© Соболева Н.Г., 2008

Н.Г. Соболева

РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИКОПИДА ПРИ ПОЛИАРТИКУЛЯРНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, РФ

Одной из актуальных проблем современной ревматологии являются хронические воспалительные заболевания суставов у детей, объединенные под общим термином «ювенильный артрит» (ЮА), или, в соответствии с Международной классификацией 1997 г. — «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА), этиология и патогенез которого остаются до сих пор мало изученными.

«Ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА) отличает выраженный клинический полиморфизм и генетическая неоднородность, в связи с чем он объединяет самостоятельные воспалительные заболевания суставов у детей, разные по течению и прогнозу, и, возможно, имеющие определенные эквиваленты у взрослых [1].

ЮРА — это хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и частым развитием инвалидности у детей [2]. Одним из вариантов ЮРА без системных проявлений является полиартикулярный ЮРА серонегативного (без ревматоидного фактора — РФ) и серопозитивного (с наличием РФ) подтипов.

Известно, что при ревматоидном артрите (РА) и, в том числе, при ЮРА чаще всего отмечаются сочетанные и генетически обусловленные нарушения в основных звеньях специфического иммунитета (клеточном и гуморальном) [3].

Следует заметить, что в отличие от количественных и качественных показателей иммунного статуса, в определенной степени изученных при ЮРА, в современной научной литературе недостаточно сведений о функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) крови. Между тем, целесообразность исследования НГ при ЮРА обусловлена тем, что показатели их функционального состояния характеризуют активность патологического процесса и отражают его динамику [4]. Литература последних лет свидетельствует о сложном характере изменений активности и количественного состава основных компонентов цитоплазмы НГ при ЮРА [5–8].

Фармакотерапия ЮРА остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. К основным направлениям лечения ЮРА относятся стабилизация патологического процесса, предотвращение его обострения, а также реабилитация функциональных нарушений суставов, возникающих у ребенка в результате болезни. Лекарственная терапия больных ЮРА основана на применении трех групп медикаментов — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды и базисные препараты. При этом установлено, что результаты лечения зависят от формы болезни и сроков назначения терапии [9, 10], а также определена целесообразность сочетания симптом-модифицирующих средств (НПВП и внутрисуставные глюкокортикоиды) с метотрексатом, а при наличии инфекции — с внутривенными иммуноглобулинами — при полиартикулярных ЮРА [8]. Использование новых иммуномодулирующих препаратов для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний является актуальной задачей современной медицины.

В литературе встречаются указания на возможность использования Ликопида при аутоиммунных процессах, что, по всей видимости, связано с его способностью индуцировать образование антагонистов провоспалительных цитокинов: ФНО и ИЛ1, играющих важную роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний [11, 12]. Сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии с назначением различных иммуномодуляторов (Тактивин, Ликопид, Полиоксидоний) и антибактериальных препаратов у больных хроническим РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, показала достоверную эффективность

Уважаемые читатели!

В статье Соболевой Н.Г. "Результаты двойного слепого рандомизированного исследования по применению Ликопида при полиартикулярном варианте ювенильного ревматоидного артрита"
на стр. 90, правая колонка, 4-й абзац снизу, — допущена опечатка. Фразу "Дети в возрасте от 3 до 5 лет — **26,3%**..." следует читать: "Дети в возрасте от 3 до 5 лет — **25,4%**...".

комбинированной терапии по сравнению с монотерапией антибиотиками, при этом наилучшая эффективность отмечена в отношении Ликопида [1, 2]. Изложенное выше обусловливает актуальность дальнейшей разработки методов иммуномодулирующей и патогенетической терапии ЮРА у детей.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических особенностей полиартикулярного варианта ЮРА у детей дошкольного возраста и повышение эффективности базисной терапии посредством включения в нее Ликопида.

В основу работы положены результаты клинико-лабораторного, цитохимического, иммунологического и инструментального обследования 76 детей в возрасте 3–7 лет с диагнозом «полиартикулярный ЮРА».

Клиническое обследование проводили по специально разработанной схеме, включающей общеклинические и специальные методики. Учитывали данные медицинского и семейного анамнеза, особенности преморбидного фона, результаты инструментальных (стадии изменений суставов), лабораторных и иммуноцитохимических методов исследования, а также степень функциональной недостаточности суставов. Оценка эффективности применяемой терапии включала анализ динамики клинических и лабораторных показателей, характера течения, возможность достижения ремиссии. Для оценки стадии ремиссии использовали модифицированные критерии для клинической ремиссии РА Американской ассоциации ревматологов.

Деструктивные изменения в суставах больных ЮРА определяли по данным рентгенологического исследования суставов в двух проекциях (рекомендации, разработанные O. Steinbrocer в модификации А.А. Баранова и Л.К. Баженовой). Для выявления внесуставных проявлений ревматоидного процесса использовали следующие методы: электрокардиография, эхокардиография, УЗИ внутренних органов.

При обследовании всех больных детей проводили общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение СОЭ, СРБ, белковых фракций сыворотки крови; наличие РФ, антинуклеарного фактора (АНФ).

Иммунофенотипирование CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD25- и CD95-позитивных лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии с использованием соответствующих моноклональных антител с помощью проточного цитофлюориметра FACScan производства фирмы Becton Dickinson с программой Ceel Qvest.

Содержание IgA, M, G в сыворотке крови определяли по методу Manchini G. и соавт. (1965).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили по методу Haskova V. et al. (1977), оценку кислород-зависимых микробицидных систем НГ осуществляли в NBT-тесте (Нестерова И.В. и соавт., 1996).

30 детей в возрасте 3–7 лет составили контрольную группу условно здоровых детей.

Полученные в процессе исследования цифровые данные обрабатывали методами математической статистики, определяли коэффициенты вариации, сигмальные зоны показателей, достоверность различия между показателями с помощью метода вариационной статистики по Стьюденту и непараметрического критерия Уилкоксона. Для расчета статистических показателей использовали программы «Microsoft Excel», и пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

В результате комплексного обследования у всех детей был выявлен полиартикулярный вариант ЮРА с синдромом вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Иммунологические исследования и оценку клинической эффективности терапии проводили в стадию обострения (1-я группа) и в стадию ремиссии (2-я группа) через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Дети каждой из групп двойным слепым рандомизированным методом были разделены на 2 подгруппы в зависимости от проводимой терапии. В 1-й группе 1а подгруппа состояла из 40 детей, получающих метотрексат перорально в дозе 7,5–10 мг/м^2 1 раз в неделю; 1б подгруппу составили 36 детей, получающих комбинированную терапию: метотрексат в тех же дозах в сочетании с Ликопидом сублингвально по 1 мг 1 раз в день за 30 мин до еды по 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев. Все больные продолжали получать НПВП (Найз 3–5 мг/кг/сут). Во 2-й группе 2а подгруппа состояла из 40 пациентов в периоде ремиссии, которые находились на поддерживающей дозе метотрексата 5 мг/м^2 1 раз в неделю; 2б подгруппа состояла из 36 детей в периоде ремиссии, которые продолжали получать метотрексат 5 мг/м^2 1 раз в неделю и Ликопид 1мг 1 раз в день за 30 мин до еды по 10 дней каждого месяца в течение 6 месяцев.

Из числа больных с полиартикулярной формой ЮРА девочки составили 76%, мальчики — 24%, дети в возрасте от 3 до 5 лет — 26,3%, от 5 до 7 лет — 74,6%.

Болезнь манифестировала в возрасте 3–5 лет в 61% случаев, в возрасте 5–7 лет — в 39% случаев, средний возраст начала заболевания составил 3,5±0,5 года. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8±0,8 лет.

Суставной синдром характеризовали по степени выраженности экссудативных проявлений, интенсивности болевого синдрома и утренней скованности суставов в активную фазу заболевания и ремиссию.

I степень лабораторной активности имели 26,3% больных, II — 53,9%, III — 19,7%. Поражение мелких суставов кистей и лучезапястных суставов наблюдали у всех детей с ЮРА. Частота поражения остальных суставов была следующей: коленные и голеностопные — по 76%, мелкие суставы стоп — 56%, локтевые — 52%, тазобедренные — 32%, плечевые — 24%, височно-нижнечелюстные — 12%. Как в дебюте полиартикулярного ЮРА, так и при дальнейшем его течении мы отме-

тили раннее вовлечение мелких суставов кистей у всех детей.

Наши исследования показали, что у большинства детей (76%) выявлялось симметричное поражение мелких суставов кисти уже в дебюте ЮРА. Реже в дебюте болезни отмечалось поражение лучезапястных суставов, мелких суставов стоп и голеностопных суставов (у 64%, 52% и 52% соответственно). В течение болезни количество больных с симметричным поражением лучезапястных и голеностопных суставов увеличилось и составило 100% и 76% соответственно. Симметричность поражения наблюдали и в остальных суставах, но она была менее выражена, особенно в дебюте болезни. Анализ эволюции патологических изменений при ЮРА свидетельствует, что уже в течение первых 2 лет от начала болезни у 45,4% детей выявляли II стадию в виде начальной деструкции суставов и у 33,3% — II стадию в сочетании с синовитом.

В период обострения полиартикулярного ЮРА достоверно возрастало абсолютное содержание CD4-позитивных лимфоцитов по сравнении со здоровыми детьми, а уровень абсолютных значений CD8(+)-лимфоцитов снижался. Отмечено достоверное увеличение уровня HLADR(+)-клеток при отсутствии значимых изменений содержания активированных (CD25+, CD95+) иммунокомпетентных клеток, абсолютное содержание CD16-лимфоцитов также не имело достоверных изменений.

Оценка состояния клеточного звена иммунитета детей с полиартикулярным ЮРА в стадии ремиссии позволила выявить сходный характер изменений с той лишь разницей, что абсолютное содержание CD16-позитивных лимфоцитов было достоверно выше, чем у практически здоровых детей.

Анализ показателей гуморального звена иммунной системы детей с полиартикулярным ЮРА свидетельствует о выраженной тенденции к увеличению концентрации IgA и достоверному возрастанию содержания IgM и IgG в период обострения заболевания. При этом отмечено резкое ($p<0,01$) возрастание содержания ЦИК в крови в период обострения и отсутствие такового — в период ремиссии ЮРА.

Исследование функциональной активности циркулирующих нейтрофилов показало, что среди них достоверно снижено число клеток, способных к активному фагоцитозу (%ФАН) ($p<0,01$). Так, при полиартикулярном ЮРА в стадии обострения %ФАН был снижен в 1,12 раза по сравнению со здоровыми детьми, тогда как при ЮРА в стадии ремиссии отмечалась лишь незначительная тенденция к снижению числа активно фагоцитирующих нейтрофилов. Между тем выраженные гиперлейкоцитоз и нейтрофилез у наблюдаемых больных обусловливали достоверные изменения абсолютного числа активных фагоцитов, носящие противоположный характер. Так, в 1-й группе значения ФАН абс. возросли в 2,5 раза, а во 2-й группе — в 1,5 раза относительно здоровых детей.

Наряду с количественными изменениями были выявлены достоверные качественные дефекты основных этапов фагоцитарного акта. Об этом свидетельствует, в частности, значительная активация поглотительной способности клеток в обеих группах больных ($p<0,01$). Усиленное поглощение бактериального антигена фагоцитами сопровождалось нарушениями завершенности фагоцитарного акта, о чем свидетельствовало резкое уменьшение как общей переваривающей способности (%П), так и данной функции в расчете на один активный фагоцит (индекс переваривания — ИП). Переваривающая способность абсолютного числа активно фагоцитирующих клеток составила в 1-й группе 0,24±0,05, а во 2-й — 0,18±0,04, что свидетельствует о достоверном увеличении интегрального показателя переваривающей активности (ИППА) только у детей с полиартикулярным ЮРА в стадии обострения, что связано с гиперлейкоцитозом.

При полиартикулярном ЮРА в стадии обострения дефекты переваривающей способности клеток были более выраженными, чем в период ремиссии.

При полиартикулярном ЮРА имело место достоверное увеличение значений среднего цито-

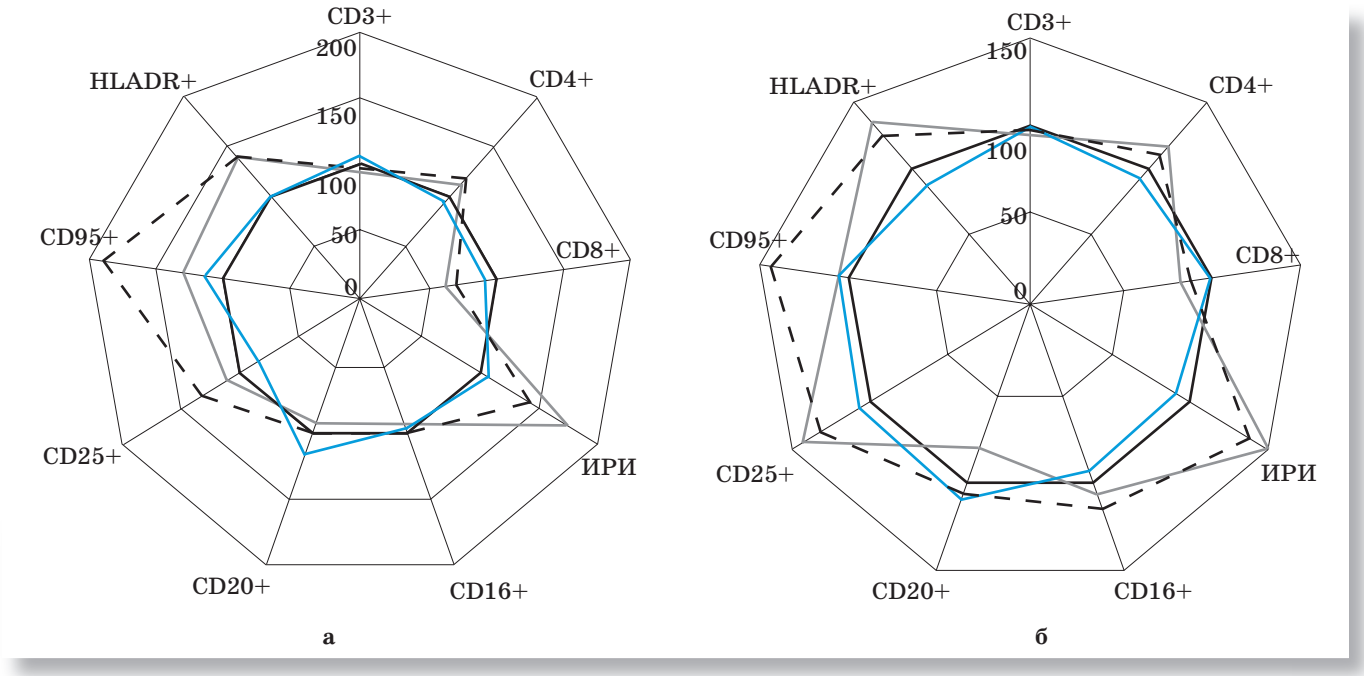

Рис. 1. Показатели клеточного звена иммунитета детей с полиартикулярным ЮРА в период обострения (а) и ремиссии (б) заболевания в зависимости от схемы проводимой терапии.
На рис. 1а: — контроль; — 1-я группа; - - 1а подгруппа; — 1б подгруппа; на рис. 1б: — контроль; — 2-я группа; - - 2а подгруппа; — 2б подгруппа.

химического индекса (СЦИ), наиболее выраженное — в период ремиссии. Дополнительная антигенная нагрузка in vitro при этом обнаруживала дальнейшее значительное увеличение активности кислород-зависимой микробицидной системы нейтрофилов в обеих группах с нивелированием разницы между величиной СЦИ. Между тем, процентное содержание клеток с восстановленным формазаном (% формазан-позитивных клеток — %ФПК) в спонтанном NBT-тесте во 2-й группе детей было снижено почти в 2 раза ($p<0,01$), а в 1-й — имело тенденцию к снижению. При дополнительной антигенной нагрузке %ФПК восстанавливался до уровня здоровых детей, а при полиартикулярном ЮРА в стадии ремиссии имело место недостаточное его увеличение с сохранением более низкого, чем в контроле, уровня.

У детей 1а подгруппы в стадии обострения ЮРА, находившихся на традиционной терапии, не отмечено достоверных различий выраженности показателей суставного синдрома по сравнению с исходным.

Через 6 месяцев терапии клиническое улучшение проявлялось в достоверном снижении

Таблица

Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮРА на фоне комбинированной терапии метотрексатом и Ликопидом

Показатели	До терапии (n= 36)	После терапии		
		через 1 месяц (n= 36)	через 6 месяцев (n= 36)	через 12 месяцев (n= 36)
Индекс активности болезни (DAS), баллы	4,9±0,28	1,36±0,48	1,30±0,22**	1,23± 0,11***
Индекс Ли, баллы	10,2 ± 0,60	7,2 ± 0,86**	3,3 ± 0,34**	2,1 ± 0,04***
Число суставов:				
припухших	4,8 ± 0,45	3,8 ± 0,99**	2,2 ± 0,22**	1,1 ± 0,03***
болезненных	4,7 ± 0,51	3,8 ± 0,87**	2,0 ± 0,21***	1,1 ± 0,02***
с нарушением функции	6,8 ± 0,61	4,6 ± 1,01**	2,4 ± 0,12**	1,2 ± 0,04***
СОЭ, мм/ч	38,3 ± 7,39	20,5 ± 3,31	15,5 ± 3,07*	12,6± 1,36**
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	25,8 ± 7,20	8,4 ± 1,62*	10,1± 2,23*	7,4 ± 1,31**
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	620 ± 34	512 ± 38	490 ± 42***	380 ± 17***
Гемоглобин, г/л	91 ± 4,22	98 ± 4,33	108 ± 4,31	118± 5,07***
СРБ, мг%	8,5 ± 2,11	6,7 ± 2,01	4,2 ± 0,87	1,8 ± 0,29*

* $p<0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с показателями до терапии.

большинства из анализируемых показателей в 1б подгруппе в стадии обострения ЮРА. Так, отмечено достоверное уменьшение числа болезненных и припухших суставов, продолжительности утренней скованности, функционального индекса Ли. Индекс DAS достиг уровня, отражающего низкую активность заболевания (<2,4 балла); к концу 1-го года сочетанной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ (см. таблицу).

Уже через 1 месяц от начала лечения у больных достигнута значительная положительная динамика суставного синдрома: достоверно уменьшилось число припухших и болезненных суставов, индекс Ли, индекс DAS снизился до значений, соответствующих клинико-лабораторной ремиссии (<1,6 балла). В последующем, показатели активности заболевания продолжали снижаться у всех больных, получающих комбинированную терапию. Через 12 месяцев лечения индекс DAS снизился до уровня, соответствующего ремиссии. К концу 1-го года сочетанной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ.

На фоне проводимой терапии значительно выросла функциональная активность пациентов. Так, уже через 1 месяц терапии среди больных, получающих комбинированную терапию, отсутствовали пациенты с активностью III функционального класса. Активность у 6 (24%) пациентов соответствовала II функциональному классу. Через 12 месяцев сочетанной терапии активность всех больных соответствовала I функциональному классу.

Включение Ликопида в комплексную терапию детей с полиартикулярным ЮРА как в период обострения, так и ремиссии сопровождалось выраженным протективным действием иммуномодулирующей терапии. В частности, наряду с позитивным клиническим эффектом, мы обнаружили способность Ликопида нормализовывать параметры клеточного иммунитета.

Показано, что сочетанная с Ликопидом базисная терапия детей с полиартикулярным ЮРА в стадии обострения приводила к возрастанию абсолютного содержания общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) с 1,57±0,05 до 1,68±0,02·10^9/л за счет достоверного возрастания CD8(+)-клеток (0,61±0,04 против 0,43±0,03·10^9/л до лечения) ($p<0,01$). При этом традиционная терапия без включения Ликопида обнаруживала лишь незначительную тенденцию к восстановлению абсолютного содержания CD8(+)-лимфоцитов (0,50±0,05·10^9/л), а уровень содержания CD4(+)-клеток в большей степени снижался до уровня здоровых детей также после комплексной терапии с включением Ликопида (0,83±0,03 против 0,91±0,03·10^9/л).

Обнаруживаемая при ЮРА активация лимфоцитов, о чем свидетельствует достоверное возрастание абсолютного содержания CD95(+)- и HLADR(+)-лимфоцитов, не устранялась полностью после традиционной базисной терапии, а после включения в нее Ликопида эти показатели соответствуют полуторасигмальной зоне контроля (рис.1).

При анализе данных иммунологического исследования, полученных после терапии детей в стадии ремиссии ЮРА, также установлено иммуномодулирующее действие Ликопида. Отмечалось восстановление в обеих группах общего числа лейкоцитов крови (6,43±0,7 и 6,53±0,35 против 6,6±0,77·10^9/л в контроле), относительного (57,25±3,2 и 59,21±1,54 против 56,6±5,9% в контроле) и абсолютного (3,61±0,17 и 3,12±0,23 против 3,08±0,39·10^9/л в контроле) числа НГ. Наряду с этим имело место возрастание процентного содержания активных фагоцитов до 68±3% в 1-й группе и до 59±1,26% — во 2-й группе. Наблюдаемое после иммуномодулирующей терапии снижение показателей поглотительной функции до контрольного уровня сопровождалось активацией процессов переваривания бактериального антигена, что выражалось в нормализации значений %П

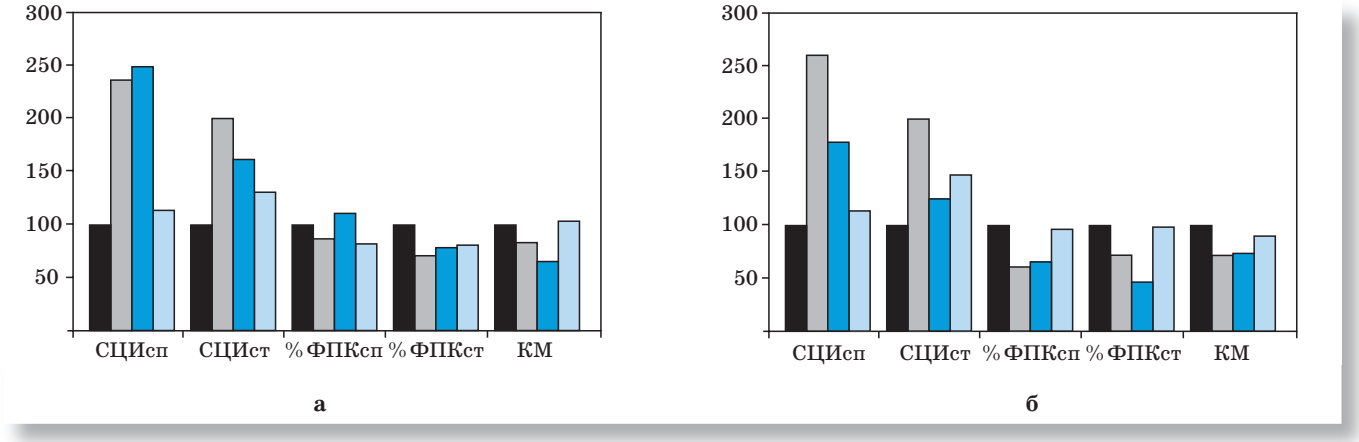

Рис. 2. Показатели микробицидной функции НГ периферической крови детей с полиартикулярным ЮРА в стадии обострения (а) и ремиссии (б) заболевания в зависимости от схемы проводимой терапии.
На рис. 2а: ■ контроль, ■ 1-я группа, ■ 1а подгруппа, ■ 1б подгруппа; на рис. 2б: ■ контроль, ■ 2-я группа, ■ 2а подгруппа, ■ 2б подгруппа.

и ИП. При этом величина ИП в подгруппе 2б несколько превышала таковую у детей в стадии обострения (1,37±0,15 против 1,19±0,04).

Проведение традиционной терапии в сочетании с Ликопидом позволило полностью нормализовать ФАН абс. и ИППА в обеих группах, что связано с нормализацией общего числа лейкоцитов, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов среди них и переваривающей способности клеток.

Включение в базисную терапию Ликопида полностью устранило обнаруживаемые дефекты кислород-зависимого метаболизма клеток, снизив до уровня возрастной нормы СЦИ и увеличив %ФПК в спонтанном и стимулированном NBT-тесте.

Особый интерес представляет сравнительная оценка показателей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов при использовании традиционной базисной терапии и ее сочетания с Ликопидом у детей с полиартикулярным ЮРА в стадию обострения и ремиссии (рис. 2).

В частности, установлено, что СЦИ в спонтанном NBT-тесте после традиционной базисной терапии в 1-й группе имел тенденцию к дальнейшему возрастанию, а во 2-й группе достоверно снижался относительно исходного уровня ($p<0,01$). При дополнительной антигенной нагрузке характер изменений СЦИ был однонаправленным — в виде тенденции к снижению величины индекса, наиболее выраженной также во 2-й группе.

Таким образом, эффект иммуномодулирующей терапии не зависел от стадии полиартикулярного ЮРА и заключался в нормализации СЦИ в спонтанном NBT-тесте, а также в снижении его до уровня, превышающего контрольный, при дополнительной антигенной нагрузке in vitro.

Показано также, что традиционная базисная терапия приводит к увеличению %ФПК в спонтанном и стимулированном NBT-тесте у детей 1-й группы и практически не влияет на их величину во 2-й группе детей. При этом коэффициент мобилизации (КМ) во 2-й группе имел более выраженную тенденцию к нормализации, чем в стадии обострения ЮРА.

Комплексная терапия с включением Ликопида во 2-й группе вне антигенной нагрузки in vitro полностью восстанавливала %ФПК, тогда как в стадии обострения данный показатель соответствовал исходному уровню. Между тем в стимулированном NBT-тесте в обеих группах имела место нормализация %ФПК с полным восстановлением адекватности реагирования кислород-зависимой микробицидной системы нейтрофилов на дополнительную нагрузку антигеном.

Таким образом, применение Ликопида в комплексе лечебных мероприятий при ЮРА позволяет достичь необходимой коррекции функционального состояния системы НГ, сопровождающейся положительной клинической динамикой суставного синдрома у больных полиартикулярным ЮРА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Логинова Е.Ю., Фоломеева О.М., Насонова В.А.* Ювенильный артрит в практике терапевта-ревматолога. Ревматология. 2003; 2 (5): 11–18.

2. *Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е.* Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. М.: Медицина, 2002.

3. *Чаплыгина Л.Н., Данилова Т.Г., Цыганова Л.А. и др.* Изучение функциональной активности нейтрофилов больных реактивными артритами. Мед. иммунология. 2004; 3–5: 346–347.

4. *Базарный В.В. и др.* Клиническая оценка фагоцитарных реакций. Мед. иммунология. 2001; 2: 139.

5. *Баранова А.А.* Особенности диагностики и лечения детей, больных различными вариантами ювенильного идиопатического артрита: Автореф. дисс....канд. мед. наук. Самара, 2005.

6. *Сизякина Л.П., Андреева И.И.* Справочник по клинической иммунологии. Ростов-на-Дону: Феникс, 2005.

7. *Британов А.Н.* Клинико-иммунологические аспекты ревматоидного артрита у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006.

8. *Британов А.Н.* Клинико-иммунологические показатели при ревматоидном артрите у детей. Южно-Рос. мед. журнал. 2002; 4: 13.

9. *Насонов Е.Л.* Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Рус. мед. журнал. 2002; 10 (22): 1009–1011.

10. *Лыскина Г.А., Шахбазян И.Е.* Рациональная терапия ювенильного ревматоидного артрита у детей раннего возраста. Рос. пед. журнал. 2003; 1: 4–8.

11. *Колесникова Н.В.* Регуляция функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Новосибирск,1999.

12. *Колесникова Н.В., Никулин Л.А., Кулагина М.Г., Чудилова Г.А.* Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликопида у новорожденных с дыхательными расстройствами, находившихся на длительной искусственной вентилляции легких. Ж. Успехи совр. естествознания. 2003; 2: 30–36.