Т.В. Слепцова[1], Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Бзарова[1], С.И. Валиева[1], Р.В. Денисова[1], К.Б. Исаева[1], Е.В. Митенко[1], Е.Г. Чистякова[1, 2], А.М. Чомахидзе[1], А.Н. Фетисова[1], О.Л. Ломакина[1], Н.И. Тайбулатов[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения метотрексата для подкожного введения у пациентки с ранним полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:
Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-14-94
Статья поступила: 22.02.2014 г., **принята к печати:** 24.02.2014 г.

В статье представлен случай тяжелого течения полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита. На момент инициации терапии у ребенка отмечались активный суставной синдром, высокие лабораторные показатели активности заболевания, тяжелая функциональная недостаточность. Описано успешное применение метотрексата для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед. Уже через 1 мес лечения у ребенка уменьшились экссудативные изменения в суставах, артралгии, длительность утренней скованности. Через 6 мес купировались островоспалительные изменения в суставах, полностью восстановился объем движений в 4 из 6 пораженных суставов, снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ), зарегистрирована фаза неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне терапии метотрексатом не отмечалось.
Ключевые слова: *дети, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, подкожное введение.*

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 48–53

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых инвалидизирующих ревматических болезней у детей. Основным ее клиническим проявлением служит артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже — мелкие суставы кистей и стоп. Пролиферативно-экссудативные изменения в суставах быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. Юношеский артрит, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1, 2].

Метотрексат (МТ) — важнейший препарат для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), и, согласно современным протоколам, признан «золотым стандартом» терапии суставных вариантов ЮИА [1–5]. При своевременном назначении метотрексата — еще до возникновения деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента — появляется возможность изменить прогноз заболевания, предотвратить прогрес-

T.V. Sleptsova[1], E.I. Alexeeva[1, 2], T.M. Bzarova[1], S.I. Valieva[1], R.V. Denisova[1], K.B. Isaeva[1], E.V. Mitenko[1], E.G. Chistyakova[1, 2], A.M. Chomakhidze[1], A.N. Fetisova[1], O.L. Lomakina[1], N.I. Taybulatov[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of Intramuscular Methotrexate Use in a Patient with Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

This article presents a case of severe course of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Active articular syndrome, high laboratory parameters of disease activity, severe incompetence were observed in a child by the therapy initiation. Successful use of intramuscular methotrexate in the dose of 15 mg/m^2 of body surface per week is described. Exudative articular alterations, arthralgiae, morning stiffness duration reduced as early as one month after the therapy initiation in a child. Acute inflammatory articular alterations cut off, range of motions recovered completely in 4 out of the 6 affected joints, laboratory parameters of disease activity reduced and normalized (ESR and CRP), inactive disease stage was registered after 6 months of treatment. We did not observe any undesirable phenomena in the setting of methotrexate therapy.
Key words: *children, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, intramuscular administration.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 48–54)

сирование инвалидизации и вернуть ребенка к полноценной жизни [6–8].

В то же время отклонение от протоколов лечения, поздняя диагностика и неадекватная терапия быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур в суставах, амиотрофии, гипотрофии, прогрессированию костно-хрящевой деструкции, тяжелой инвалидизации, а также к социальной, психологической, профессиональной дезадаптации детей [2, 9–11]. Артрит становится бременем не только для пациента, но и для семьи, для общества [12]. Кроме того, сообщается, что ЮИА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [13].

Представляем историю болезни девочки с полиартикулярным ЮИА и хотим продемонстрировать высокую эффективность раннего назначения метотрексата для парентерального введения.

Больная П., возраст 15 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 6 мес. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей физиологически, от срочных родов. Масса ребенка при рождении составила 2950 г, длина тела 49 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по Национальному календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 15 лет, когда без видимых провоцирующих причин появилась припухлость правого лучезапястного сустава. По поводу артрита был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (Диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялась припухлость сустава. Девочка была госпитализирована по месту жительства с диагнозом «Остеомиелит», проведена остеоперфорация правой лучевой кости, пункция лучезапястного сустава. На фоне лечения эффект был кратковременным, через 2 нед состояние ребенка значительно ухудшилось: появилась припухлость коленных, голеностопных, обоих лучезапястных суставов, беспокоили выраженные боли в суставах, девочка с трудом вставала на ноги.

Учитывая недостаточный эффект от проводимого лечения, ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей.

Через 6 нед от начала заболевания пациентка впервые поступила в ревматологическое отделение НЦЗД для обследования и коррекции терапии.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное болью и ограничением движений в обоих коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, утренней скованностью длительностью до 3 ч. При осмотре выявлены экссудативно-пролиферативные изменения в обоих лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, болевые сгибательные контрактуры в коленных суставах, боль и экссудативные изменения в суставах предплюсны с обеих сторон, ограничение движений во всех пораженных суставах (рис. 1–4). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались гипохромная анемия: гемоглобин 86 г/л, лейкоцитоз $12{,}5\times10^9$/л, тромбоцитоз 631×10^9/л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 89 мм/ч; в иммунологическом анализе: повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) до 74 мг/л (норма до 5; табл).

Рис. 1. Общий вид пациентки до терапии метотрексатом

Ребенку были проведены компьютерная томография органов грудной полости, пораженных суставов; определение антител к артритогенным инфекциям в сыворотке крови. Данных за онкогематологический, инфекционный, в том числе специфический, процесс получено не было, деструктивные изменения в костях не выявлены. По данным компьютерной томографии определялись синовит коленных и лучезапястных суставов, кистовидный остеопороз суставных поверхностей, сужение суставных щелей. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов визуализировались свободная жидкость в верхних заворотах обоих коленных суставов, неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, в структуре хрящевой ткани — гиперэхогенные разрастания.

Девочка осмотрена офтальмологом, увеит исключен.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенных лабораторного и инструментального обследований ребенку был подтвержден диагноз раннего (длительностью 6 нед) ювенильного идиопатического артрита: полиартикулярный вариант, серонегативный, с высокой степенью активности, выраженной функциональной недостаточностью.

Учитывая достоверный диагноз полиартикулярного ЮИА, было принято решение о назначении иммуносу-

Рис. 2 А–В. Экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах до терапии метотрексатом

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии метотрексатом у больной П.

Показатели	До начала терапии метотрексатом	Через 1 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно	Через 3 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно	Через 6 мес терапии метотрексатом по 15 мг/м^2 в нед подкожно
Длительность утренней скованности, мин	180	30	нет	нет
Число суставов с активным артритом	10	6	4	0
Число суставов с ограничением функции	10	6	4	2
Субъективная оценка активности болезни врачом по ВАШ, баллы	75	40	22	0
Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ, баллы	90	45	25	0
СОЭ, мм/ч	89	32	14	8
Нв, г/л	86	102	110	118
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,9	3,2	3,5	3,7
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	631	575	557	442
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	12,5	10,2	8,7	7,8
СРБ, мг/л (N до 5)	74	24	5	3
Фаза неактивной болезни	-	-	-	+
% улучшения по критериям АКР$_{педи}$	-	-	50%	90%

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min — 0, max — 100), СРБ — С-реактивный белок, АКР$_{педи}$ — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 3 А–В. Функциональная возможность в коленных суставах до терапии метотрексатом

Рис. 4 А, Б. Функциональная возможность в лучезапястных суставах до терапии метотрексатом

прессивной терапии. Препаратом нашего выбора стал метотрексат, который был назначен в шприцах для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 в нед.

Через 1 мес от начала терапии метотрексатом у ребенка уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в коленных суставах. Через 3 мес уменьшились экссудативные изменения в голеностопных и лучезапястных суставах, купировались артралгии, снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, сывороточный уровень СРБ; см. табл). По педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКР$_{педи}$) зафиксировано 50% улучшение. В соответствии с АКР$_{педи}$, 30, 50 и 70%-й ответ определяется при улучшении на 30, 50 или 70%, соответственно, по сравнению с исходным значением не менее чем 3-х из 6 показателей, при этом допустимо ухудшение не более чем на 30% и более 1 показателя.

Критерии АКР$_{педи}$ включают следующие показатели:

- оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья;
- оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- функциональная способность по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire; при выраженных функциональных нарушениях индекс CHAQ > 1,5, при минимальных и умеренных нарушениях индекс CHAQ < 1,5);
- число суставов с активным артритом;
- число суставов с нарушением функции (ограничением движений);
- СОЭ.

В течение 6 мес ребенок постоянно получал метотрексат в шприцах для подкожного введения в дозе 15 мг/м^2 в нед. Побочных эффектов терапии не отмечено. Через 6 мес лечения купировались островоспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений

в коленных и значительно увеличился — в лучезапястных суставах. У девочки зафиксировано 90% улучшение по критериям АКР$_{педи}$, фаза неактивной болезни по C. Wallace (рис. 5–8). Отмечена положительная динамика по данным инструментальных методов обследования. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов свободной жидкости в верхнем завороте не выявлено; менее выражены неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, а также гиперэхогенные разрастания в структуре хрящевой ткани.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение метотрексата для парентерального введения в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для лечения полиартикулярного варианта ЮИА, а также высокую безопасность препарата. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 в нед для подкожного введения позволила не только купировать воспалительные изменения в суставах, восстановить функциональную активность пациента, но и предотвратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции, развитие тяжелой инвалидизации.

Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре он близок к фолиевой (птероилглютаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [14].

В низких и средних дозах, используемых в ревматологической практике, МТ оказывает в основном противовоспалительный эффект за счет избыточного накопления аденозина — пуринового нуклеозида, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами А2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказывать существенное противовоспалительное действие [15]. Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белка, которые также принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [9, 16].

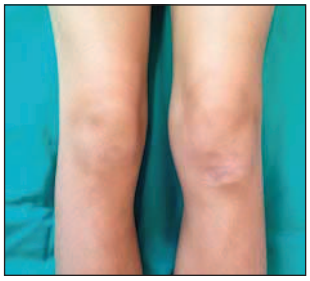
Данные о влияния препарата на синтез цитокинов позволяют предположить, что на фоне терапии низкими дозами МТ происходит переключение синтеза цитокинов с Th_1 (IL 2, γ-интерферон) на Th_2-тип (IL 10) [9].

Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th_1-зависимых заболеваниях человека, таких как ревматоидный артрит. Другой точкой приложения эффектов метотрексата является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите. Наконец, недавно получены данные о том, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста IL 1 и рецептора фактора некроза опухолей TNF-75p) и ингибирование синтеза IL 1b. При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к TNF-индуцированному апоптозу. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия метотрексата связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [7–9, 16–18].

Клинические исследования МТ у детей с ЮИА начали проводиться в 1980-х, в первую очередь в западных странах [7, 8, 17–22]. Клинические исследования эффективности метотрексата при юношеском артрите свидетельствовали о появлении эффекта препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [6–8, 15, 18–20]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м^2 эффективнее, чем плацебо и другие базисные противовоспалительные препараты [20–22]. Широкий диапазон эффективных для детей доз препарата зависит от многих факторов, в первую очередь от быстрого клиренса МТ у детей, который более высок у детей раннего возраста [23].

Рис. 5. Общий вид пациентки на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

Рис. 6. Отсутствие припухлости в коленных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

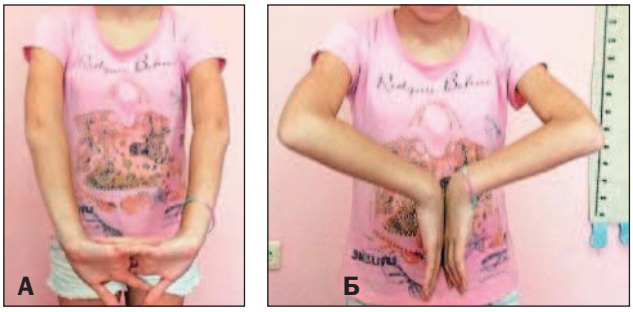


Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершенное в 2004 г. мультицентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности терапии МТ в средних (15–20 мг/м^2 в нед, максимально 20 мг/нед) и высоких (30 мг/м^2 в нед, максимально 40 мг/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ЮИА [24]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м^2 поверхности тела в нед, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР$_{педи}$. Эту группу разделили на две подгруппы: детям из первой подгруппы (n = 40) дозу метотрексата повысили до 15 мг/м^2 поверхности тела в нед, пациентам второй подгруппы (n = 40) — до 30 мг/м^2. Препарат вводили подкожно. Через 6 мес лечения у 55–62% пациентов было зарегистрировано 30% улучшение по критериям АКР$_{педи}$, однако не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами по эффективности и безопасности метотрексата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с юношеским артритом является доза метотрексата 15 мг/м^2 поверхности тела в нед с подкожным способом введения. По мнению авторов, эффективность терапии МТ в средних и высоких дозах одинакова, и повышение дозы более 20 мг/м^2 в нед не увеличивает эффективность терапии.

Можно предположить, что простая эскалация дозы выше определенного предела не достигает желаемого эффекта, а изменение способа введения, вероятно, может явиться фактором преодоления рефрактерности.

Рис. 7 А–Г. Функциональная возможность в коленных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед

Рис. 8 А, Б. Функциональная возможность в лучезапястных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед



В исследовании биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей существует достоверное различие биодоступности МТ при пероральном приеме и подкожном введении, причем ощутимые различия в абсорбции МТ между его таблетированным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м^2 [23]. По этим причинам парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение является более эффективным.

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения.

В Канаде проводилась оценка эффективности подкожного введения метотрексата у детей с недостаточным ответом на пероральный прием. В исследование был включен 61 ребенок с юношеским артритом. Метотрексат для подкожного введения был назначен 31 ребенку в связи с отсутствием эффекта от перорального приема у 13, недостаточной эффективностью у 7 и развитием тошноты у 11 больных [25]. Через 3 мес лечения у 77% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, получавших препарат парентерально (подкожно), чем перорально.

Многолетнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов [26–29].

В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно выше, чем других базисных противоревматических препаратов.

Таким образом, на сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения юношеского артрита; в результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. Для достижения максимального эффекта целесообразно парентеральное введение препарата.

В настоящее время для лечения суставных вариантов ЮИА успешно применяются генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы TNF α, антитела к IL 6, блокаторы ко-стимуляции Т лимфоцитов и др. [30–33]. Новые данные показали, что их комбинированное применение с метотрексатом повышает эффективность генно-инженерных биологических препаратов, в частности их влияние на деструкцию суставов [34, 35].

Однако, основным препятствием для назначения этих препаратов является их высокая стоимость. Эта проблема также была отмечена в западных странах, где использование биологических препаратов ограничивается случаями, при которых достижение ремиссии болезни маловероятно при назначении метотрексата. Вместе с тем слишком частое назначение генно-инженерных биологических агентов как препаратов первой линии при суставных вариантах ЮИА может привести к росту общих затрат на здравоохранение.

Анализ анамнеза болезни ребенка (возраст больной, тяжелое агрессивное течение артрита, быстрое развитие инвалидизации), а также мировой опыт применения метотрексата с учетом различий в абсорбции между его таблетированной и парентеральной формами, дозозависимого эффекта дали основание назначить ребенку препарат в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для парентерального введения (Методжект, MEDAC, Германия; для подкожного введения в дозе 20 мг/нед). Аллергической реакции на введение метотрексата у девочки не было, введение препарата ребенок переносил хорошо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения ювенильного идиопатического артрита демонстрирует высокую эффективность терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела в нед для купирования островоспалительных изменений в суставах у пациентки с полиартикулярным ЮИА.

Выбор тактики лечения был оправдан. Анализ терапевтической эффективности показал, что у девочки с длительностью болезни 6 нед назначение метотрексата позволило уже через 1 мес значительно снизить активность суставного синдрома, а через полгода — купировать островоспалительные изменения в суставах, уменьшить инвалидизацию и повысить качество жизни. Использование метотрексата обеспечило восстанов-

ление функций в большинстве пораженных суставов, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни. Результаты лечения больной П. позволяют сделать вывод, что назначение метотрексата в адекватной дозе, а также правильный выбор формы введения помогают достичь ремиссии заболевания и предотвратить инвалидизацию у больных с тяжелым полиартикулярным ЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy R. Petty (eds.). Texbook of paediatric rheumatology. 6th Ed. *J. Philadelphia: Saunders Elsevier.* 2011.
2. Атлас редких болезней. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. *М.: ПедиатрЪ*, 2013. 304 с.
3. Ringold S., Weiss F.P., Beukelman T., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Nigrovic P.A., Robinson A.B., Vehe R.K. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 65 (10): 2499–2512.
4. Beukelman T., Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Tolleson-Rinehart S., Randy Q. Cron, Esi M. Dewitt, Norman T. Ilowite, Kimura Y., Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (4): 465–482.
5. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 37–56.
6. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Тайбулатов Н.И. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 38–46.
7. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep; 64 (9): 1349–56.
8. Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 197–200.
9. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. *М.: Веди*. 2007. 359 с.
10. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 13–18.
11. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Валиева С.И. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (3): 18–26.
12. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И., Эрдес Ш.Ф., Ильин А.Г. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» По материалам доклада на заседании Президиума РАМН, 17 янв. 2007 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6 (1): 6–8.
13. Kroot E.J.A., van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow–up from disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 954–958.
14. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. *М.: М-Сити*. 1996. 345 с.
15. Alarcon G.S. Methotrexate: its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology, 13th Edition; ed. W.J. Koopman. *Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins*. 1997; 1: 679–98.
16. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Amer*. 1997; 23: 739–755.
17. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Rheumatism*. 2002; 49 (1): 20–24.
18. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr.* 1998; 133: 179–180.
19. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy*. 1999; 81: 766–772.
20. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1043–1049.
21. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthr Rheum.* 2000; 43 (8): 1849–1857.
22. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1655–1666.
23. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous dministration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (6): 1047–1053.
24. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2191–2201.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004; 31 (1): 179–182.
26. Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B. et al. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatr.* 1996; 128 (1): 149–151.
27. Cron R.Q., Sherry D.D., Wallace C.A. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1998; 132 (5): 901–902.
28. Masaaki Mori, Takuya Naruto, Tomoyuki Imagawa, Takuji Murata, Syuji Takei, Minako Tomiita, Yasuhiko Itoh, Satoshi Fujikawa, Shumpei Yokota. Methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: process to approval for JIA indication in Japan. *Mod Rheumatol*. 2009 Feb; 19 (1): 1–11.
29. Beukelman T., Haynes K., Curtis J.R., Xie F., Chen L., Bemrich-Stolz C.J., Delzell E., Saag K.G., Solomon D.H., Lewis J.D. On behalf of the Safety Assessment of Biological thERapeutics (SABER) Collaboration. Rates of Malignancy Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis and Its Treatment. *Arthritis Rheum*. 2012 April; 64 (4): 1263–1271.
30. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep; 70: 1605–1612.
31. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Mar; 13 (3): 361–76.
32. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1; 72 (11): 1806–12.
33. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Лисицын А.О., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Исаева К.Б., Григорьева А.А., Ломакина О.Л. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (4): 42–50.
34. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. Reiff A., Jung L Jarosova K. et al. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 810–820.
35. Frampton J.E. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013 Dec; 15 (6): 515–31.