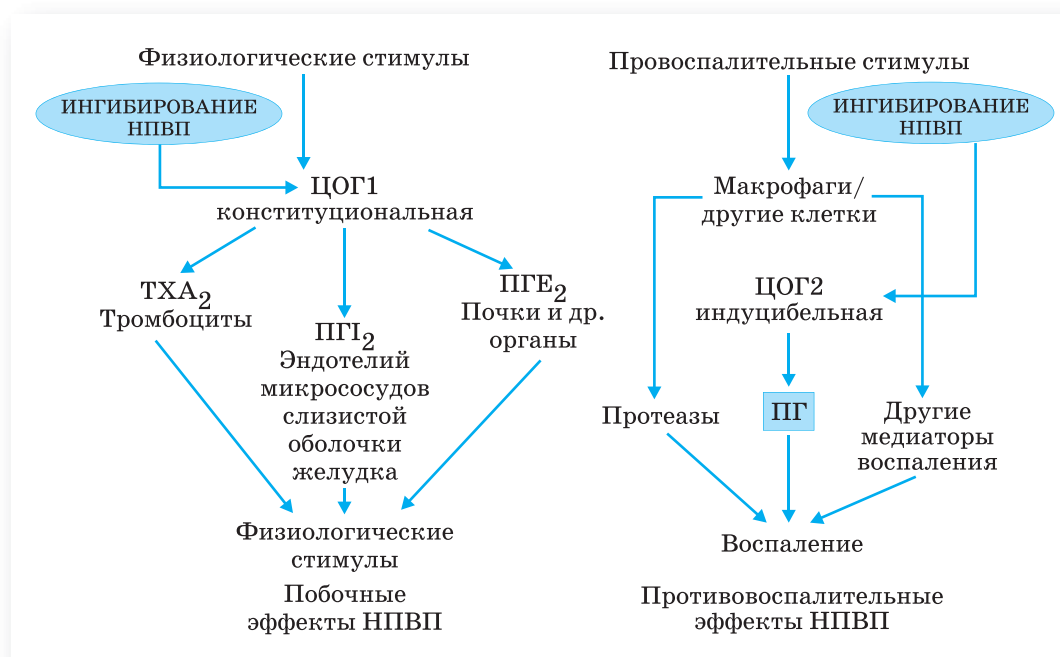


Рис. 2. Связь между реакциями образования простагландинов и лечебным и побочным эффектами НПВП.*
* по данным J. Vane (1996).

НПВП связано с ингибированием ЦОГ1, в результате чего происходит торможение синтеза ПГ в слизистой оболочке желудка, уменьшение опосредованной ПГ выработки защитной слизи и бикарбонатов. Лишенная защиты слизистая оболочка желудка подвергается кислотно-пептической атаке, что приводит к образованию повреждений, которые углубляются и хронизируются при длительном приеме НПВП. В экспериментальных работах показано, что поддержание рН выше 4,0, позволяет предупредить повреждение слизистой оболочки на фоне приема НПВП [11, 15].

Полагают, что проблема профилактики и лечения НПВП-гастропатий может быть решена путем замены традиционных НПВП на селективные ЦОГ2-блокаторы и непосредственной защиты слизистой оболочки с использованием антисекреторных средств. В первом направлении были синтезированы и апробированы селективные НПВП — целебрекс, нимесулид, мелоксикам и др. [16—19]. Однако, как показали контролируемые исследования, частота НПВП-гастропатий оказалась достоверно ниже только у пациентов с низким уровнем риска их развития. При наличии 2 и более факторов риска (к которым относят возраст больного, наличие у него язвенного анамнеза, инфекцию *Helicobacter pylori* и др.), частота развития НПВП-гастропатий достоверно не отличалась при использовании селективных и неселективных НПВП [11, 15].

Опыт применения антисекреторных препаратов у взрослых пациентов с НПВП-гастропатиями показал, что наиболее мощными из них, являющимися одновременно безопасными и удобными для использования, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [11, 20]. Среди большого количества ИПП привлекает внимание новый препарат — эзомепразол (Нексиум), который по данным многоцентрового плацебо-контролируемого исследования, охватывающего более 1000 человек, продемонстрировал снижение риска развития язвы в 3 раза по сравнению с плацебо при использовании НПВП [21]. Активная работа ревматологов и гастроэнтерологов позволила добиться значительных успехов в профилактике и лечении НПВП-гастропатий у взрослых пациентов ревматологического профиля. Были разработаны схемы терапии ревматических заболеваний с учетом факторов риска развития НПВП-гастропатий и наличия сопутствующей патологии.

В то же время удивляет отсутствие внимания в мире к проблеме НПВП-гастропатий у детей. За последние годы практически нет зарубежных работ, посвященных этой патологии [22]. Отечественные ревматологи, педиатры и гастроэнтерологи более активно занимаются проблемой НПВП-гастропатий у детей, актуальность которой несомненна [23—29]. Ювенильные хронические артриты (ЮХА) являются распространенной патологией детского возраста, отмечается тенденция к росту этой патологии [30]. Заболеваемость ювенильным ревматоидным артритом

(ЮРА) составляет 2—16 случаев на 100 000 детского населения Российской Федерации в возрасте до 16 лет. Распространенность реактивного артрита составляет 86,9 на 100 тыс, а первичная заболеваемость — 32,7 на 100 тыс детского населения [30]. Лечение ЮРА и хронических реактивных артритов проводится длительно патогенетическими и симптоматическими средствами, в том числе НПВП и глюкокортикоидами (ГК), которые также оказывают неблагоприятное влияние на слизистую оболочку ЖКТ. При ЮРА побочное действие противовоспалительной терапии усугубляет уже имеющиеся изменения слизистых оболочек ЖКТ в результате генерализованного васкулита, лежащего в основе патогенеза этого заболевания. Инфицированность *Helicobacter pylori* является фактором риска развития эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Хеликобактерная инфекция широко распространена в детском возрасте, в том числе и у пациентов с хроническими артритами.

Известно, что НПВП-гастропатии у больных с ревматическими заболеваниями часто протекают бессимптомно. Таким образом, изучение частоты НПВП-гастропатий, причин развития этой патологии, вопросы диагностики и лечения являются актуальными проблемами педиатрии и детской ревматологии.

Единичные зарубежные работы свидетельствуют о редкости клинически выявляемых признаках НПВП-гастропатий у детей. Так, Keen G.F. и соавт. [22] показали, что из 702 детей с ЮРА только у 5 были признаки НПВП-гастропатий, которую подтвердили инструментальными исследованиями.

Отсутствие клинических признаков поражения верхних отделов ЖКТ отмечают и большинство отечественных исследователей [23—27]. Однако в большинстве работ выявлено несоответствие между скудностью клинической симптоматики и наличием выраженных эндоскопических признаков поражения слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ.

Так, в одном из первых исследований, которое было проведено в клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова в 1991 г., с использованием эндоскопических методов была показана высокая частота поражения верхних отделов ЖКТ у детей с ЮРА [24]. Жалобы на боли в животе, диспепсию предъявляли только 28% обследованных детей, в то время как эндоскопические признаки гастродуоденита были обнаружены у 100% детей, а в стадии выраженного обострения — у 91% пациентов. Эрозивно-язвенные поражения были выявлены у 16% больных ЮРА. Авторы отметили редкость и невыраженность клинических проявлений даже при наличии эрозивно-язвенных поражений слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ у детей с ЮРА. Инфицированность *Helicobacter pylori* была выявлена у 86% детей. Была отмечена связь эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ с наличием инфицированности *Helicobacter pylori* [24].

Илюхина Т.А. и соавт. [25] при обследовании 39 детей с ЮРА и ЮХА выявили поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у 87% детей, эрозивно-язвенные поражения были выявлены у 24% детей. Эндоскопические данные в этом исследовании также не соответствовали частоте клинических проявлений гастропатий. Жалобы на боли в животе предъявляли только 34% детей.

Собственные данные, полученные при обследовании 90 больных, также показали высокую частоту поражения верхних отделов ЖКТ у детей с ЮХА [23]. В обследование были включены 42 девочки и 48 мальчиков, средний возраст составлял 11 лет, длительность заболевания — 4 года. Преобладали дети с I—II степенью активности, 83% получали НПВП, 20% — пероральные ГК. Диагноз ЮРА был у 40 (44%) детей, из них с системной формой было 19 больных, с суставной формой — 21 ребенок. С ЮХА обследовано 50 детей (из них с ювенильным спондилоартритом — ЮСА — 14 детей, с хроническим течением реактивного артрита — 36 пациентов). Жалобы на боли в животе, диспепсию предъявляли только 26% детей, пальпаторная болезненность в эпигастрии разной степени интенсивности выявлялась у 57%. Однако у подавляющего большинства больных (92%) отмечалась обложенность языка.

Всем пациентам была проведена эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС.) Изменения, выявленные при эндоскопическом обследовании, представлены на рис. 3. У подавляющего числа больных (в 86% случаев) был обнаружен гастрит или гастродуоденит. Эзофагит обнаружен у 46% детей, рефлюксы (гастроэзофагеальный и/или дуоденогастральный) — у 51%. Эрозивные и язвенные изменения выявлены у 26 детей (29%), в том числе эрозии антрума определялись у 13 (14%) детей, эрозии кардии и большой кривизны желудка — у 5 (6%), эрозии 12-перстной кишки — у 5 (6%). Язвы желудка или 12-перстной кишки имели 3 (3,3%) детей, и у 2 (2,2%) опреде-

лялись рубцовые изменения слизистой оболочки желудка или 12-перстной кишки. *Helicobacter pylori* был обнаружен у 73 (81%) детей.

Существует представление об отсутствии опасности НПВП-гастропатий у детей с ювенильными артритами (ЮА), длительно принимающими НПВП. Вопреки этому представлению в нашем исследовании у 2 детей была выявлена язва желудка с угрозой кровотечения, а у одного ребенка язвенный дефект был обнаружен на рубце после перенесенной язвы. Этот ребенок был оперирован ранее (в возрасте 3 лет) по поводу перфорированной язвы желудка.

Большинство детей принимали в качестве НПВП диклофенак натрия, вольтарен, значительно реже другие НПВП. 15 (17%) детей не получали НПВП. Однако выявить достоверные различия в частоте патологии верхних отделов ЖКТ в зависимости от приема НПВП нам не удалось.

Эрозивные и язвенные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки отмечались преимущественно у детей с ЮХА, чаще у мальчиков старшего возраста. Выявлялась достоверная связь эрозивных изменений с активностью НР-инфекции. У больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ инфицированность НР составила 92%, в то время как среди больных с минимальными изменениями слизистых оболочек ЖКТ частота выявления НР составила 50%. При этом степень обсемененности НР у больных с эрозивно-язвенными изменениями была достоверно выше, чем в группе с минимальными изменениями слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ (см. таблицу).

По данным Комелягиной Е.Г. и Никишиной И.П. [26, 27], при проведении ЭГДС 291 пациенту с ЮА у 86% были выявлены признаки поражения слизистой оболочки желудка и у 69% — двенадцатиперстной кишки. Эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 17% детей. Было выявлено, что чаще эрозии и язвы образуются у детей подросткового возраста, у мальчиков, чаще у больных ЮХА и ЮСА, чем у детей с ЮРА. Почти у 40% детей эрозии

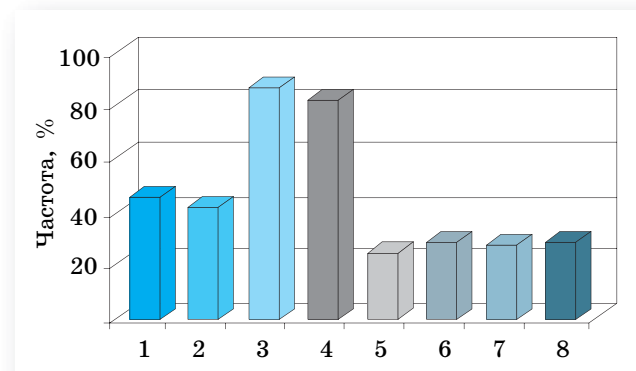


Рис. 3. Результаты ЭГДС у детей с хроническими артритами.

1 — эзофагит, 2 — антральный гастрит, 3 — гастрит, 4 — дуоденит, 5 — бульбит, 6 — гастроэзофагеальный рефлюкс, 7 — дуоденогастральный рефлюкс, 8 — эрозивно-язвенные изменения желудка и 12-перстной кишки.

Таблица

Связь инфицированности *Helicobacter pylori* с развитием эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ

Пок азатели	Группа с эрозивно-язвенными изменениями (n=26)	Группа с минимальными изменениями (n=17)
Частота инфицированности НР, %	92*	53
Среднее количество НР	12,5±0,2*	6,4±0,1

* p<0,01 при сравнении показателей между группами.

и язвы слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки протекали бессимптомно. Не было выявлено корреляции между субъективными жалобами и эндоскопической и морфологической картиной гастропатий. В данной работе авторы выявили относительно низкую частоту *Helicobacter pylori* — 46%, не было выявлено и связи между инфицированностью НР и наличием эрозивно-язвенных поражений.

Патоморфологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка, полученных при эндоскопическом обследовании наблюдаемых нами 40 детей с ЮРА, было проведено с использованием гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методов (морфологические исследования проведены научным сотрудником лаборатории эндоскопии, д.м.н. А.В. Новиковой). Были выявлены значительные изменения, связанные с основным заболеванием. К ним относятся васкулит, снижение содержания иммуноглобулинпродуцирующих клеток, отложение иммунных комплексов, содержащих IgM, G, C3-компоненты комплемента, изменения соотношения лимфоцитов к зрелым плазмócитам. Наиболее выражены эти изменения были при системных формах ЮРА [28].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о высокой частоте гастропатий у детей, получающих противоревматическую терапию НПВП. Выявлены некоторые факторы риска развития патологии слизистых оболочек ЖКТ, к которым можно отнести нозологическую форму заболевания, пол и возраст пациента. Оценка инфекции *Helicobacter pylori* в качестве фактора риска НПВП-гастропатий у детей с ЮА оказалась неоднозначной [23, 24, 26—28].

Вопрос о назначении лечения при выявлении умеренных признаков обострения гастродуоденита и невысокой степени обсемененности *Helicobacter pylori* до сих пор решается индивидуально. Большинство ревматологов успешно используют традиционный ИПП — омепразол [23, 26], пробуют применять современные антисекреторные препараты [29].

Разработка единой тактики лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ у больных с ЮА — актуальная проблема детской ревматологии и гастроэнтерологии.

Нами проводилась оценка эффективности лечения 24 пациентов с ЮА и эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с НР-инфекцией. В лечении были использованы традиционные схемы эрадикационной терапии, включающие омепразол, кларитромицин и амоксициллин и, в ряде случаев, сочетание этих препаратов с де-нолом [23]. Учитывая выраженность поражения слизистой оболочки ЖКТ, у большинства больных также проводилась временная отмена терапии НПВП. При необходимости дальнейшего использования противовоспа-

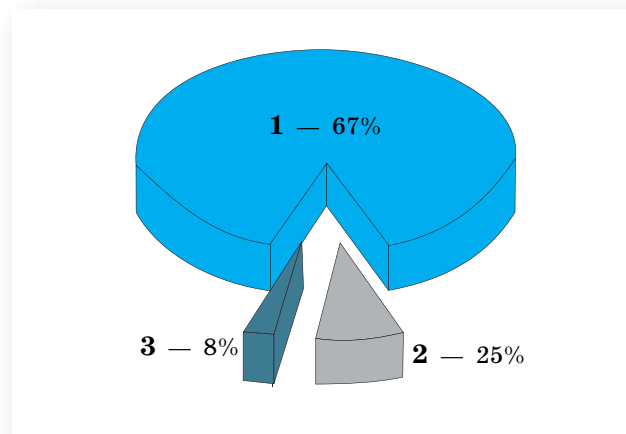


Рис. 4. Оценка эффективности эрадикационной терапии у детей с хроническими артритами. 1 — хороший эффект, 2 — удовлетворительный эффект, 3 — неудовлетворительный эффект.

лительных средств изменялся способ введения НПВП (на внутримышечный или ректальный). У части детей осуществлялась смена традиционных НПВП на ЦОГ2-блокаторы (мовалис, нимесулид). Проведенный анализ эффективности лечения 24 детей с эрозивными и язвенными поражениями ЖКТ показал, что хороший эффект отмечался у 16 (67%) пролеченных больных (рис. 4). После первого курса эрадикационной терапии (у 14 использовалась 3-компонентная схема, у 2 — 4-компонентная схема) получено клиническое и эндоскопическое улучшение (эпителизация эрозий, снижение обсемененности или ликвидация НР-инфекции). У 6 (25%) больных после курса эрадикации отмечалось незначительное улучшение эндоскопической картины. У 2 (8%) больных курс эрадикации не привел к эндоскопическому улучшению, эрозивно-язвенный процесс продолжал рецидивировать. Этим 8 наиболее торпидным больным потребовалось проведение повторных курсов 4-компонентной эрадикационной терапии с использованием в качестве блокатора протонной помпы препарата эзомепразол (Нексиум) для получения клинико-эндоскопической ремиссии и снижения обсемененности или ликвидации НР-инфекции. У всех 24 детей в дальнейшем проводилась противоревматическая терапия ИПП, а при наличии активной НР-инфекции — повторные курсы эрадикационной терапии. Катамнестическое наблюдение в течение 2 лет с эндоскопическим контролем показало отсутствие рецидивов эрозивных и язвенных процессов у 22 (92%) детей, несмотря на продолжающуюся противоревматическую терапию с использованием иммуносупрессивных препаратов, НПВП и при необходимости ГК. Рецидивы эрозий желудка в 2 случаях были, по-видимому, связаны с самостоятельным отказом от рекомендованного приема антисекреторных препаратов.

Таким образом, поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются частой патологией у больных хроническими артритами. В их развитии значительную роль играют длительное использование НПВП. Однако у детей с хроническими артритами имеется целый ряд других факторов риска развития гастропатий. К ним относятся наследственная предрасположенность, форма заболевания (ЮХА и ЮСА), наличие НР-инфекции,

пол (мужской) и возраст (подростковый). В детской ревматологии, как и во взрослой практике, необходимо проведение многоцентровых контролируемых исследований по эффективности лечения и профилактики НПВП-гастропатий. Исследования следует проводить в двух направлениях — апробирование и внедрение в педиатрическую практику селективных НПВП и использование наиболее эффективных антисекреторных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 6/2006, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2004

В.Е. Поляков, А.И. Иванова, Н.Р. Полякова

ЭХИНОКОККОЗ МНОГОКАМЕРНЫЙ (АЛЬВЕОКОККОЗ)

Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

По данным ВОЗ, валидными для человека (то есть весьма сильно влияющими на его здоровье) считаются 4 разных вида эхинококков: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli*, *E. oligartus* [1, 2].

Эхинококкоз многокамерный (альвеококкоз) — гельминтоз из группы тениидозов, тяжелое паразитарное заболевание человека, которое характеризуется длительным течением, образованием паразитарных узлов в печени [2—10].

Этиология. Возбудитель многокамерного эхинококкоза у человека — личиночная стадия мелкой цестоды *Echinococcus multilocularis*.

Паразитарная природа альвеококкоза установлена в 1856 г. Вирховым. Лейкарт в 1863 г. назвал возбудителя альвеолярным, или многокамерным эхинококком, в отличие от известного ранее однокамерного эхинококка. Долгое время одни ученые считали, что многокамерный и однокамерный эхинококки принадлежат к одному виду, а другие считали их двумя разными видами. Видовую самостоятельность многокамерного эхинококка в 1954—1956 гг. установили Рауш, Шиллер и Фогель. В 1959 г. К.И. Абуладзе, основываясь на морфологических и биологических различиях этих видов, выделил многокамерный эхинококк в самостоятельный род *Alveococcus* и назвал его *Alveococcus multilocularis*.

Взрослая особь паразитирует в организме диких плотоядных животных (песцы, лисицы, собаки, волки, койоты, кошки) и достигает размеров 1,3—2,2 × 0,25—0,48 мм. Сколекс снабжен 4 мышечными присосками и 28—32 хитиновыми крючьями, за ним расположены шейка и 3—4 членика. Взрослые особи паразитируют в тонкой кишке окончательного

хозяина, где после оплодотворения продуцируют яйца, сохраняющиеся в матке гельминта. Последние членики, содержащие замкнутую матку, заполненную яйцами, отторгаются от тел паразитов и вместе с фекалиями выделяются наружу. Возможно и активное выделение члеников из ануса. В этом случае из них выделяются яйца, которые остаются на шерсти зараженных животных. Членики, попавшие с фекалиями на почву, расползаются по ее поверхности, оставляя за собой яйца. Последние не нуждаются в развитии во внешней среде, так как содержат сформированную личинку — онкосферу. Дальнейшее развитие онкосферы происходит в теле промежуточного хозяина, проглотившего членик или яйца альвеококка. Яйца выделяются с фекалиями животных и содержат сформированную инвазионную онкосферу. Промежуточные хозяева (дикие мышевидные грызуны и человек) заражаются при проглатывании онкосфер, которыми загрязняются руки, вода, пища. В пищеварительном тракте зародыш освобождается от яйцевых оболочек, с помощью 6 крючьев проникает в капилляры кишечной стенки и током крови заносится в печень, где формируется паразитарный узел, представляющий собой конгломерат мелких пузырьков, связанных соединительной тканью (см. рисунок). Развитие в теле грызунов длится около 2—3 мес. Срок жизни в организме разных хозяев у этого гельминта неодинаков. У человека многокамерный эхинококк сохраняет жизнеспособность в течение многих лет [2—5, 7—11].

Географическое распространение. Многокамерный эхинококкоз является типичной природно-очаговой инвазией, очаги которой приурочены к арее-

ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. – М., 2002. – 40 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М., 2000. – С. 200 – 262.
3. Шварц Г.Я. , Сюбаев Р.Д. // Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. – 1998.– №12. – С. 2-5.
4. Страчунский Л.С., Козлов. Нестероидные противовоспалительные средства. – Смоленск, 1997. – 70 с.
5. Brooks P. M., O`Day R.O. // N. Eng. J. Med. –1991. – Vol. 324. – P. 1716 - 1725.
6. Graham G.G. // Med. J. Aust. – 1987. – Vol. 147. – P. 597 - 602.
7. Simon L.S., Mills J.A. // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 302. – P. 1179.
8. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Клин. мед.– 2000.– №3.– С. 4 - 9.
9. Champion G.D., Feng P. H., Azuma T. et al. // Drugs. – 1997. - Vol. 53. – P. 6 - 19.
10. Perneger T.V., Whelton P. K., Klag M.J. // N. Engl. J. Med. –1994. – Vol. 331. – P. 1675 -1712.
11. Исаков В.А. // Клин. фармакология и терапия. – 2005. – №2.– С. 1 - 5.
12. Espinosa L., Lipani J., Poland M., Wallin.B. // Rev. Esp. Reumatol. – 1993. – Suppl. 1. – P. 324.
13. Graham G.G., Smith J. // Ann. Intern. Med. – 1986. –Vol. 104. – P. 390 - 398.
14. Henry D., Dobson A., Turner C. et al. // Gastroenterol. – 1993. – Vol. 100. – P. 1078 - 1088.
15. Elliott S., Ferris R., Giraud A. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1996. – Vol. 23, № 5. – P. 422 - 434.
16. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М., 2003. – 507 с.
17. Hawkey C. J. // Lancet. – 1999. – Vol. 353 – P. 307 - 314.
18. Noble S., Balfour J. // Drugs. – 1996.– Vol. 51. – P. 424 - 430.
19. Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E., Shachbazian Y. et al. // Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 563 - 572.
20. Yeomas N., Scheiman J., Hawkey C. et al. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 4. – Suppl. 2. – A 338.
21. Lanas A., Arroyo M. // Med. Clin. (Barc). – 2000. – Vol. 114. – Suppl. 2. – P. 57 - 62.
22. Keen G.F., Giannini E.H., Athreya B.N. // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22, № 6. – P. 1149 - 1151.
23. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Климанская Е.В. и др. // Рос. пед. журнал. – 2003. – №3. – С. 37 - 40.

24. Шахбязян И.Е., Гаркуша М.Б., Али Н.Ю. и др. // Ревматология. – 1991. – №3. – С. 23 - 28.
25. Илюхина Т.А., Смолягина Н.В., Громяковская Е.И. и др. // 10-я Российская Гастроэнтерологическая неделя. – М., 2004. – С. 125.
26. Никишина И.П., Комелягина Е.Г. // Педиатрия. – 2003. – Прилож. 3.– С. 40 - 44.
27. Комелягина Е.Г. Структура гастродуоденальной патологии у детей с ювенильными артритами: клиничко-эндоскопическая и морфологическая характеристика: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - М., 2004.
28. Мелешкина А.В., Шахбязян, Новикова А.В., Шерешевская А.Я. // 9-й Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».– М., 2004. – С. 284.
29. Алексеева Е.И., Щербаков П.Л., Бзарова Т.М. и др. // 10-й Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2006.– С. 18.
30. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Шувалова М.Н. // Рос. пед. журнал – 2003.– №5.– С. 5 - 9.