

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Опыт применения метотрексата у больного системным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 02.06.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

В статье представлен случай раннего дебюта юношеского артрита с системным началом, активным суставным синдромом, тяжелыми системными проявлениями и высоким уровнем лабораторных показателей активности заболевания. Описано успешное применение метотрексата для внутримышечного введения в дозе 25 мг/м² поверхности тела в нед. Через 1 мес лечения у ребенка купировались системные проявления болезни, через 6 мес исчезли островоспалительные изменения в суставах, артралгии, утренняя скованность, снизились лабораторные показатели активности болезни, через 12 мес полностью восстановился объем движений в 4 из 6 пораженных суставов. Фаза неактивной болезни и ремиссия были зарегистрированы через 6 и 12 мес, соответственно. Ремиссия сохраняется в течение 24 мес.

Ключевые слова: дети, системный ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, внутримышечное введение.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 67–72)

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — заболевание мультифакторной природы, протекающее с генерализованным поражением опорно-двигательного аппарата и вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов [1].

Лечение сЮИА — сложная проблема в детской ревматологии, что обусловлено невысокой эффективностью метотрексата и ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF) α при этой форме заболевания [1, 2]. 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 приво-

дят к развитию стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии [2]. ЮИА, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. Кроме того, многими авторами сообщается, что ЮИА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [3].

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии, еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента, способны изменить прогноз, уменьшить степень инвалидизации и вернуть ребенка к полноценной жизни.

T.V. Sleptsova¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, E.V. Mitenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Experience of Methotrexate Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of early onset of systemic juvenile arthritis with active articular syndrome, severe systemic manifestations and high level of laboratory disease activity indicators. It describes successful use of methotrexate for intramuscular administration in the dose of 25 mg/m² of body surface per week. Systemic disease manifestations terminated in a child after 1 month of treatment, acute inflammatory articular alterations, arthralgiae and morning stiffness disappeared and laboratory disease activity indicators reduced after 6 months; range of motions completely recovered in 4 out of 6 affected joints after 12 months of treatment. Inactive disease state and remission were registered after 6 and 12 months of treatment, respectively. Remission has been present for 24 months.

Key words: children, systemic juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, intramuscular administration.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 67–72)

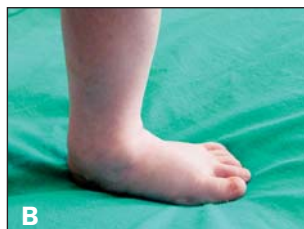
Рис. 1. Общий вид пациента до терапии метотрексатом



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



Рис. 3 А–Г. Экссудативно-пролиферативные изменения в голеностопных суставах до терапии метотрексатом



Необходимо отметить, что основой патогенетического подхода к лечению юношеского артрита является назначение иммуносупрессивной терапии [4–9].

Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат. На сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита у взрослых и ЮИА у детей, и эффективность всех новых препаратов не должна уступать таковой метотрексата [10, 11].

Представляем историю болезни мальчика с ранним дебютом системного ЮИА с целью демонстрации эффективности раннего назначения метотрексата для парентерального введения.

Больной А., возраст 4 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в течение 2,5 лет. Мальчик родился от 2-й беременности, из двойни — первый, от первых преждевременных родов на сроке 33 нед. Масса ребенка при рождении составила 850 г, длина тела — 27 см. В раннем неонатальном периоде находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Задержка внутриутробного развития, недоношенность, внутриутробная инфекция, перинатальная энцефалопатия, анемия». С рождения ребенок находился на искусственном вскармливании. Профилактические прививки проведены по индивиду-

альному графику до возраста 1 года, далее у ребенка был отвод от вакцинации по медицинским показаниям. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в возрасте 1 года 1 мес, когда на фоне острой респираторной инфекции появилась припухлость правого лучезапястного сустава. В возрасте 1 года 4 мес манифестировала лихорадка до 39°C, линейная сыпь на туловище, усиливающаяся на высоте лихорадки, появилась припухлость обоих коленных и голеностопных суставов. При рентгенологическом обследовании изменений в коленных суставах не выявлено. По поводу артрита был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (Диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было: сохранялись лихорадка, припухлость суставов, ребенок отказывался вставать на ноги. В клиническом анализе крови наблюдались лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 53 мм/ч, в иммунологическом — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 9 норм. Мальчик госпитализирован в стационар по месту жительства, где проведено комплексное обследование: компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, пункция костного мозга, определение антител к артритогенным инфекциям в сыворотке крови. Онкогематологический, инфекционный, в том числе специфический, процессы были исключены. По данным КТ коленных суставов был выявлен синовит обоих коленных суставов. На основании клинико-анамнестических данных и проведенного обследования установлен диагноз: «Ювенильный идиопатический артрит, системный вариант». Пациенту была назначена антибактериальная терапия, пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг в 1 инфузию, № 5. На фоне лечения наблюдался кратковременный положительный эффект, через 3 нед состояние ребенка значительно ухудшилось: появились лихорадка до гектических цифр 2–3 раз в сут, припухлость коленных, голеностопных, обоих лучезапястных суставов; беспокоили выраженные боли в суставах, ребенок не вставал на ноги, практически постоянно плакал от боли.

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

В возрасте 1,5 лет, через 6 мес от начала заболевания, мальчик впервые поступил в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН для обследования и коррекции терапии.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена гектической лихорадкой, болью и ограничением движений в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах, утренней скованностью продолжительностью до 3 ч. При осмотре обращала на себя внимание бледность кожных покровов, нестойкая линейная незудящая сыпь на туловище, лимфаденопатия; обнаружены экссудативно-пролиферативные изменения в обоих коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, болевые сгибательные контрактуры коленных суставов, ограничение движений во всех пораженных суставах (рис. 1–3). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались гипохромная анемия: гемоглобин 97 г/л, лейкоцитоз $23,5 \times 10^9$, повышение СОЭ до 57 мм/ч, в иммунологическом анали-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии метотрексатом в дозе 25 мг/м² в нед у больного А.

Показатели	До начала терапии метотрексатом	Через 1 мес терапии метотрексатом	Через 3 мес терапии метотрексатом	Через 6 мес терапии метотрексатом	Через 12 мес терапии метотрексатом
Температура, °С	39,8	36,9	36,7	36,7	36,7
Гепатоспленомегалия	Да	Да	нет	нет	нет
Лимфаденопатия	Да	Да	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности (мин)	180	60	10	нет	нет
Число суставов с активным артритом	6	6	4	0	0
Число суставов с ограничением функции	6	6	4	3	2
Субъективная оценка активности болезни пациентом по ВАШ (баллы)	70	55	30	0	0
Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ(баллы)	80	60	35	0	0
СОЭ (мм/ч)	57	30	12	6	5
Hb (г/л)	97	112	117	125	138
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	3,3	3,5	3,9	4,37	4,45
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	690	605	557	387	340
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	23,5	13,2	8,1	7,9	6,9
СРБ (мг/л; N до 5)	62	34	5	3	Менее 1
IgG (г/л; N 5,0–14,7)	17,5	16,0	14,9	12,1	9,8
Фаза неактивной болезни	-	-	-	+	
Ремиссия болезни	-	-	-	-	+
% улучшения по критериям АКР _{педи}			50%	90%	90%

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 100), СОЭ — скорость оседания эритроцитов, Hb — гемоглобин, СРБ — С-реактивный белок, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

зе: повышение сывороточных уровней иммуноглобулина (Ig) G до 17,5 г/л (норма до 14,6), СРБ — до 62 мг/л (норма до 5; табл). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия, исключены серозиты. При проведении УЗИ визуализировались свободная жидкость в верхних заворотах обоих коленных суставов, неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, в структуре хрящевой ткани — гиперэхогенные разрастания; все изменения больше выражены в правом коленном суставе. По данным рентгенографии выявлены кистовидный остеопороз суставных поверхностей, сужение суставных щелей. Мальчик был осмотрен офтальмологом, увеит исключен.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования ребенку был подтвержден диагноз системного варианта ювенильного идиопатического артрита.

Таким образом, в отделение поступил пациент в возрасте 1,5 лет с системным ЮИА, высокой степенью активности, активными системными проявлениями и полиартикулярным суставным синдромом.

Следует отметить, что метотрексат занимает особое место среди иммуносупрессивных препаратов, в настоя-

щее время является первым и наиболее часто назначаемым препаратом у детей с ювенильным артритом. Препарат относится к группе антиметаболитов. По структуре метотрексат близок к фолиевой (птероилглутаминовой) 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 [9].

В низких и средних дозах, используемых в ревматологической практике, метотрексат оказывает в основном противовоспалительный эффект за счет избыточного накопления аденозина — пуринового нуклеозиды, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами A2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказать существенное противовоспалительное действие [12]. Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка, а также принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [2, 13].

Данные, касающиеся влияния препарата на синтез цитокинов, позволяют предположить, что на фоне терапии низкими дозами метотрексата наблюдается пере-

ключение синтеза цитокинов с Th1 (IL 2, IFN γ) на Th2-тип (IL 10), что объясняет противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты препарата [2].

Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-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, что *in vitro* метотрексат стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста IL 1 и pTNF-75p) и ингибированием 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 [2, 13–17].

Высокая распространенность юношеского артрита позволила выполнить большое количество научных исследований в разных странах мира, составивших серьезную доказательную базу эффективности препарата [14–21]. 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 [15–18]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м² эффективнее, чем плацебо [19, 20] и другие базисные противовоспалительные препараты [21].

Широкий диапазон эффективных для детей доз метотрексата зависит от многих факторов, в первую очередь от быстрого клиренса препарата, особенно высокого у детей раннего возраста [22].

По мере накопления опыта по применению базисной терапии препаратом оказалось, что часть пациентов резистентна к стандартным низким дозам. Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия метотрексата, было высказано мнение о целесообразности применения у данной категории больных препарата в повышенных дозах и/или парентерально [23].

Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершенное в 2004 г. мультицентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности терапии метотрексатом в средних (15–20 мг/м² в нед, максимально 20 мг/нед) и высоких (30 мг/м² в нед, максимально 40 мг/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ЮА [24]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м² поверхности тела в нед, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Эту группу разделили на две под-

группы: детям первой подгруппы ($n = 40$) дозу метотрексата повысили до 15 мг/м² поверхности тела в нед, второй ($n = 40$) — до 30 мг/м². Препарат вводился подкожно или внутримышечно. 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 препарата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с юношеским артритом является доза метотрексата 15–20 мг/м² поверхности тела в нед с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от терапии необходимо не раньше чем через 9–12 мес лечения. По мнению авторов, эффективность терапии метотрексатом в средних и высоких дозах одинакова, и простое повышение дозы более 20 мг/м² в нед не увеличивает эффективности терапии. Можно предположить, что простая эскалация дозы выше определенного предела не достигает желаемого эффекта, и, вероятно, изменение способа введения может явиться фактором преодоления рефрактерности.

В исследовании чешских ученых доказано, что у детей существует достоверное различие биодоступности метотрексата при пероральном приеме и подкожном введении, причем ощутимые различия в абсорбции препарата между его пероральным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м² [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 (43 девочки, 18 мальчиков; 8 — с системным артритом, 25 — с полиартритом, 14 — с олигоартритом, 5 — с артритом, ассоциированным с энтезитом, 4 — с недифференцируемым артритом). Метотрексат для подкожного введения был назначен 38 детям: в связи с отсутствием эффекта от перорального приема — 13, недостаточной эффективностью — 7 и развитием тошноты — 18 [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 препарата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов [26, 27]. 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 его применение в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. По данным ряда исследований, у 55–67% детей, резистентных к стандартным дозам препарата, повышение дозы позволяет в течение 3 мес снизить активность болезни. Для достижения максимального эффекта целесообразно подкож-

ное или внутримышечное введение препарата. В то же время, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, метотрексат не показан для первоначальной терапии пациентам с активной лихорадкой [5]. Этим больным необходимо назначение генно-инженерных биологических препаратов. Однако, в Российской Федерации препараты тоцилизумаб и канакинумаб, продемонстрировавшие высокую эффективность у больных сЮИА, зарегистрированы по показаниям «детский возраст с двух лет».

У наблюдаемого пациента были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Однако, неэффективность пульс-терапии метилпреднизолоном свидетельствовала о стероидрезистентности, а назначение глюкокортикоидов в таком раннем возрасте привело бы к развитию тяжелых нежелательных явлений: нанизма, отставанию в физическом развитии, остеопорозу, непреодолимой стероидзависимости.

Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно: раннее начало артрита, возраст больного, недостаточный эффект на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, а также мировой опыт применения метотрексата с учетом различий в абсорбции препарата между его таблетированной и парентеральной формами и дозозависимым эффектом, дали основание назначить ребенку метотрексат в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед для парентерального введения (Методжект, MEDAC, Германия), для подкожного введения — в дозе 10 мг/нед (из расчета 25 мг/м^2 поверхности тела в нед). Аллергической реакции на введение метотрексата у ребенка не было, введение препарата мальчик переносил хорошо.

Через 1 мес от начала терапии метотрексатом у ребенка купировалась лихорадка, уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в коленных суставах. Через 3 мес уменьшились экссудативные изменения в голеностопных и лучезапястных суставах, выраженность сгибательных контрактур в коленных суставах, купировались артралгии, снизились лабораторные показатели активности заболевания (СОЭ, сывороточный уровень СРБ; см. табл.). По педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов зафиксировано 50% улучшение. Через 6 мес лечения купировались островоспалительные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в коленных и лучезапястных суставах. У мальчика зафиксированы 90% улучшение по критериям АКР_{педи}, фаза неактивной болезни. Через 12 мес сохранялось лишь минимальное ограничение крайних движений в коленных суставах, признаков активного воспаления не было (рис. 4–7). Отмечена положительная динамика по данным инструментальных методов обследования. При проведении УЗИ коленных суставов свободной жидкости в верхнем завороте не выявлено; были менее выражены неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, а также гиперэхогенные разрастания в структуре хрящевой ткани. В течение последующих 24 мес ребенок постоянно получал метотрексат в шприцах для подкожного введения в дозе 25 мг/м^2 в нед. Ребенок находится в состоянии клинко-лабораторной ремиссии. Побочных эффектов терапии не отмечено.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение метотрексата для парен-

Рис. 4 А, Б. Общий вид пациента на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед



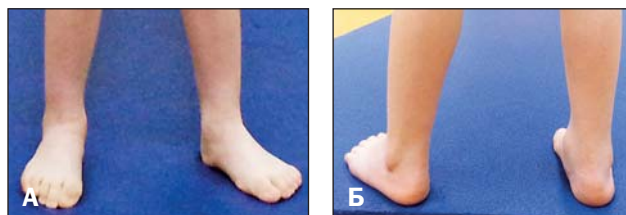
Рис. 5. Отсутствие припухлости в коленных и голеностопных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед



Рис. 6. Функциональная возможность в коленных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед



Рис. 7 А, Б. Отсутствие припухлости в голеностопных суставах на фоне парентерального приема метотрексата в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед



терального введения в дозе 25 мг/м^2 поверхности тела в нед для лечения системного варианта ЮИА, высокую безопасность препарата у больного с юношеским артритом. Терапия метотрексатом в дозе 25 мг/м^2 в нед для подкожного введения позволила не только купировать системные проявления заболевания и воспалительные изменения в суставе, восстановить функциональную активность пациента, предотвратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции, но и воздержаться от назначения глюкокортикоидов и развития тяжелых осложнений гормональной терапии у ребенка раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай раннего дебюта системного ювенильного идиопатического артрита демонстрирует высокую эффективность терапии метотрексатом в дозе 25 мг/м² поверхности тела в нед для купирования системных проявлений заболевания и островоспалительных изменений в суставах.

Выбор тактики лечения был оправдан. Анализ терапевтической эффективности показал, что у мальчика с длительностью болезни 6 мес назначение метотрексата позволило уже через 1 мес купировать системные проявления заболевания, через 3 мес — значительно снизить активность суставного синдрома, а через полгода — купировать островоспалительные изменения в суставах, уменьшить инвалидизацию и повысить качество жизни.

Дальнейшее использование метотрексата обеспечило прекращение рецидивирования суставного синдрома и системных проявлений, восстановление функции в большинстве пораженных суставов, нормализацию лабораторных показателей активности заболевания. Необходимо отметить, что применение метотрексата позволило воздержаться от перорального назначения глюкокортикоидов, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, остеопороз, отставание в половом и физическом развитии. Результаты лечения больного А. позволяют сделать вывод о том, что назначение метотрексата в адекватной дозе, а также правильный выбор формы введения индуцирует ремиссию болезни, позволяет достичь ремиссии заболевания и предотвратить инвалидизацию у ряда больных с сЮИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology, 6th ed. Elsevier Saunders. 2011.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 359 с.
- Kroot E.J.A., vanLeeuwen M.A., vanRijswijk 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.
- Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. С. 25–71, 120–140.
- Timothy Beukelman, Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Sue Tolleson-Rinehart, Randy Q. Cron, Esi Morgan Dewitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Alberto Martini, C. Eglarabinovich, NicolinoRuperto. 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.
- Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Expert Opin DrugSaf*. 2003; 2 (4): 347–365.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. *Аутоиммунные болезни*. 2002; 5: 127.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294 (13): 1671–1684.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити. 1996. 345 с.
- Tynjala P., Vahasalo P., Tarkiaianen 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 multicenter randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70.
- Sudha Visvanathan, Carrie Wagner, Joseph C. Marini, Daniel J. Lovel, Alberto Martini, Ross Petty, Ruben Cuttica, Patricia Woo, Graciela Espada, Marco Gattorno, Maria T. Apaz, Eileen Baildam, Anders Fasth, Valeria Gerlonil, PekkaLahdenne, Pierre Quartier, RotraudSaurenmann, Suzanne Travers, Alan Mendelsohn, Stephen Xu, Edward H. Giannini, NicolinoRuperto, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)1 and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Rheumatology*. 2010, 8: 24.
- 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.
- Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Amer*. 1997; 23: 739–755.
- Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Rheumatism*. 2002; 49 (1): 20–24.
- Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr*. 1998; 133: 179–180.
- Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganzer 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.
- Ramanan A.V., Whitworth P., Baildam E.M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 197–200.
- Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy*. 1999; 81: 766–772.
- 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.
- 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.
- Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1655–1666.
- Albertoni F., Flato B., Seidman P. et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995; 47 (6): 507–511.
- Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (6): 1047–1053.
- 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.
- 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.
- Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B. et al. Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatr*. 1996; 128 (1): 149–151.
- 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.