

Множественные костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у пациентки с ревматоидным артритом

Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Сигидин Я.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталья Гавриловна Кашеварова; nat-kash@yandex.ru

Contact: Natalia Kashevarova; nat-kash@yandex.ru

Поступила 23.03.18

В статье описан клинический случай неблагоприятной реакции (НР) на лефлуномид (ЛЕФ) у больной ревматоидным артритом (РА). Пациентка с достоверным диагнозом РА с 2007 по 2017 г. принимала ЛЕФ (препарат Арава) в дозе 20 мг/сут с хорошим клиническим эффектом. Однако через 10 лет от начала терапии у больной стали появиться нетипичные для РА костные кисты в области кистей, стоп, правого локтевого сустава и левой пятки. Для уточнения характера костных кист проводилась дифференциальная диагностика с глубокими микозами, туберкулезом, онкопатологией, заболеванием эндокринной системы и НР на длительный прием ЛЕФ.

Ключевые слова: лефлуномид; нежелательная реакция; костные кисты; дифференциальная диагностика костных кист.

Для ссылки: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Сигидин Я.А. Множественные костные кисты, вызванные приемом лефлуномида, у пациентки с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):661–666.

MULTIPLE BONE CYSTS CAUSED BY THE INTAKE OF LEFLUNOMIDE IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Aleksееva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sigidin Ya.A.

The paper describes a clinical case of adverse reaction (AR) to leflunomide (LEF) in a female patient with rheumatoid arthritis (RA). In 2007 to 2017, the female patient with a reliable diagnosis of RA took LEF (Arava) at a dose of 20 mg/day, which showed a good clinical effect. However, the patient developed atypical bone cysts in the hands, feet, right elbow, and left heel 10 years after start of therapy. The differential diagnosis with deep mycosis, tuberculosis, cancer pathology, endocrine system disease, and AR to the long-term use of LEF was made to clarify the nature of bone cysts.

Keywords: leflunomide; adverse reaction; bone cysts; differential diagnosis of bone cysts.

For reference: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, Sigidin YaA. Multiple bone cysts caused by the intake of leflunomide in a female patient with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):661–666 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-661-666

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов; в России им страдает около 1% населения, пик начала заболевания приходится на возраст 30–55 лет.

Основная цель лечения — затормозить течение болезни, сохранить функцию суставов и улучшить качество жизни пациента. В основе терапии РА до настоящего времени лежит раннее назначение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), чаще метотрексата или лефлуномида (ЛЕФ).

ЛЕФ (Арава® производства фармацевтической компании Aventis, Германия) — препарат, созданный специально для лечения РА. Он является пролекарством, которое быстро конвертируется в активный метаболит — А771726 с длинным периодом полувыведения (до 18 дней). Механизм действия препарата основан на инактивации дигидрооротатдегидрогеназы — фермента, необходимого для образования уридинмонофосфата, играющего важную роль в активации Т-лимфоцитов

[1]. В результате ЛЕФ нарушает пиримидиновый обмен, что приводит к цитостатическому эффекту, особенно для быстро пролиферирующих клеток.

В сентябре 1998 г. ЛЕФ был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения РА; с этого времени в мире насчитывается более 200 тыс. пациентов, принимающих препарат при данном заболевании [2]. Эффективность ЛЕФ в лечении РА была оценена в крупных зарубежных систематических обзорах [3, 4], а также в ряде отечественных публикаций [5–7]. Неблагоприятные реакции (НР) при лечении ЛЕФ наблюдаются у 5% пациентов и носят преимущественно легкий или умеренный характер [8]. Наиболее часто возникают желудочно-кишечные НР, повышение концентрации печеночных ферментов, инфекции, кожные реакции, повышение артериального давления (АД). Одной из очень редких НР, связанных с применением ЛЕФ, является развитие костных кист.

Учитывая, что в настоящее время как в отечественных, так и в зарубежных публика-

циях отсутствуют конкретные описания случаев развития костных кист при длительном приеме ЛЕФ, в данной статье мы приводим собственное клиническое наблюдение, являющееся первым подробным описанием данной НР в литературе.

Пациентка Р., 1971 г. р. (45 лет), работает медсестрой, поступила на обследование и лечение в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль, припухлость и ограничение движений во II–III пястно-фаланговых и II–III проксимальных межфаланговых суставах кистей, в лучезапястных, голеностопных и правом локтевом суставах; боль в области левой пятки; боль и ограничение движений в коленных суставах и в шейном отделе позвоночника; утреннюю скованность в суставах в течение часа; общую слабость; периодическое повышение температуры до субфебрильных значений в вечерние часы.

Начало заболевания с 2003 г., когда через 1 мес после родов появились боли и ограничение движений практически во всех суставах, скованность в них в течение всего дня. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 2 нед — с положительным эффектом. В дальнейшем при появлении боли в суставах пациентка самостоятельно периодически принимала НПВП. С 2007 г., после перенесенного простудного заболевания, развился симметричный артрит мелких суставов кистей, стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов, длительностью >6 нед. Учитывая анамнез заболевания, жалобы, данные осмотра, положительный тест на ревматоидный фактор (РФ), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, пациентке был поставлен диагноз РА. В качестве БПВП сразу назначен ЛЕФ (Арава®) по 20 мг/сут, который больная принимала без перерыва в течение 10 лет до момента поступления в стационар с положительным эффектом (у пациентки длительное время отмечалась низкая активность заболевания/ремиссия). При усилении боли в суставах больная короткими курсами принимала НПВП. С лета 2016 г., после перенесенного острого респираторного заболевания, отмечено ухудшение состояния: усиление боли в суставах кистей, в лучезапястных, плечевых суставах, в стопах, в области левой пятки. Прием НПВП (вольтарен) эффекта не дал. В ноябре — декабре 2016 г. и в январе 2017 г. — рецидивирующий бурсит правого локтевого сус-

тава, проводились пункции с удалением синовиальной жидкости. В январе 2017 г. проведено внутрисуставное введение дипроспана 1,0 мл с положительным эффектом в течение месяца (уменьшение боли, припухлости сустава). В феврале 2017 г. при исследовании синовиальной жидкости выявлен *Actinomyces meyeri*. Поступила в НИИР для обследования и коррекции терапии.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Рост — 164 см, масса тела — 73 кг, индекс массы тела — 27,2 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гипотрофия межкостных мышц, четырехглавых мышц. Синовит II–III пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, левого лучезапястного сустава, локтевых, голеностопных суставов. Деформация многих суставов стоп. *Hallux valgus*. Поперечно-продольное плоскостопие. Сколиоз грудного отдела позвоночника. Болезненность при пальпации лучезапястных, локтевых, голеностопных суставов, многих мелких суставов кистей и стоп. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 140/80 мм рт. ст, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

На представленных рентгенограммах кистей, стоп, правого локтевого сустава и компьютерной томограмме левой стопы обращало на себя внимание наличие множественных крупных костных кист, не типичных для РА (рис. 1–3). В связи с этим в стационаре проводилась дифференциальная диагностика с глубоким микозом, туберкулезом, онкопатологией, заболеванием эндокринной системы, а также НР на ЛЕФ.

При обследовании: клинический и биохимический анализы крови и общий анализ мочи — без значимых отклонений от нормы, СОЭ — 40–43 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 10,6 мг/л, РФ — 259,0 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — 121,0 Ед/мл.

Учитывая обнаружение в синовиальной жидкости, взятой из правого локтевого сустава, *Actinomyces meyeri*, необходимо было исключить наличие глубокого микоза. Проведены анализы крови на определение уровня маннана, антиманнанных антител и галактоманнана — все показатели были в норме. Таким образом, данных, свидетельствующих о наличии актиномикоза или какого-либо другого глубокого микоза, не выявлено. Обнаруженные в синовиальной жидкости грам-положительные *Actinomyces meyeri* расценены как контами-



Рис. 1. Костные кисты суставов кистей (а) и стоп (б, в) пациентки Р.

нанты. Кроме того, посевы из зева, крови на гемокультуру и содержимого пяточной кисты на микрофлору не выявили роста. Учитывая отсутствие патологии на рентгенограмме органов грудной клетки и отрицательный диаскинтест, данных о наличии туберкулеза также не получено. Были исключены заболевания эндокринной системы (прежде всего гиперпаратиреоз): содержание общего кальция — 2,61 ммоль/л, фосфора — 0,94 ммоль/л и паратгормона — 4,8 пмоль/л, а также минеральная плотность кости по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра — в пределах нормы.

При проведении дифференциальной диагностики с онкопатологией пациентке была выполнена сцинтиграфия костей скелета: на сканограммах определялась гиперфиксация радиофарм-препарата в правом локтевом, лучезапястных и левом голеностопном суставах. Данные изменения расценены как проявления РА, признаков опухолевого/метастатического поражения скелета не выявлено. Также пациентке провели биопсию кисты пяточной кости с последующим изучением ее содержимого. Выявлены бесструктурные элементы, единичные полуразрушенные лейкоциты, лимфоциты. Цитограмма без элементов выстилки. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек и органов малого таза патологии не выявлено.

Таким образом, на основании проведенных исследований были исключены глубокий микоз, туберкулез костей, онкопатология, заболевания эндокринной системы. Появление множественных костных кист было расценено как НР на длительный прием ЛЕФ. Препарат был отменен, после чего отмечалось уменьшение боли и припухлости правого локтевого сустава.

С мая 2017 г. в качестве БПВП был назначен метотрексат в начальной дозе 10 мг/нед с дальнейшим ее увеличением до 15 мг/нед, а с июня 2017 г. — до 20 мг/нед, который пациентка принимает по настоящее время. Переносимость препарата хорошая. На фоне терапии отмечается ремиссия основного заболевания.



Рис. 2. Костные кисты правого локтевого сустава пациентки Р. (а, б)

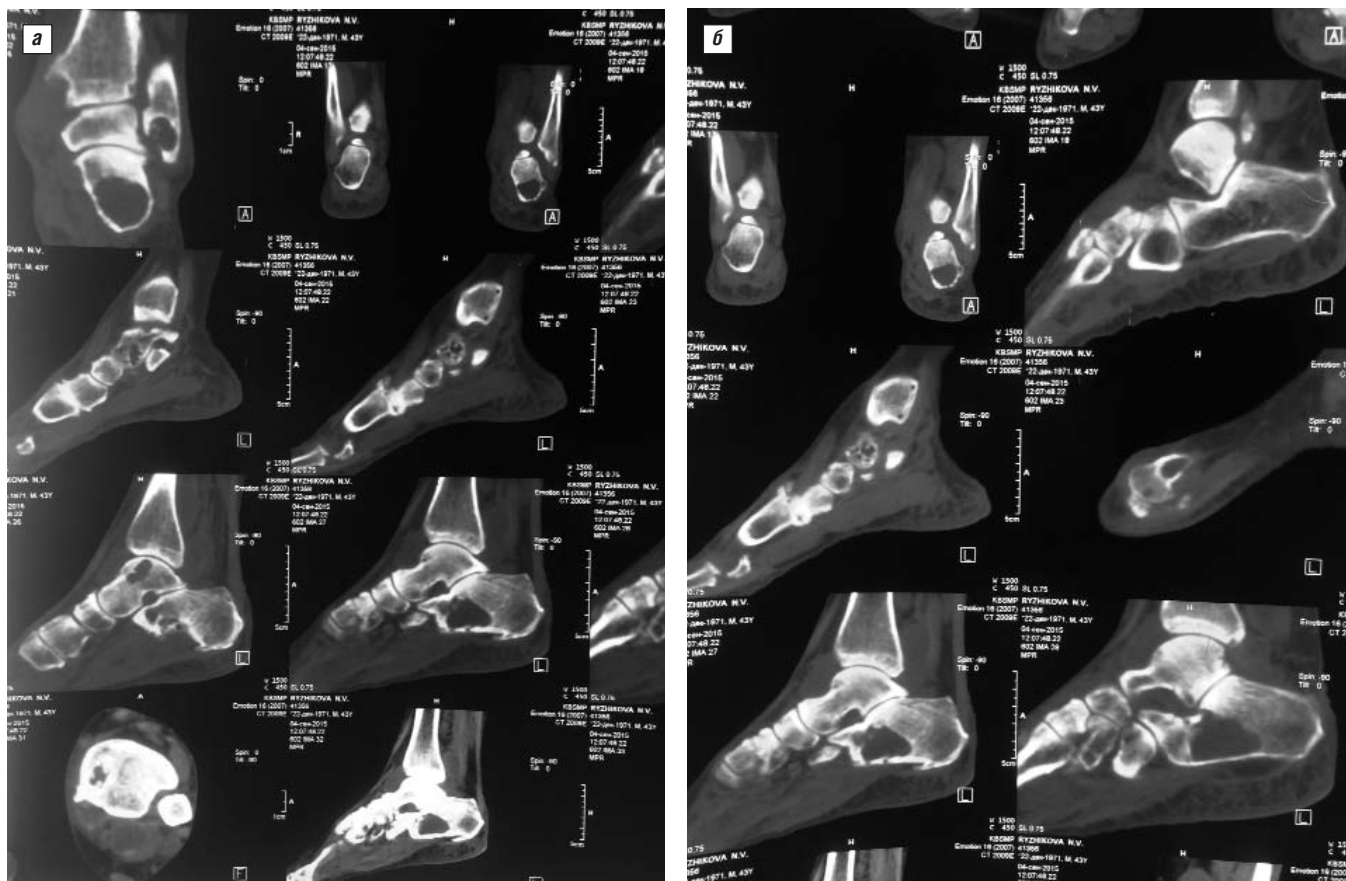


Рис. 3. Костные кисты левой стопы пациентки Р. по данным компьютерной томографии

Обсуждение

По данным FDA, на июль 2017 г. НР при использовании ЛЕФ зарегистрированы у 25 733 больных, у 14 (0,05%) из них зафиксировано наличие костных кист. К сожалению, клинические описания данных случаев отсутствуют. Подобные изменения в костях могут наблюдаться и при назначении других лекарственных средств. В этом отчете FDA перечислен 481 препарат (из более чем 20 тыс., входящих в данный регистр), вызывающий подобную патологию. Так, за этот же период наблюдения развитие костных кист было отмечено у 392 из 78 367 пациентов с НР на фосамакс, у 117 из 43 540 с НР на зомету, у 93 из 103 221 с НР на рофекоксиб, у 39 из 108 412 с НР на метотрексат, у 35 из 42 179 с НР на ибупрофен.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра киста кости находится в классе М85 — «Другие нарушения плотности и структуры кости» и обозначена таким образом: М85.4 — единичная (солитарная) киста кости; М85.5 — аневризмальная киста кости; М85.6 — другие кисты костей.

Костные кисты представляют собой полые образования, которые формируются внутри костей. На начальном этапе своего развития они не вызывают серьезных нарушений здоровья и не угрожают жизни пациента. Однако для большинства из них характерно постоянное увеличение в размерах, что может привести к полному разрушению костей и их дисфункции. Чаще всего поражаются трубчатые кости, клинически это проявляется болевыми ощущениями при сильных физических нагрузках или резких движениях. Основной причиной возникновения данных образований считается нарушение синтеза костных белков вследствие изменения местного кровотока и уменьшения оксигенации. В результате начинает разрушаться органическое вещество кости и внутри нее образуется полость — киста, наполненная жидкостью. Она постоянно оказывает давление на близлежащие ткани, вызывая нарушение их функций и гибель. В итоге костные ткани постепенно разрушаются, что увеличивает размер полости.

Полости, образующиеся в костных структурах (см. рис. 1), имеют свою классификацию. В зависимости от типа жидкости, которой они наполнены, их подразделяют на солитарные и аневризматические. Этиология этих поражений до сих пор неизвестна. Солитарная (простая) костная киста представляет собой патологическое образование, внутри которого находится прозрачная жидкость. В основном она диагностируется в длинных трубчатых костях (плечевой и бедренной), редко поражение может произойти в области пяточной кости [9–11]. Чаще выявляется у мальчиков и у мужчин в возрасте 10–30 лет (соотношение случаев возникновения у мужчин и женщин — 3:1) [12, 13]. Считается, что почти 95% этих поражений наблюдается в первые 10 лет жизни [14, 15].

Аневризматическая костная киста — полое образование, внутри которого содержится кровь. Может поражать все костные структуры, в том числе и позвоночник. Чаще выявляется у девочек и девушек от 10 до 20 лет (соотношение женщин и мужчин — 1,04:1) [16]. Большинство (85%) случаев наблюдается у лиц моложе 20 лет, очень редко — в возрасте до 5 лет или старше 50 лет [17]. Средний возраст составляет 24 года [18]. Эти кисты могут возникать как первичные (65%) или вторичные (35%) после ранее существовавших доброкачественных или злокачественных поражений (гигантоклеточная опухоль, ангиома, хондробла-

стома, хондромиксоидная фиброма, простая костная киста, фиброзная гистиоцитома, эозинофильная гранулема, остеосаркома, фибросаркома и др.) [16].

Костные кисты в основном диагностируются у детей и подростков, у взрослых выявляются гораздо реже. Процесс трансформации кист в злокачественные опухоли (остеогенная или остеокластическая саркома, остеобластома и пр.) происходит редко — в 1–2% случаев [14, 19]. Основными критериями для точной дифференциации доброкачественных опухолевидных образований в кости от злокачественных являются клинические и инструментальные показатели. При проведении дифференциальной диагностики особое значение имеет расположение выявленных патологических изменений в костях. Так, отличием аневризмальной кисты от злокачественных опухолей может быть ее преимущественная локализация в трубчатых, крупных костях и расположение в метафизе и диафизе. Примерно 1/3 всех аневризматических костных кист развивается на фоне гигантоклеточной опухоли, остеобластомы или хондробластомы. Солитарная опухоль, в отличие от злокачественных новообразований, никогда не вызывает реакции со стороны периоста и не распространяется на близлежащие ткани. Эти опухоли локализуются в метаэпифизе с дальнейшим ростом в диафиз, хорошо отграничены, симметричны. Кроме того, центральное расположение характерно для простой костной кисты, аневризматической кисты, эозинофильной гранулемы, фиброзной дисплазии, энхондромы; эксцентричное — для остеосаркомы, неосифицирующей фибромы, хондробластомы, хондромиксоидной фибромы, гигантоклеточной опухоли; кортикальное — для остеоид-остеома; юстакортикальное — для остеохондромы, остеосаркомы.

Учитываются и возрастные особенности распределения костных образований. До 30 лет из доброкачественных новообразований костей наиболее часто диагностируются простые костные кисты, хондробластомы, остеохондромы, фиброзная дисплазия, остеоид-остеома, аневризматические костные кисты, энхондромы; из злокачественных — саркома Юинга, остеосаркома. После 30 лет из доброкачественных новообразований чаще встречаются энхондромы, остеома, гигантоклеточная опухоль; из злокачественных — фибросаркома, периостальная саркома, хондросаркома, миелома, метастазы.

Однако диагностика данной патологии до сих пор затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов и схожестью рентгенологической картины. Поэтому необходимо, кроме рентгенографии, проводить ряд дополнительных обследований, которые в комплексе помогут определить не только диагноз, но и дальнейшую тактику ведения больного.

У нашей пациентки мы исключали наличие как доброкачественных, так и злокачественных новообразований и метастазов. В связи с этим была проведена остеосцинтиграфия. На сканограммах была выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата в крупных суставах (в правом локтевом, лучезапястных, левом голеностопном), обусловленная воспалительными изменениями, характерными для РА. В других отделах скелета патологии не выявлено. Следовательно, на момент исследования скинтиграфических признаков опухолевого/метастатического поражения скелета обнаружено не было. Кроме того, пациентке была выполнена пункция самой крупной внутрикостной пяточной кисты с последующим морфологическим исследованием пунктата.

Проведенное исследование не подтвердило наличие онкопатологии и других перечисленных выше заболеваний.

Также мы проводили дифференциальную диагностику с глубоким микозом, учитывая выявленный в посеве синовиальной жидкости *Actinomyces meyeri*. Актиномикоз — прогрессивно-инвазивная грибковая инфекция, вызванная организмами видов *Actinomyces*, которые являются нитевидными, разветвляющимися, грамположительными и преимущественно анаэробными грибами. Актиномицеты представляют собой часть нормальной флоры полости рта, желудочно-кишечного тракта и половых путей у людей. Они могут стать патогенными при патологических изменениях слизистой оболочки, что приводит к редким хроническим инфекциям (актиномикозу). Наиболее распространенными агентами заболевания являются *A. israelii* и *A. gerencseriae*, в меньшей степени — четыре других вида *Actinomyces* (*A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* и *A. meyeri*). Последний вид был выявлен у нашей больной. В литературе описано только 34 клинических случая инфекций, вызванных *A. meyeri*, зарегистрированных до декабря 2016 г. В основном это были пневмонии, эмпиемы, остеомиелит, абсцессы в печени, селезенке и мозге [20–29].

У нашей пациентки исследовалось содержание мана, антиманнанных антител и галактоманна в крови. Учитывая, что все показатели были отрицательными, диагноз микоза был исключен. Дополнительно было проведено исследование пунктата костной кисты, роста микрофлоры не выявлено, что также свидетельствует об отсутствии данной патологии.

Костно-суставной туберкулез также рассматривался как один из предполагаемых источников развития кист. Согласно современным представлениям, распространение туберкулезного процесса происходит гематогенным путем, и наиболее чувствительной к первичному заражению является костная ткань, богатая костным мозгом (тела позвонков, эпифизарные отделы длинных трубчатых костей, губчатые кости, реже — диафизарные отделы коротких и длинных трубчатых костей). Наиболее часто встречается туберкулез позвоночника — 40% всех поражений костей и суставов. Туберкулез тазобедренных и коленных суставов выявляется в 20% случаев, и оставшиеся 40% приходятся на прочие локализации: голеностопный сустав, кости стопы, верхние конечности. На руках чаще поражается локтевой сустав, реже — плечевой и еще реже — лучезапястный. Синовиальная оболочка невосприимчива к гематогенному заражению и поражается вторично при разрастании гранулемы из уже сформированного очага. Хрящевая ткань тоже не поражается первично и в определенной степени выполняет буферную роль, предупреждая переход процесса с кости на сустав. В диагностике костно-суставного туберкулеза важно клиническое исследование больного, выявление контакта с больными туберкулезом, перенесенные инфекционные заболевания, наличие положительных туберкулиновых проб, интоксикации. Лабораторное исследование проводят так же, как и при других локализациях туберкулеза. Учитывая отсутствие характерной симптоматики, нетипичную рентгенологическую локализацию кист и отрицательные туберкулиновые пробы, диагноз туберкулеза костей у нашей пациентки был исключен.

В эндокринологии образование костных кист является классическим проявлением гиперпаратиреоза. В основе данного заболевания лежит избыточная продукция паратгормона паращитовидными железами. Гиперпаратиреоз

ведет к повышению уровня кальция в крови и патологическим изменениям, происходящим, в первую очередь, в костной ткани и почках. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Гиперпаратиреоз может иметь как субклиническое, так и острое течение. Диагностика включает определение концентрации кальция, фосфора и паратгормона в крови, рентгенологическое исследование и денситометрию. Заболевание начинается с болей в различных отделах скелета — в области кистей и запястий, а позднее в конечностях, ребрах, крупных суставах, позвоночнике, костях таза. Оно сопровождается прогрессирующим похуданием больного и выраженной мышечной слабостью, поэтому часто возникает подозрение относительно злокачественной опухоли. Деминерализация костей приводит к деформации скелета, обусловленной мягкостью костей, неправильно сросшимися переломами, а также формированием костных кист. Решающее значение для диагностики костной формы гиперпаратиреоза имеет рентгенологическое обследование скелета. Поражение скелета может носить генерализованный характер, но чаще поражаются отдельные кости, которые подвергаются наибольшей функциональной нагрузке (бедро, позвонки, кости голени). Основными рентгенологическими проявлениями гиперпаратиреоза являются: диффузный остеопороз, патологические переломы, образование костных кист [30]. При лабораторном исследовании отмечается повышение концентрации кальция и паратиреоидного гормона в крови. Учитывая отсутствие типичной клинической картины, лабораторных и инструментальных изменений, характерных для гиперпаратиреоза, данный диагноз также был исключен.

Таким образом, дифференциальная диагностика заболеваний с образованием множественных костных кист весьма сложна. Для правильного и своевременного установления диагноза целесообразно применять комплексный подход, базирующийся на данных анамнеза, физикального обследования, современных лабораторных и инструментальных методов диагностики. На основании проведенных исследований у больной были исключены глубокий микоз, туберкулез костей, онкопатология, заболевание эндокринной системы. Выявленные изменения были расценены как НР на длительный прием ЛЕФ. Будучи антиметаболитом, ЛЕФ обладает отчетливыми цитостатическими свойствами, и поэтому можно предположить, что он способен также тормозить пролиферацию остеобластов. Снижение активности этих клеток приводит к активации остеокластов, что может стать причиной образования костных кист. В пользу данного предложения говорят факт множественного развития кист и их крупные размеры.

Рассмотренный клинический случай показывает: причиной возникновения множественных костных кист могут быть принимаемые пациентом лекарственные средства, что обычно даже не рассматривается лечащими врачами.

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2004;350:2167-79. doi: 10.1056/NEJMra032906
- Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002047.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):124-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
- Чичасова НВ, Иголкина ЕВ, Насонов ЕЛ, Имамединова ГР. Лефлуноמיד в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2013;32:1628-35 [Chichasova NV, Igolkina EV, Nasonov EL, Imamedinova GR. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;32:1628-35 (In Russ.)].
- Чичасова НВ, Бродетская КА, Иголкин ЕВ и др. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):518-24 [Chichasova NV, Brodetskaya KA, Igolkin EV, et al. The long-term use of leflunomide (Arava preparation) in patients with active rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):518-24 (In Russ.)].
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;8(2):63-5 [Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):63-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-63-65.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
- Smith RW, Smith CF. Solitary unicameral bone cyst of the calcaneus. A review of twenty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56(1):49-56. doi: 10.2106/00004623-197456010-00005
- Pogoda P, Priemel M, Linhart W, et al. Clinical relevance of calcaneal bone cysts: a study of 50 cysts in 47 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(424):202-10. doi: 10.1097/01.blo.0000128297.66784.12
- Wilkins RM. Unicameral bone cysts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8(4):217-24. doi: 10.5435/00124635-200007000-00002
- Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1 Suppl):119-27. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.031
- Boude AB, Vasquez LG, Alvarado-Gomez F, et al. A simple bone cyst in cervical vertebrae of an adolescent patient. *Case Rep Orthop*. 2017;2017:8908216.
- Kapoor C, Shah M, Soni R, et al. Aneurysmal bone cyst of the proximal femur and its management – a case report. *Cureus*. 2017;9(1):e991. doi: 10.7759/cureus.991
- Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases. *Radiology*. 1978;126(1):75-83. doi: 10.1148/126.1.75
- Kuna S, Gudena R. «Soap bubble» in the calcaneus. *CMAJ*. 2011;183:1171. doi: 10.1503/cmaj.101525
- Cobanoglu U, Kösem M, Altındal E, Arslan H. Costa originated giant aneurysmal bone cyst. *Erciyes Med J*. 2010;32:295-300.
- Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: Concept, controversy, clinical presentation, and imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164:573-80. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863874
- Brindley GW, Greene JF Jr, Frankel LS. Case reports: malignant transformation of aneurysmal bone cysts. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;438:282-7. doi: 10.1097/01.blo.0000176553.27976.b3
- Valour F, Senechal A, Dupieux C, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist*. 2014;7:183-97.
- Lentino JR, Allen JE, Stachowski M. Hematogenous dissemination of thoracic actinomycosis due to actinomyces meyeri. *Ped Infect Dis*. 1985;4(6):698-9. doi: 10.1097/00006454-198511000-00026
- Allworth AM, Ghosh HK, Saltos N. A case of Actinomyces meyeri pneumonia in a child. *Med J Austral*. 1986;145(1):33.
- Logan MN, Stanley PJ, Exley A, et al. Actinomycetes in pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(5):394-6. doi: 10.1007/BF01964053
- Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving actinomyces: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16(2):303-9. doi: 10.1093/clind/16.2.303
- Garcia-Corbeira P, Esteban-Moreno J. Liver abscess due to actinomyces meyeri. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):491-2. doi: 10.1093/clinids/18.3.491
- Garduno E, Rebollo M, Asencio MA, et al. Splenic abscesses caused by Actinomyces meyeri in a patient with autoimmune hepatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37(3):213-4. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00133-4
- Dijkmans BAC, Mattie H, Thomeer RTWM, et al. Brain abscess due to Streptobacillus moniliformis and Actinobacterium meyerii. *Infection*. 1984;12(4):262-4. doi: 10.1007/BF01645956
- Palraj BR, Dababneh AS. Actinomyces meyeri Popliteal Cyst Infection and Review of the Literature. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:Article ID 9704790, 5 p. doi: 10.1155/2017/9704790
- Fazili T, Blair D, Riddell S, et al. Actinomyces meyeri infection: case report and review of literature. *J Infect*. 2012;65(4):357-61. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.016
- Валдина ЕА. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. Санкт-Петербург: Питер; 2006. 368 с. [Valdina EA. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy: Rukovodstvo* [Thyroid Disease: A Guide]. 3rd ed. Sankt-Petersburg: Piter; 2006. 368 p. (In Russ.)].