

Поражение суставов и мягких тканей при депонировании кристаллов кальция

Профессор С.М. Носков¹, С.Д. Дыбин¹,
профессор В.В. Цурко², М.Е. Елисеева²

¹ Ярославская государственная медицинская академия

² МГМУ имени И. М. Сеченова

Научно-практический интерес к кристаллам кальция связан с их участием в патогенезе остеоартроза (ОА) и хронического периапартулярного поражения. Кристаллы кальция – постоянная находка при ОА в хряще и синовиальной жидкости. При гонартрозе они идентифицируются у 65% больных и являются главным критерием диагноза болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК).

ПФК представляет собой важнейший промежуточный метаболит в синтезе протеогликанов и коллагена. Он в большом количестве образуется хондроцитами, но быстро разрушается неорганической пирофосфатазой (КФ. 3.6.1.1). Полагают, что при болезни депонирования ПФК в суставном хряще локально нарушается обмен пирофосфата: повышается его образование или снижается активность пирофосфатазы. В результате формируются кристаллы дигидрата ПФК, которые откладываются первоначально в толще суставного хряща, затем на его поверхности, а в последующем – в синовиальной оболочке и периапартулярно. Считается, что ингибирование пирофосфатазы при некоторых указанных патологических процессах может быть обусловлено повышенным содержанием железа и меди, которые служат ядрами кристаллизации.

Свободные кристаллы ПФК активируют систему комплемента и как хемотаксический фактор в нейтрофилах вызывают их приток в синовиальную оболочку и суставную полость. При фагоцитозе кристаллов нейтрофилами они выделяют лизосомные ферменты и медиаторы воспаления, резко усиливается и секреция ими кислородных радикалов. В результате в синовиальной оболочке возникает воспалительная реакция. Кроме того, в развитии синовита принимают участие продукты разрушения дегенеративно измененного хряща и фрагменты известковых отложений, выходящие в синовиальную жидкость при травме, хронической микротравматизации. Не исключается также возможная роль отложений кристаллов ПФК в синовиальной оболочке, которые иногда наблюдаются при хондрокальцинозе (ХК). Инкрустация хряща кристаллами ПФК постепенно приводит к разрушению его матрикса, гибели хондроцитов, дегенеративным изменениям хряща и формированию вторичного ОА. Наряду с этим при длительном течении и частых рецидивах артрита развивается фиброз синовиальной оболочки и околосуставных мягких тканей.

По данным исследования *in vitro*, кристаллы ПФК оказывают провоспалительное и катаболическое дей-

ствие на культуру хондроцитов и синовиоцитов больных ОА, судя по индукции в пробах оксида азота (NO), матричной металлопротеиназы-13 (MMP-13) и простагландина E₂ (PGE₂) [1]. Те же самые процессы наблюдали при помещении в клеточные культуры синтетических дигидрофосфата и ПФК. Авторы полагают, что кристаллы кальция могут непосредственно вызывать деградацию хряща и синовит при ОА.

Диагностика

При подозрении на отложение кристаллов ПФК следует анализировать у пациента факторы риска и сопутствующие болезни, включая ОА и травмы суставов в анамнезе. В возрасте до 60 лет необходимо диагностировать метаболические болезни с нарушением кальциевого обмена (первичный гиперпаратиреозидизм, гипомagneмизм, гемохроматоз) и семейную предрасположенность, особенно в случаях полиартулярного поражения.

Подтверждают депозицию ПФК поляризационной световой микроскопией в виде характерных кристаллов (в форме параллелепипеда, преимущественно внутриклеточных, со слабым светоотражением или его отсутствием) в синовиальной жидкости. Следует учитывать, что при исследовании в поляризованном свете определяется только примерно 1/5 часть всех кристаллов ПФК. Для визуализации кристаллов ПФК в синовиальной жидкости применяются ализариновый краситель и набор для окраски по Коссу, но чувствительность данных методов вызывает сомнение. В последнее время для детекции кристаллов кальция предлагается использовать люминесцентную микроскопию с применением кальцийчувствительного флуоресцентного зонда Fluo-4. Данный метод позволяет проводить и проточную цитометрию для быстрого полуколичественного анализа.

Рентгенологически выявляемый ХК подтверждает наличие депозитов ПФК, но его отсутствие не исключает их. Рентгенограммы соответствующего качества являются легким способом возможного обнаружения депозитов ПФК как в суставных, так и в периапартулярных тканях. Рентгенологическая картина ХК напоминает деформирующий ОА, но с другой локализацией изменений. Отличительный признак ХК – обызвествление хряща как крупных опорных, так и мелких суставов, а также суставной капсулы и мягких тканей. Как правило, в начале болезни наблюдаются поражение одного или обоих

(медиального и латерального) бедренно-большеберцовых сочленений и тяжелое поражение бедренно-надколенникового сочленения (иногда бывает изолированным). Заподозрить ХК позволяет слабовыраженное обызвествление суставов запястья и кисти и суставного диска лучезапястного сустава.

Рентгенологические признаки ХК: обызвествление связок, сухожилий, суставной капсулы, синовиальной оболочки и околоуставных мягких тканей, выраженное симметричное сужение суставной щели, непропорционально крупные субхондральные кисты, субхондральный остеосклероз, мелкие остеофиты (их размер не соответствует выраженному сужению суставной щели и изменению субхондральной кости), двустороннее поражение суставов – системный процесс, снимок таза в прямой проекции позволяет определить начинающееся обызвествление хряща в верхнебоковых отделах головки бедренных костей, крестцово-подвздошных суставах и лобковом симфизе, типичная картина поражения позвоночника – обызвествление фиброзного кольца и студенистого ядра многих дисков. Эти изменения напоминают спондилоартроз, однако они более выраженные и распространенные.

Сцинтиграфия и магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике ХК больше не применяются, поскольку обызвествление дисков и связок лучше видно при компьютерной томографии (КТ). Предварительный диагноз, как правило, ставят на основании рентгенологических изменений и подтверждают наличием кристаллов в синовиальной жидкости.

Ультразвуковое исследование на аппаратах высокого разрешения может визуализировать депозиты кристаллов ПФК, обычно в виде гиперэхогенной ленты внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных включений в фиброзной части хряща, в 68,7% случаев ХК.

Клинические формы болезни депонирования ПФК

Отложение кристаллов ПФК характеризуется большим спектром клинических фенотипов – от бессимптомной формы до острой (псевдоподагра) и хронической (ОА с депозицией кристаллов ПФК, хронический артрит с кристаллами ПФК, ХК).

Острый артрит, или псевдоподагра, составляет 25% случаев болезни депонирования ПФК. Распространенность среди пациентов 40–79 лет достигает 2,4–4,5%. Острый артрит – результат образования и депонирования кристаллов ПФК в суставах с развивающимся в этой связи воспалением иммунного характера. Псевдоподагра характеризуется болью, гиперемией и отеком сустава, достигающими пика за 12–36 ч. Встречается с равной частотой у мужчин и женщин. Приступ псевдоподагры характеризуется менее выраженным болевым синдромом и медленнее достигает пика клинических проявлений по сравнению с подагрой. Как правило, поражается 1 сустав (в 50% случаев коленный), хотя описаны случаи олиго- и полиартритических атак псевдоподагры. Острая атака псевдоподагры с поражением лучезапястного сустава может привести к развитию запястного туннельного синдрома. Приступ псевдоподагры проходит само-

стоятельно (без лечения) в течение 1 мес., в период между атаками клинически не проявляется.

Идиопатическая псевдоподагра отмечается у пациентов в возрасте, как правило, старше 55–60 лет. Важную роль в возникновении острой атаки играют изменения электролитного баланса с колебаниями концентрации кальция в сыворотке крови. Как и при истинной подагре, провоцирующими факторами могут быть травма, хирургическое вмешательство, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Отмечена сезонность – приступы достоверно чаще возникают весной.

Хронический артрит с кристаллами ПФК составляет 5% болезней депонирования ПФК. Он предполагает наличие суставного синдрома с системным воспалением (подъем уровня С-реактивного белка и увеличение скорости оседания эритроцитов), утренней скованности, семейного артрологического анамнеза. Суставной синдром проявляется симметричным поражением пястно-фаланговых (обычно II–III пальцев), коленных, лучезапястных и локтевых суставов. Воспалительный процесс вялотекущий, может длиться недели и месяцы. При осмотре обнаруживают ограничение подвижности сустава и сгибательную контрактуру (псевдоревматоидная деформация). У 10% больных, как и у здоровых пожилых людей, определяется ревматоидный фактор в низком титре.

ОА с депозитами ПФК возникает у пациентов с уже имеющимися клиническими и рентгенологическими признаками ОА, однако, в отличие от него, рентгенологически обычно обнаруживают ХК. При этом, в отличие от ОА без кристаллов ПФК, наблюдаются больше воспалительных признаков и атипичное поражение (лучезапястный или среднезапястный, плечевой, суставы средней части стопы), менее выраженный остеофитоз и кистовидная перестройка.

При ОА с депозитами ПФК развиваются выраженные дегенеративные изменения в пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых и коленных суставах. Чаще поражается латеральная часть коленного сустава, с двусторонней или односторонней вальгусной деформацией или «стучащими коленями». Нередко наблюдается также изолированный пателлофemorальный ОА. Характерные признаки ОА с депонированием ПФК – сгибательная контрактура пораженных суставов и симметричность процесса. Более чем у 50% больных периодически наблюдаются приступы псевдоподагры.

Значение депонирования ПФК в менисках коленных суставов

Излюбленная локализация депозитов кристаллов ПФК – мениски коленных суставов. Последние играют жизненно важную роль в передаче нагрузки, амортизации и стабильности сустава. Дегенерация и кальцификация менисков – ключевые особенности ОА коленных суставов. Появляется все больше данных, что мениски коленных суставов не остаются пассивными в процессе развития ОА. Дегенерация менисков способствует сужению межсуставной щели. Кальцификация менисков нарастает с возрастом и коррелирует с пораже-

нием хряща у лиц без симптомов артрита в анамнезе. Высказывается предположение, что кальцификация менисков и крестовидных связок с провокацией воспаления и потерей стабилизирующей сустав функции может первично инициировать ОА коленных суставов. Тем не менее следует отметить, что больным с ОА и депозитами кристаллов ПФК не требовалась более ранняя артропластика по сравнению с пациентами без ПФК.

Болезнь депозитов ПФК другой локализации

Кристаллы ПФК могут откладываться и в позвоночнике. Депозиты кристаллов обнаруживаются при КТ или МРТ и часто интерпретируются как спондилит или остеомиелит. Клинически проявляется, как правило, ригидностью позвоночника, иногда вместе с костным анкилозом или диффузным идиопатическим гиперостозом. Может быть люмбоишалгия, напоминающая клинику пролапса межпозвоночного диска. Описываются клинические проявления депозитов ПФК в шейном отделе позвоночника, височно-нижнечелюстном суставе, лобковом симфизе.

Хондрокальциоз – кальцификация суставного хряща, которая чаще не сопровождается клиническими проявлениями. Старение – главный фактор риска спорадического ХК. В возрасте около 60 лет распространенность ХК составляет 7–10%, у лиц в возрасте 70 лет – около 15%. Ко вторичному ХК предрасполагают гемохроматоз, гиперпаратиреоидизм и гипомagneмия. ХК выявляется рентгенологически, но достоверный диагноз должен быть подтвержден наличием кристаллов ПФК. Присутствие кристаллов ПФК коррелирует с рентгенологическими признаками дегенерации гиалинового хряща. Но большее патогенетическое значение при ОА, как полагают, имеют депозиты кристаллов ПФК в менисках.

Артротомия при ХК позволяет определить отсутствие депозитов ПФК в синовиальной оболочке, морфологические признаки воспаления при этом менее выражены, но участки атрофии обширны. Мелкоточечные депозиты ПФК обнаруживаются в суставном хряще у всех больных с ХК. У большинства обследованных старше 40 лет имелись также признаки ОА.

Болезнь депонирования кристаллов основного фосфата кальция (ОФК) – это комплекс патологических процессов, обусловленных эктопическим отложением ортофосфатов кальция.

Отложение в тканях кристаллов ОФК описывается при многих состояниях, в т.ч. при хронической почечной недостаточности, у пациентов на длительном гемодиализе. Кристаллы ОФК присутствуют в мягких тканях при системной склеродермии, дерматомиозите. С ними связывают обызвествление сухожильно-связочного аппарата при болезни Форестье и спондилоартрите. Кальцификации подвергаются, как правило, часто травмирующиеся и плохо васкуляризованные участки сухожилий, иногда с очагами некроза. Кальцификация околоуставных тканей наблюдается как следствие предшествующих внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов.

Значение кристаллов ОФК при ОА

Кристаллам ОФК отводится решающая роль в энхондральной оссификации. По данным исследования, на рентгенограммах 120 больных с ОА IV стадии (кандидаты на артропластику) отмечена минерализация во всех случаях [2]. Ее степень не коррелировала с возрастом пациентов, но присутствовала и высокая корреляция степени минерализации на рентгенограммах и способности хондроцитов синтезировать кристаллы ОФК *in vitro*. Экспериментальная индукция гипертрофии хондроцитов у здоровых людей сопровождается очевидной минерализацией внеклеточного матрикса. Значит, минерализация суставного хряща кристаллами ОФК – патогномоничный признак ОА, а не проявление болезни у определенной категории больных. Следует, однако, отметить, что физиологическая минерализация хрящевой ткани происходит во время продольного роста костей при энхондральном окостенении пластинок роста с дифференциацией хондроцитов, когда последние быстро размножаются, формируя модель костной структуры, и выделяют основные белки внеклеточного матрикса, такие как коллаген II типа и агрекан. По мере завершения структуризации хондроциты прекращают делиться и резко увеличиваются в объеме. В рамках гипертрофической дифференциации изменения затрагивают секрецию коллагена X типа, который, наряду с другими факторами, способствует минерализации матрицы и оссификации хряща.

Роль кристаллов ОФК при тендините

Клинически болезнь отложения кристаллов ОФК проявляется главным образом кальцифицирующим тендинитом и бурситом, преимущественно у женщин в 4–5-й декаде жизни.

Наиболее клинически значимая кальцификация связок – тендинит надостной мышцы и других связок манжеты ротаторов, тендинит сухожилий в области большого вертела бедренной кости, эпикондилит, тендинит в области коленного сустава. Для скрининговой диагностики кристаллов ОФК рекомендована окраска ализариновым красным, однако чувствительность и специфичность метода невысоки.

Частота рентгенологической диагностики депозитов кристаллов ОФК варьирует в пределах 2,7–20%.

Из сухожилий манжеты ротаторов плеча чаще всего поражается сухожилие надостной мышцы. Острая, усиливающаяся ночью боль во время резорбции приводит к нарушению трудоспособности. Как правило, эти симптомы разрешаются в короткое время. Терапия во время этой фазы направлена только на устранение боли. В ряде случаев заболевание приобретает хронический характер. Если боль становится клинически значимой, то к традиционному лечению кальцифицирующего тендинита надостной мышцы можно добавить низкоэнергетическую экстракорпоральную ударно-волновую терапию.

Особой формой болезни депонирования ОФК является **синдром Милуоки** – тяжелое дегенеративное поражение крупных, обычно плечевых, суставов, напоминающее нейроартропатию Шарко, чаще развивается

у женщин после 70 лет. Боль обычно усиливается в ночное время и при нагрузке на сустав. Деструктивные изменения затрагивают все суставные структуры: периакулярную ткань, связки, хрящ, кость.

Пока рано говорить о лечебном вмешательстве, препятствующем минерализации хряща, однако средства, уменьшающие рост кристаллов кальция, такие как кальция фосфоцитрат или бисфосфонаты I поколения, можно теоретически рассматривать в качестве возможной новой стратегии для подавления дальнейшего образования кристаллов ОФК и уменьшения клинической симптоматики.

Лечение

EULAR были сформулированы рекомендации по профилактике и лечению болезней, связанных с депозитом ПФК [3]. Так, в случае острого артрита с кристаллами ПФК оптимальное лечение включает холодовые аппликации, покой, аспирацию синовиальной жидкости и внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов. Эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) перорально и низкие дозы колхицина (0,5 мг 3–4 р./сут с начальной дозой в 2 мг или без нее), но применение лимитируется их токсичностью и наличием коморбидности.

ОА с пирофосфатной кальцификацией протекает с упорным болевым и воспалительным синдромом, обуславливая почти постоянную потребность в НПВП, который должен обладать достаточно выраженной противовоспа-

лительной активностью (не только подавляя синтез провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF- α , PGE₂) в синовии, но и ингибируя фагоцитарную и хемотаксическую активность моноцитарных макрофагов), а также не оказывать негативного воздействия на метаболизм хондроцитов. Учитывая пожилой возраст этих больных, следует назначать НПВП, обладающий доказанным в клинических исследованиях профилем безопасности и не увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таким препаратом зарекомендовал себя кетопрофен. Это традиционный НПВП, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г. По литературным данным, это один из препаратов с наилучшим сбалансированным профилем терапевтического действия и относительной безопасности, основной препарат для лечения острой и хронической боли при различной патологии. Анализ европейских продаж НПВП, в т.ч. и кетопрофена, например, в Италии, показал, что за период с 2006 по 2009 г. его популярность выросла на 93% [4].

Кетопрофен имеет короткий период распада, быстро метаболизируется и выводится организмом, как продемонстрировано в клинике и эксперименте, что позволяет избегать его кумуляции. Это свойство препарата особенно важно при лечении суставного синдрома у пожилых пациентов. Анальгетический эффект кетопрофена используют при ургентной патологии, в т.ч. при острой послеоперационной боли, ортопедических и стоматологических операциях и манипуляциях, снижая

дозозависимый эффект наркотических средств. Препарат эффективен при купировании приступов мигрени. Данные приведенных исследований анальгетического эффекта весьма убедительны [5–7]. Как показала мировая практика, кетопрофен широко применяется в качестве патогенетического средства в ревматологии для лечения пациентов с острым и хроническим суставным синдромом.

Учитывая характер обсуждаемой нами патологии, а именно пирофосфатную артропатию в структуре микрокристаллического артрита, помимо анальгетического эффекта кетопрофена необходимо отметить и его противовоспалительное действие. Прием кетопрофена патогенетически оправдан в первую очередь для купирования острейшего подагрического артрита. У 92% пациентов из 59% с острым подагрическим артритом, которые применяли кетопрофен по 300 мг/сут в течение 7 дней, значительное облегчение отмечено уже к концу первого дня [8].

В европейском проспективном открытом исследовании (20 тыс. больных в основном пожилого возраста с костно-мышечной патологией, из которых около 80 пациентов были с ОА) эффект приема кетопрофена по 200 мг/сут в течение 1 мес. был оценен пациентами как хороший и очень хороший. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) зафиксированы суммарно у 13,5%, а язва и кровотечение – у 0,03%, что не превышает показатели подобных осложнений при применении других препаратов этой группы [9].

Врачу и пациенту следует помнить, что использование препаратов данной группы требует постоянного внимания и контроля самочувствия. Как европейские, так и российские исследования и типичная практика использования кетопрофена показали хорошее лечебное действие и высокий уровень безопасности [10, 11].

Обобщенные результаты, указанные в этих последних статьях и многих других исследованиях, позволили выделить клинические достоинства современных лекарственных форм кетопрофена, благодаря чему его можно использовать как для ургентного обезболивания, так и для терапии остро возникшего суставного синдрома, при остром приступе подагры и длительной терапии хронических болевых синдромов, наблюдающихся при хронических ревматических болезнях, в т.ч. при болезни депоирования кристаллов ПФК и др. Риск серьезных ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена не превышает аналогичный показатель для диклофенака, мелоксикама и нимесулида (по данным масштабного эпидемиологического исследования, Финляндия). Кетопрофен в минимальной степени влияет на вероятность кардиоваскулярной катастрофы.

При неэффективности терапии острого или хронического артрита с кристаллами ПФК может быть использован короткий курс глюкокортикоидов внутрь, а также адренкортикотропный гормон перорально или парентерально (по 40–80 ЕД внутримышечно через 12 ч по необходимости, обычно 1–3 инъекции).

Профилактику частых атак артрита с кристаллами ПФК можно проводить низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВП, в т.ч. кетопрофена, с гастропротекцией при необходимости.

Ведение и лечение больных ОА с кристаллами ПФК такое же, как и больных ОА без кристаллов. При хроническом воспалительном артрите – НПВП (при необходимости гастропротекторная терапия), колхицин (0,5–1 мг в сутки), низкие дозы глюкокортикоидов, метотрексат и гидроксихлорохин. Предполагается, что метотрексат как противовоспалительный препарат может быть эффективен в дозе 10–20 мг/нед. при неуспехе других методов лечения.

В настоящее время не созданы препараты, модифицирующие формирование кристаллов ПФК или позволяющие их растворять. Бессимптомные депозиты ПФК не являются показанием для терапии. Теоретически ингибировать кальцификацию можно воздействием либо на отложение кальция (физическая цель), либо на клетки (биологическая мишень). Ориентация терапии на клеточный, эпигенетический или генетический уровень не только будет препятствовать образованию и росту отложений кальция, но и конвертировать измененные при ОА клетки хряща и мениска в более физиологически функционирующее состояние.

Учитывая патогенез болезней депоирования ПФК, представляется перспективным исследование широкого спектра локальной антифлогистической (противовоспалительной) терапии, начиная с таких известных средств, как препараты гиалуроновой кислоты и метотрексат.

Представленные данные позволяют по-новому взглянуть на такую клиническую ситуацию, как болезнь депоирования кристаллов ПФК. Во второй части разбираются рекомендации EULAR по лечению, особый акцент сделан на высокий терапевтический потенциал кетопрофена в качестве патогенетического средства для купирования воспаления при суставном синдроме.

Литература

1. Liu Y.Z., Jackson A.P., Cosgrove S.D. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2009. Vol. 17 (10). P. 1333–1340.
2. Fuerst M., Niggemeyer O., Lammers L. et al. Articular cartilage mineralization in osteoarthritis of the hip // *BMC Musculoskelet. Disord*. 2009. Vol. 10. P. 166–174.
3. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management // *Ann. Rheum. Dis*. 2011. Vol. 70 (4). P. 571–575.
4. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy // *Ann. Ist. Super Sanita*. 2010. Vol. 46 (2). P. 153–157.
5. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009. Vol. 4: CD 007355.
6. Olson J. N., Otero A., Marrero I. et al. Onset of analgesia for liguigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain // *Clin. Pharmacol*. 2001. Vol. 41 (11). P. 1238–1247.
7. Dib M., Massiou H., Weber M. et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial // *Neurology*. 2002. Vol. 58 (11). P. 1660–1665.
8. Altman R., Honig S., Levin J., Lightfoot R. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study // *J. Rheumatol*. 1988. Vol. 15 (9). P. 1422–1426.
9. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // *Scand. J. Rheumatol*. 1989. Vol. 83. P. 21–27.
10. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // *Scan. J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 42. P. 923–932.
11. Чичасова Н.В., Иммамбетдинова Г.П., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование) // *Науч.-практ. ревматол*. 2001. № 1. С. 47–52.