

С.А. Ушакова¹, О.В. Павлова^{1,2}, О.Ю. Халидуллина^{1,2}, В.Н. Лукьянова²

¹ Тюменская государственная медицинская академия, Российская Федерация

² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

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

Contacts:

Ushakova Svetlana Anatol'evna, MD, associate professor of Pediatric Department of Advanced Training and Retraining of Medical Specialists Faculty of Tumen State Medical Academy

Address: 54, Odesskaya Street, Tumen, 625023, **Tel.:** +7 (3452) 28-75-13, **e-mail:** ushakova_tgma@mail.ru

Article received: 21.08.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

В статье описан случай успешной монотерапии метотрексатом для подкожного введения в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита у девочки в возрасте 4 лет. Через 6 и 12 мес лечение метотрексатом обеспечило снижение значений клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение функциональной активности ребенка по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов на 50 и 90%, соответственно. Нежелательных явлений на фоне монотерапии метотрексатом зарегистрировано не было. Развитие фазы неактивной болезни через 15 мес лечения позволяет в перспективе прогнозировать развитие у пациентки фармакологической ремиссии. Своевременное (сразу после постановки диагноза) назначение метотрексата позволило предотвратить инвалидизацию ребенка, улучшить качество жизни как пациентки, так и ее семьи.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, метотрексат.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 150–155)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей. ЮИА — мультифакториальное заболевание со сложным иммуноагрессивным патогенезом, которое характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, развитием деструкции соединительной ткани суставов, широким спектром тяжелых внесуставных

проявлений и приводит к ранней инвалидизации больных. Центральное место в проблеме ЮИА занимают вопросы лечения, от своевременности и адекватности которого зависит прогноз заболевания и фактически дальнейшая судьба ребенка [1, 2].

Среди базисных препаратов, применяемых в лечении ЮИА, ведущее место занимает метотрексат (МТ) [3, 4]. Ретроспективные данные о терапии МТ детей

S.A. Ushakova¹, O.V. Pavlova^{1,2}, O.Y. Khalidullina^{1,2}, V.N. Lukyanova²

¹ Tyumen State Medical Academy, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russian Federation

Experience of the Efficient Using of Methotrexate for Subcutaneous Administration in Patient with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

The article describes successful case of the methotrexate monotherapy through subcutaneous administration (15 mg/m² of body surface per week) for treatment of the polyarticular juvenile idiopathic arthritis in the girl in the age of 4. After 6 and 12 months of the methotrexate therapy the significant reduction of the clinical and laboratory disease activity indices and increase in functional activity of the child according to the pediatric ACR criteria for 50 and 90% respectively were observed. No adverse experience during the monotherapy was recorded. Development of inactive disease phase after 15 months of treatment allows predicting the development of pharmacological remission in patient in the prospective. Timely (immediately after the disease was diagnosed) administration of methotrexate allowed preventing the disablement of the child and improving the life quality of both the patient and her family.

Key words: children, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, treatment, methotrexate.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 150–155)

и подростков впервые были опубликованы в 1986 г., а популярные терапевтические рекомендации по назначению МТ при ЮИА основаны на проведенном в 1992 г. совместном американо-советском рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [5]. В настоящее время МТ — первый и наиболее часто назначаемый препарат при терапии различных форм ЮИА во всех странах. Он имеет серьезную доказательную базу эффективности и считается «золотым стандартом» лечения пациентов с этим заболеванием [6–8].

Далее мы приводим собственное наблюдение эффективного и хорошо переносимого лечения МТ для подкожного введения в форме раствора для инъекций в предзаполненных шприцах (Medac, Германия) у ребенка с полиартикулярным ЮИА.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Е., возраст 4 года, наблюдается в ОКБ № 1 г. Тюмени с марта 2013 г. с диагнозом «Ювенильный идиопатический полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору, с поражением глаз — последствия перенесенного увеита правого глаза».

Девочка родилась от второй беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии легкой степени, от вторых срочных родов путем кесарева сечения (рубец на матке). Вес при рождении 3172 г, рост — 52 см; закричала сразу. На грудном вскармливании находилась до возраста 10 мес. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний: нечастые острые респираторные инфекции. Привита по Национальному прививочному календарю. Семейный анамнез по ревматическим заболеваниям не отягощен.

Ребенок заболел в январе 2013 г., в возрасте 2 лет 8 мес, когда впервые появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника. Осмотрена ортопедом, данных за травматическое повреждение не выявлено, рекомендовано местное применение мази с нестероидным противовоспалительным средством. На фоне лечения сохранялось ограничение движений в шейном отделе позвоночника, за медицинской помощью не обращались. С февраля 2013 г. отмечены отек и ограничение движений в левом голеностопном суставе, в III пальце правой кисти, I пальце левой кисти, утренняя скованность длительностью до 1 ч. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз до $12,6 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 25 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка до 47 мг/л (N до 5). Педиатром поставлен диагноз: «Артрит, острое течение». Рекомендована консультация ревматолога, в лечении назначен ибупрофен внутрь.

В марте 2013 г. ребенок проконсультирован ревматологом Центра охраны здоровья детей ОКБ № 1, амбулаторно проведено дополнительное обследование. Серологические реакции на кишечную группу (иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, шигеллез), иммуноферментный анализ (IgM, IgG к антигенам *Chlamidia trachomatis*) отрицательные. В сыворотке крови не обна-

ружены ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и антитела к ДНК. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) голеностопных суставов: слева — суставная щель несколько расширена за счет избыточного количества жидкости, синовиальная оболочка утолщена до 3 мм, лоцируется межфасциальный отек подкожно-жировой клетчатки. На рентгенограммах: шейного отдела позвоночника — легкая кифотическая установка; правой кисти — периартикулярный отек мягких тканей III пальца; левого голеностопного сустава — периартикулярный отек мягких тканей. Осмотрена окулистом: данных за увеит нет. Поставлен диагноз: «Ювенильный идиопатический олигоартрит, без поражения глаз, серонегативный по ревматоидному фактору, рентгенологическая стадия 0, активность 1–2 ст., ФК I». В курсе лечения продолжен прием ибупрофена. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами в течение 1 мес зарегистрировано вовлечение в патологический процесс новых суставов — коленных, левого тазобедренного и межфаланговых суставов I и II пальца правой стопы; сохранялись ограничение движений в шее и хромота; зафиксировано нарастание длительности утренней скованности до 3 ч.

В апреле 2013 г. девочка впервые госпитализирована в детское отделение ОКБ № 1 для уточнения диагноза и подбора базисной терапии. В объективном статусе при поступлении: ограничение движений в шейном отделе позвоночника, деформация за счет отека межфаланговых суставов I пальца левой кисти, III пальца правой кисти, I и II пальца правой стопы с ограничением движений и болезненностью при пальпации. Левый голеностопный и коленные суставы отечные, кожа над ними теплее. Объем движений в голеностопных суставах полный, отмечалось ограничение движений в коленных и левом тазобедренном суставе. Походка изменена: хромает. Утренняя скованность длительностью до 3–5 ч.

По результатам проведенного лабораторного и инструментального исследования: в клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 65 мм/ч, анемия легкой степени выраженности (Hb 93 г/л); в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка (до 7 N; табл.). По данным УЗИ тазобедренных суставов: слева — суставная щель расширена из-за избыточного количества жидкости со взвесью, гиалиновый хрящ неоднородной структуры, капсула утолщена до 2,2 мм, синовиальная оболочка неравномерно утолщена до 3,2 мм, капсульно-шеечное пространство расширено до 8 мм за счет жидкости с «плотной» взвесью. По данным УЗИ коленных суставов: с обеих сторон верхний заворот незначительно расширен в латеральном кармане, содержит жидкость, синовиальная оболочка утолщена справа до 2,5 мм, слева — до 4,2 мм. По данным УЗИ голеностопных суставов: слева — суставная щель несколько расширена за счет избыточного количества жидкости, синовиальная оболочка слева утолщена до 3 мм. По данным УЗИ стоп: суставная щель плюснефалангового сустава I пальца правой стопы расширена за счет незначительного количества жидкости

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения пациентки Е. метотрексатом для подкожного введения

Показатель	Сроки наблюдения				
	Апрель 2013 (исходно)	Июль 2013 (через 3 мес)	Ноябрь 2013 (через 6 мес)	Февраль 2014 (через 9 мес)	Июль 2014 (через 15 мес)
Число припухших суставов	7	7	4	1	0
Число болезненных суставов	9	9	4	1	0
Число суставов с ограничением функции	9	9	4	2	1
Длительность утренней скованности, мин	180–300	60	15	5	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	65	40	18	15	14
С-реактивный белок, мг/л (N до 5)	35,7	18	1,5	1,0	0,8
Ревматоидный, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК	Отрицательные	-	Отрицательные	-	Отрицательные
Эффективность лечения по критериям АКР _{педи}	-	30%	50%	90%	Неактивная болезнь

и межфасциального отека. Рентгенологическое исследование костей таза и тазобедренных суставов: без патологических изменений. Рентгенологическое исследование коленных суставов: слева определяются периартикулярный отек и расширение суставной щели, невыраженный остеопороз. Осмотр окулиста: данных за увеит нет. Результаты рентгенологического исследования органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости, электрокардиограммы и эхокардиографии — без патологических изменений. Проба Манту: папула 3 мм, Диаскинтест отрицательный.

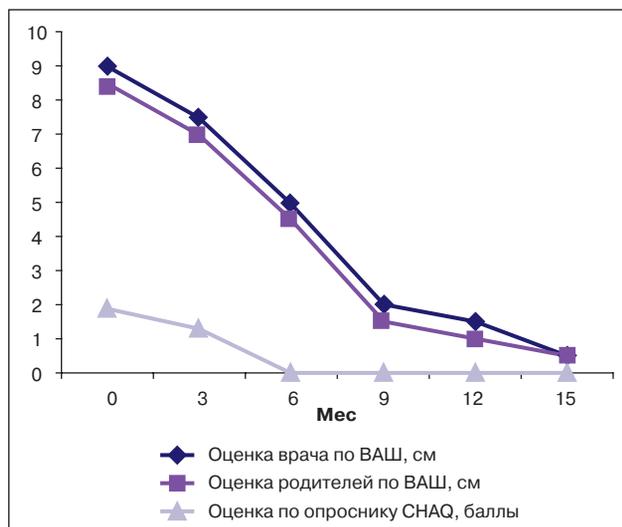
С учетом длительности заболевания (3 мес) и результатов обследования обоснован клинический диагноз: «Ювенильный идиопатический полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору, без поражения глаз, активность 2–3 ст., рентгенологическая стадия I, ФК II». В качестве базисной терапии назначен МТ для подкожного введения из расчета 15 мг/м² поверхности тела в 1 нед, что соответствовало 10 мг/нед, с постепенным

введением дозы, начиная с 2,5 мг/нед, в сочетании с фолиевой кислотой по 1 мг/сут внутрь в дни, свободные от приема МТ. Продолжен прием ибупрофена. Девочка выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями по мониторингу безопасности проводимой терапии: 1 раз в 2 нед контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ (по данным клинического анализа крови), концентрации креатинина, мочевины, билирубина, активности печеночных трансаминаз, клинического анализа мочи.

Повторная госпитализация в детское отделение ОКБ № 1 состоялась в июле 2013 г., через 3 мес после начала базисной терапии. Констатировано улучшение на 30% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Отмечено уменьшение длительности утренней скованности до 60 мин, лучшая оценка активности болезни по шкале ВАШ врачом и родителями пациента (рис.), улучшение функциональных возможностей по баллу опросника CHAQ, снижение СОЭ до 40 мм/ч и сывороточной концентрации С-реактивного белка — до 18 мг/л (3 N). При этом число суставов с признаками активного воспаления и ограничением функции осталось прежним, но отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению экссудативных изменений и увеличению объема движений в суставах. Девочка осмотрена окулистом: данных за увеит не обнаружено. Терапия МТ в дозе 10 мг/нед продолжена, уменьшена суточная доза ибупрофена (с последующей отменой).

Оценка активности болезни в ноябре 2013 г. (через 6 мес от начала терапии МТ) показала выраженную положительную динамику: 50% по критериям АКР_{педи}. Утренняя скованность сохранялась на протяжении 15 мин; уменьшилось число суставов с активным артритом с сохранением умеренного отека со стороны межфаланговых суставов кистей и стоп с увеличением объема движений в суставах; восстановился полный объем движений в шейном отделе позвоночника и в коленных суставах. Улучшилась оценка активности болезни по шкале ВАШ врачом и родителями ребенка, СОЭ сни-

Рис. Динамика оценки активности болезни врачом и динамика самочувствия при оценке родителями по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, см), оценка функциональной активности по опроснику CHAQ (баллы) в ходе лечения пациентки Е. метотрексатом для подкожного введения



зилась до 18 мм/ч, нормализовался сывороточный уровень С-реактивного белка. Наблюдалась положительная динамика по данным УЗИ коленных суставов: с обеих сторон верхний заворот незначительно расширен, содержит жидкость, синовиальная оболочка утолщена справа до 2,1 мм, слева — до 2,8 мм. По данным УЗИ тазобедренных суставов: слева — синовиальная оболочка утолщена до 1,1 мм, капсульно-щечное пространство расширено до 4,9 мм за счет жидкости. При осмотре окулистом (по прошествии 4 мес с момента предыдущего осмотра) впервые диагностирован увеит в неактивной стадии: зрачок правого глаза на мидриации не расширяется, что расценено как последствия перенесенного ранее серозно-пластинчатого иридоциклита правого глаза. Офтальмологом рекомендована местная терапия (мидриатики короткого действия, мидриацилсодержащие глазные капли). Продолжена базисная терапия МТ в прежней дозе. Препарат получала регулярно, переносимость лечения была хорошей. В январе 2014 г. переболела ветряной оспой (дважды пропускала инъекции МТ).

При контрольном обследовании в феврале 2014 г. (9 мес от начала лечения) эффективность терапии по критериям АКР_{педи} составила 90%: утренняя скованность — 5 мин; сохранялся активный артрит межфалангового сустава III пальца правой кисти с незначительным ограничением движений в нем; ограничение движений в левом тазобедренном суставе; показатели СОЭ и С-реактивного белка в норме; оценка активности болезни по шкале ВАШ врачом и родителями ребенка — 1,5 и 1,0 см, соответственно. Восстановлен функциональный статус: девочка свободно передвигалась, играла в подвижные игры со сверстниками, обслуживала себя соответственно возрасту. Отмечено значительное улучшение качества жизни ребенка и его семьи. Осмотр окулиста: последствия перенесенного увеита правого глаза, острота зрения не снижена.

Анализ эффективности терапии в июле 2014 г. (спустя 15 мес от начала лечения МТ) показал, что у пациентки Е. достигнут статус неактивной болезни. При клинической оценке утренней скованности не отмечалось, отсутствовали суставы с активным артритом, имелось только незначительное ограничение сгибания в III пальце правой кисти. Лабораторно: нормальные показатели СОЭ и С-реактивного белка. Активность болезни и нарушения самочувствия ребенка по оценочной шкале ВАШ отсутствовали. По данным рентгенографии коленных и тазобедренных суставов: суставные щели симметричные, суставные поверхности ровные, четкие, костные структуры не изменены. Результаты УЗИ коленных и тазобедренных суставов: суставные поверхности ровные, четкие, кортикальный слой однородной структуры, внутрисуставная жидкость однородная в незначительном количестве, суставная щель не изменена, капсула и синовиальная оболочка не утолщены. Осмотр офтальмологом: данные за активный увеит отсутствуют. Учитывая эффективность лечения с достижением критериев неактивной болезни и хорошую переносимость, базисная терапия МТ в дозе 10 мг/нед подкожно продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными лекарственными средствами в лечении ЮИА, влияющими на течение и исход заболевания, являются модифицирующие течение болезни препараты. Ключевыми моментами современной стратегии терапии при ЮИА считаются время ее начала, максимально приближенное к дебюту болезни, применение лекарственных средств с быстрым развитием клинического эффекта и непрерывное, неопределенно длительное проведение лечения иммунодепрессантами [9, 10]. Использование иммунодепрессантов, направленных главным образом на снижение активности интенсивно пролиферирующих клеток, необходимо на ранних стадиях процесса: до формирования паннуса, практически рефрактерного к воздействию лекарственных средств. Ориентировочно, для образования паннуса требуется несколько месяцев. Этот своеобразный латентный период между началом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала базисной терапии [11].

Метотрексат — антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты. 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 A_2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказывать выраженное противовоспалительное действие. Один из фармакологических эффектов МТ может быть связан с влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях. Предполагается, что на фоне терапии низкими дозами МТ инициируется переключение синтеза цитокинов с T_{x1} (интерлейкин 2, интерферон γ) на T_{x2} -тип (интерлейкин 10). Другой точкой приложения эффектов МТ является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите [1, 12].

Несмотря на то, что МТ в дозах, применяемых в ревматологии, не оказывает иммунодепрессивного эффекта, рекомендовано осуществлять клинико-лабораторный контроль при его применении [3, 4].

Показано, что применение препарата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. По данным разных авторов, около 70% пациентов с ЮИА, получающих МТ, входят в ремиссию по заболеванию [3, 4]. В настоящее время остается открытым вопрос о способе введения МТ. В ряде исследований показано, что в случае резистентности к стандартным дозам препарата повышение дозы или переход на парентеральный путь введения в течение 3 мес позволяют снизить активность болезни у 55–77% детей с ЮИА [13, 14]. Однако в одном из последних исследований достоверного различия в эффективности и безопасности МТ для перораль-

ного и подкожного применения установлено не было [15]. В то же время результаты недавнего годового ретроспективного наблюдательного исследования в реальной клинической практике продемонстрировали высокую эффективность и безопасность МТ для подкожного введения у пациентов с ЮИА [12]. По данным Е.И. Алексеевой и соавт., препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома, обеспечив нормализацию лабораторных показателей активности болезни и предотвратив развитие инвалидности у 38% больных, у 21% было достигнуто стойкое 70% улучшение по критериям АКР_{педи}.

Результаты клинического наблюдения на протяжении 15 мес за пациенткой с тяжелым течением полиартикулярного варианта ЮИА на фоне терапии МТ, начатой через 3 мес от дебюта заболевания, продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата для подкожного введения. На момент инициации терапии у ребенка был диагностирован активный полиартрит с высокими лабораторными показателями активности и выраженной функциональной недостаточностью. Через 6 мес от начала лечения достигнуто значительное улучшение (50% по критериям АКР_{педи}) с возможностью полной отмены нестероидных противовоспалительных средств, через 12 мес — 90% улучшение по критериям АКР_{педи}, и, несколько отсроченно (через 15 мес) зарегистрирована неактивная стадия болезни. Тем самым обеспечены нормализация лабораторных показателей активности

болезни, полное восстановление функции пораженных суставов, предотвращены возникновение деструктивных изменений в суставах и ранняя инвалидизация пациента. Нежелательных явлений на фоне лечения МТ не было.

Приведенное клиническое наблюдение также демонстрирует возможность развития малосимптомного переднего увеита (отсроченно от дебюта суставного синдрома) в период инициации базисной терапии в течение первого года болезни. Последнее подчеркивает необходимость строгого соблюдения сроков превентивного наблюдения у офтальмолога детей младшего возраста не только с олиго-, но и с полиартикулярными формами ювенильного артрита: не реже 1 раза в 2–3 мес. На фоне терапии МТ увеит у пациентки также находится в неактивном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше клиническое наблюдение подтверждает высокую эффективность и хорошую переносимость метотрексата для подкожного введения у больных с ювенильным полиартритом при условии его назначения в адекватной дозе на ранних сроках от начала болезни, до возникновения деструктивных изменений в суставах. Неактивное состояние болезни, достигнутое в течение последних месяцев, позволяет в перспективе надеяться на развитие у пациентки фармакологической клинической ремиссии.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

REFERENCES

- Alexeeva E. I., Litvitskii P. F. *Juvenil'nyi revmatoidnyi artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya: Ruk-vo dlya vrachei, prepodavatelei, nauch. sotr. Pod obshch. red. A. A. Baranova* [Juvenile Rheumatoid Arthritis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Algorithms for Diagnosis and Treatment: Guideline for Doctors, Tutors, Research Scientists. Edited by A. A. Baranov]. Moscow, VEDI, 2007. 368 p.
- Ruk-vo po detskoj revmatologii. Pod red. N. A. Geppe, N. S. Podchernyaevoi, G. A. Lyskinoj* [Guideline in Pediatric Rheumatology. Edited by N. A. Geppe, N. S. Podchernyaeva, G. A. Lyskina]. Moscow, GEOTAR-Media, 2011. 720 p.
- Rodionovskaya S. R., Nikishina I. P. *Nauch.-prakt. revmatol. — Science-practical rheumatology*. 2003; 2: 65–71.
- Alexeeva E. I., Valieva S. I., Bzarova T. M., Denisova R. V. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2011; 10 (1): 42–49.
- Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C. W., Newman A. J., Cassidy J. T., Zemel L. S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A. — U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 12 (16): 1043–1049.
- Baranov A. A., Alexeeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Karagulyan N. A., Litvitskii P. F., Mitenko E. V., Sleptsova T. V., Fetisova A. N., Chistyakova E. G., Taibulatov N. I., Morev S. Yu. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics*. 2013; 12 (1): 37–56.
- 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. 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 Res. (Hoboken)*. 2011; 12 (4): 465–482.
- Dueckers G., Guellac N., Arbogast M. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Immunol.* 2012; 142: 176–193.
- Nikishina I. P., Kuz'mina N. N. *Vestnik RAMN — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008; 6: 41–48.
- Beukelman T., Ringold S., Davis T. E., DeWitt E. M., Pelajo C. F., Weiss P. F., Kimura Y. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J. Rheumatol.* 2012; 12 (9): 1867–1874.

11. Yaremenko O.B. *Ukrains'kii Revmatologichnyi zhurn. — Ukrainsky Revmatologichny journal.* 2002; 3 (9): 45–51.
12. Alekseeva E.I., Sleptsova T.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B., Mitenko E.V., Chistyakova E.G., Fetisova A.N., Taibulatov N.I. *Vopr. sovr. pediatrii — Current pediatrics.* 2013; 12 (4): 38–46.
13. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., Wulffraat N., de Oliveira S.K., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J.G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. 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; 12 (7): 2191–2201.
14. Tukova J., Chladek J., Nemcova D., Chladkova J., Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 12 (6): 1047–1053.
15. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G. et al. 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. *Arthr. Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (9): 1349–1356.