

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Опыт применения метотрексата у больной с ранним олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ревматологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 22.12.2012 г., принята к печати: 24.04.2013 г.

В статье представлен случай тяжелого течения олигоартикулярного ювенильного идиопатического артрита с развитием контрактуры и деструктивных изменений в суставах. Описано успешное применение метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед подкожно у пациентки с ранним артритом (длительностью болезни менее двух лет): через 6 мес от начала терапии у ребенка купировались островоспалительные изменения в суставах, артралгии, утренняя скованность; через 12 мес полностью восстановился объем движений в пораженных суставах. Фаза неактивной болезни и ремиссия были зарегистрированы через 6 и 12 мес, соответственно. Ремиссия сохраняется в течение 12 мес.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, подкожное введение.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (2): 121–127)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых инвалидирующих ревматических болезней у детей. Основным ее клиническим проявлением является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями [1].

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 [2]. ЮИА, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

Кроме того, многими авторами сообщается, что ЮИА сокращает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [3].

Ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах — способны изменить прогноз, уменьшить степень инвалидизации и вернуть ребенка к полноценной жизни.

Необходимо отметить, что основой патогенетического подхода к лечению ЮИА является назначение иммуносупрессивной терапии [4–8].

Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат.

121

T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

## Experience of Using Methotrexate in a Patient with Early Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes a case with a severe course of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis with the development of contracture and destructive articular alterations. The successful use of methotrexate (15 mg/m<sup>2</sup> of body surface per week, subcutaneously) in a child with early arthritis (disease duration — less than 2 years) is described: 6 months after the therapy had started, acute inflammatory articular alterations, arthralgiae, morning stiffness terminated; in 12 months the range of motions in the affected joints recovered completely. The inactive disease phase and remission were registered in 6 and 12 months, accordingly. The remission has continued for 12 months.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, subcutaneous introduction.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (2): 121–127)



В настоящее время метотрексат рекомендован как препарат первой линии для лечения суставных вариантов ЮИА, и эффективность всех новых препаратов не должна уступать эффективности данного иммуносупрессора [5, 9, 10].

Представляем историю болезни девочки с дебютом олигоартикулярного ювенильного идиопатического артрита в раннем возрасте с целью демонстрации высокой эффективности метотрексата для парентерального введения.

Больная К., возраст 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в течение 1,5 лет. Девочка родилась от 1-й беременности, срочных самопроизвольных родов. Масса ребенка при рождении составила 3100 г, длина тела — 52 см. С рождения ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены в родильном доме, далее не проводились из-за отказа матери. Перенесенные болезни: редкие острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 4 лет, когда после травмы появились припухлость, боль и ограничение движений в левом коленном суставе, прихрамывание при ходьбе. Пациентка наблюдалась по месту жительства хирургом по поводу артрита, был назначен нестероидный противовоспалительный препарат (диклофенак натрия). Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялись артралгии, припухлость коленного сустава, нарушение походки. В клиническом анализе крови патологических изменений не было.

Через 2 мес от дебюта болезни девочка консультирована ревматологом по месту жительства, диагностирован ювенильный идиопатический артрит. Ребенку было рекомендовано лечение метотрексатом, от которого мать отказалась.

Через 9 мес болезни пациентке, учитывая категорический отказ родителей от терапии иммуносупрессивными препаратами, была проведена внутрисуставная пункция с введением бетаметазона, назначена физиотерапия. На фоне лечения эффект был кратковременным, через 2 нед состояние ребенка значительно ухудшилось: беспокоили выраженная боль в левом коленном суставе, утренняя скованность продолжительностью до 2,5 ч, в суставе развилась сгибательная контрактура.

В течение последующих 6 мес ребенок противоревматических препаратов не получал, проводилось лечение гомеопатическими средствами.

Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялись артралгии, припухлость и сгибательная контрактура левого коленного сустава, нарушение походки. Суставной синдром прогрессировал, в воспалительный процесс вовлекались сначала левый тазобедренный, а затем левый голеностопный суставы.

Учитывая прогрессирование суставного синдрома, выраженную инвалидизацию, в возрасте 5 лет, через 1 год и 4 мес от дебюта болезни, ребенок был направлен в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН для обследования и лечения.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной инвалидизацией девочки. При осмотре у пациентки выявлены сгибательная контрактура, боль и ограничение движений в левом коленном суставе, удлинение левой конечности на 2 см; экссудативно-пролиферативные изменения в левом голеностопном суставе, боль и ограничение разведения и ротации в обоих тазобедренных суставах. Длительность утренней скованности составляла 2,5–3 ч (рис. 1–3). При обследовании особых изменений лабораторных показателей не было. Отмечались лишь умеренная гипохромная анемия и незначительное повышение уровня сывороточного иммуноглобулина класса G (табл). По данным рентгенографии выявлены кистовидный остеопороз суставных поверхностей, сужение суставных щелей, неровность суставных поверхностей с эрозиями.

**Рис. 1.** Общий вид пациентки до терапии метотрексатом. Экссудативно-пролиферативные изменения в левом коленном суставе до терапии метотрексатом



**Рис. 2.** Функциональная возможность в левом коленном суставе до терапии метотрексатом



**Рис. 3.** Функциональная возможность в тазобедренных суставах до терапии метотрексатом





**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии метотрексатом у больной К., возраст 5 лет

Показатели	До начала терапии метотрексатом 15 мг/м <sup>2</sup> в нед подкожно	Через 3 мес терапии метотрексатом 15 мг/м <sup>2</sup> в нед подкожно	Через 6 мес терапии метотрексатом 15 мг/м <sup>2</sup> в нед подкожно	Через 12 мес терапии метотрексатом 15 мг/м <sup>2</sup> в нед подкожно
Длительность утренней скованности (мин)	180	20	нет	нет
Число суставов с активным артритом	4	3	0	0
Число суставов с ограничением функции	3	3	1	1
Субъективная оценка активности болезни врачом по ВАШ (баллы)	60	35	0	0
Субъективная оценка состояния здоровья пациентом по ВАШ (баллы)	75	45	5	0
СНАQ, баллы	0,5	0,3	0,3	0
СОЭ (мм/ч)	11	10	10	6
Нв (г/л)	115	117	126	130
Эритроциты ( $\times 10^{12}$ /л)	4,0	4,2	4,4	4,43
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	7,7	8,1	7,9	7,0
СРБ (мг/л; N до 5)	3,0	0,8	0,1	0,1
IgG (г/л; N до 14,6)	15,3	14,2	13,4	12,6
Фаза неактивной болезни	–	–	+	
Ремиссия болезни	–	–	–	+
% улучшения по критериям АКР-педи		30	90	100

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0, max 100), СРБ — С-реактивный белок.

Девочка была осмотрена офтальмологом, увеит исключен.

На основании данных анамнеза и обследования ребенку был подтвержден диагноз «Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит», для которого характерно поражение не более 4 суставов, часто нормальные лабораторные показатели и развитие деструктивных изменений в суставах после первого года болезни в случае непрерывного рецидивирования процесса и отсутствия адекватной противоревматической терапии.

Таким образом, в отделение поступила девочка в возрасте 5 лет с ЮИА длительностью 1 год 4 мес, выраженной инвалидизацией, не получавшая ранее иммуносупрессивные препараты.

Следует отметить, что иммуносупрессивная терапия в лечении ЮИА занимает ведущее место. От выбора препарата, сроков назначения, выраженности побочных эффектов и способности замедлять прогрессирование анатомической деструкции часто зависит не только прогноз заболевания, но и жизни пациента [2].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения ЮИА является метотрексат.

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 [2].

В низких и средних дозах, используемых в ревматологической практике, метотрексат оказывает в основном противовоспалительный эффект за счет избыточного накопления аденозина — пуринового нуклеозида, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами A2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказывать существенное противовоспалительное действие [11]. Некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [2, 12].

На фоне терапии низкими дозами метотрексата наблюдается переключение с Th<sub>1</sub> на Th<sub>2</sub>-иммунный ответ, что объясняет противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты препарата, и что в свою очередь сопровождается уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов и увеличением синтеза противовоспалительных цитокинов (IL 4, IL 10) [2].

Другой точкой приложения эффектов метотрексата является ингибирование продукции протеолитических



ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите взрослых и ЮИА. 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 рTNF-75p) и, соответственно, ингибированием активности синтеза IL 1 $\beta$  и TNF  $\alpha$ . 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, 12].

Высокая распространенность ЮИА позволила выполнить значительное число научных исследований в разных странах мира, составивших серьезную доказательную базу эффективности метотрексата [13–19]. Клинические исследования эффективности метотрексата при ЮИА свидетельствовали о появлении эффекта препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [14, 15]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> эффективнее, чем плацебо и другие базисные противовоспалительные препараты [16–19].

Одним из самых крупных исследований последних лет, посвященных эффективности и безопасности метотрексата, является ретроспективный анализ данных регистра Германии за период 2005–2009 гг. [15]. Эффективность терапии оценивалась у 411 детей, лечившихся метотрексатом в постоянной дозе в течение не менее 6 мес. Форма введения препарата оставалась неизменной. Через 6 мес лечения улучшение 30/50/70 по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКР) зафиксировано у 72, 66 и 51% пациентов, соответственно. У 136 больных, включенных в исследование, был диагностирован олигоартикулярный ЮИА. Через полгода терапии улучшение 30/50/70 было зарегистрировано у 84, 82 и 62% пациентов, соответственно.

Широкий диапазон эффективных для детей доз метотрексата зависит от многих факторов, в первую очередь от быстрого клиренса у них данного препарата, особенно у детей раннего возраста [20].

Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершенное в 2004 г. мультицентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности терапии метотрексатом в средних (15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед, максимально 20 мг/нед) и высоких (30 мг/м<sup>2</sup> в нед, максимально 40 мг/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ЮИА [21]. Результаты исследования показали, что оптимальной дозой в терапии детей с ЮИА является 15–20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от терапии метотрексатом необходимо не раньше чем через 9–12 мес лечения. По мнению авторов, эффективность терапии метотрексатом в средних и высо-

ких дозах одинакова и простое повышение дозы более 20 мг/м<sup>2</sup> в нед не увеличивает эффективность 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 биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей существует достоверное различие при пероральном приеме и подкожном введении, причем ощутимые различия в абсорбции препарата между его таблетированным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м<sup>2</sup> [22]. 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 ЮИА (43 девочки, 18 мальчиков; 8 — с системным артритом, 25 — с полиартритом, 14 — с олигоартритом, 5 — с артритом, ассоциированным с энтезитом, 9 — с недифференцируемым 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 18 больных) [23]. 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 [24, 25]. В настоящее время установлено, что соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно выше, чем у других базисных противоревматических препаратов.

Таким образом, на сегодняшний день метотрексат признан препаратом первой линии для лечения ЮИА; в результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. Для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата.

Анализ анамнеза болезни девочки, а именно: раннее начало артрита, возраст больной, олигоартикулярный вариант болезни, а также мировой опыт применения метотрексата с учетом различий в абсорбции между его таблетированной и парентеральной формами, дал основание назначить метотрексат подкожно в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед (препарат Методжект, MEDAC, Германия, для подкожного введения в дозе 15 мг/нед из расчета 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед).

Эффективность проводимой терапии оценивали по критериям улучшения АКР для педиатрических пациентов (-педи). Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помо-





цию визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, увеита, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) [26]. Ремиссия фиксировалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес.

Через 3 мес от начала терапии метотрексатом у девочки уменьшились длительность и выраженность утренней скованности, экссудативные изменения в левом коленном и голеностопном суставах, выраженность сгибательной контрактуры, купировались артралгии (см. табл). По критериям АКР-педи зафиксировано 30% улучшение. Через 6 мес лечения купировались острые воспалительные изменения в суставах, значительно увеличился объем движений в коленном и тазобедренных суставах. У девочки зафиксированы 90% улучшение по критериям АКР-педи, фаза неактивной болезни. Через 12 мес полностью восстановился объем движений во всех пораженных суставах, суставов с признаками активного воспаления не было, зарегистрирована ремиссия болезни (рис. 4–6). По данным рентгенографии, уменьшились неровность суставных поверхностей и число эрозий в левой большеберцовой кости.

В течение последующих 6 мес ребенок постоянно получал метотрексат в градуированных шприцах для подкожного введения в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед. Девочка находится в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. Побочных эффектов терапии не отмечено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует агрессивное течение олигоартикулярного ЮИА у ребенка, не получавшего иммуносупрессивную терапию. Отказ матери от назначения метотрексата привел к распространению патологического процесса на другие суставы, непрерывно-рецидивирующему течению заболевания, развитию деструктивных изменений в коленном суставе, инвалидизации ребенка.

Несмотря на достаточно позднее назначение метотрексата пациентке с выраженной функциональной недостаточностью, второй анатомической стадией (сужением суставной щели и эрозиями суставной поверхности, по данным рентгенологического обследования), уже через 3 мес значительно снизилась активность суставного синдрома, а через полгода полностью купировались островоспалительные изменения в суставах, уменьшилась инвалидизация и повысилось качество жизни ребенка.

Через 1 год у ребенка была зарегистрирована ремиссия болезни, полностью восстановилась функция в трех из 4 пораженных суставов. Необходимо отметить, что назначение метотрексата позволило воздержаться от перорального назначения глюкокортикоидов и вну-

трисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, остеопороз, отставание в половом и физическом развитии. Результаты лечения больной К. коррелируют с литературными данными, подтверждающими высокую эффективность и безопасность препарата.

У пациентов с олигоартикулярным ЮИА назначение метотрексата должно быть не позднее 6 мес от начала дебюта болезни в случае неэффективно-

**Рис. 4.** Отсутствие припухлости и контрактуры в левом коленном суставе на фоне подкожного введения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед



**Рис. 5 А–В.** Функциональная возможность в коленных суставах на фоне подкожного введения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед



**Рис. 6.** Функциональная возможность в тазобедренных суставах на фоне подкожного введения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед





сти нестероидных противовоспалительных препаратов и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, в противном случае процесс будет прогрессировать, нарастать инвалидизация, что мы и наблюдали в представленном клиническом случае.

Назначение метотрексата на ранних стадиях болезни, правильный выбор дозы и пути введения обеспечивают ремиссию болезни и предотвращают инвалидизацию более чем у 50% детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА [27].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of paediatric rheumatology, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2010. 794 p.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 359 с.
- 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.
- Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. С. 25–71, 120–140.
- Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., Dewitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 2011 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 antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2 (4): 347–365.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA.* 2005; 294 (13): 1671–1684.
- Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy.* 1999; 81: 766–772.
- Tynjala P., Vahasalo P., Tarkkiainen 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. P. 70.
- Visvanathan S., Wagner C., Marini J.C., Lovell D.J., Martini A., Petty R., Cuttica R., Woo P., Espada G., Gattorno M., Apaz M.T., Baildam E., Fasth A., Gerloni V., Lahdenne P., Quartier P., Saurenmann R., Travers S., Mendelsohn A., Xu S., Giannini E.H., Ruperto N. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) 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., 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; 64 (9): 1349–56.
- 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.
- Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В. и др. *Клинич. ревматол.* 1994; 1: 3–7.
- Albertioni F., Flato B., Seideman P. et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 47 (6): 507–511.
- 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.
- 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.
- 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 liver 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.
- Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (2011), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 929–936. Doi: 10.1002/acr.20497.
- 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 января 2007 г.) *Вопросы современной педиатрии.* 2007; 6 (1): 6–8.