

К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Опыт применения метотрексата у больного пауциартикулярным вариантом юношеского артрита

## Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 19.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

В статье представлен случай раннего дебюта пауциартикулярного юношеского артрита с быстрым развитием контрактуры и деструктивных изменений в суставе. Описано успешное применение иммуносупрессивной терапии метотрексатом для внутримышечного введения в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед. Через 3 мес от начала терапии у ребенка купировались островоспалительные изменения в суставе, артралгии, утренняя скованность, снизились лабораторные показатели активности болезни, через 6 мес полностью восстановился объем движений и купировалась контрактура в коленном суставе. Была зарегистрирована фаза неактивной болезни, а в последующем ремиссия, которая сохраняется в течение 12 мес.

**Ключевые слова:** дети, юношеский артрит, метотрексат.

Юношеский артрит — одна из наиболее частых инвалидирующих ревматических болезней у детей. Основным ее клиническим проявлением является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями и ограничением движений, повышением температуры кожи над суставом. У детей наиболее часто поражаются крупные и средние суставы, в частности коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, реже — мелкие суставы кисти. Пролиферативно-экссудативные изменения в суставах быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. Юношеский артрит, как пра-

вило, имеет прогрессирующее течение и приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов.

Юношеский артрит — это болезнь с неблагоприятным прогнозом у большинства больных. Так, у 40% пациентов с пауциартиритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента могут этот прогноз изменить. Мы хотим представить историю болезни мальчика с пауциартикулярным вариантом юношеского артрита и продемонстриро-

К.В. Isaeva<sup>1</sup>, Е.И. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## A clinical experience of methotrexate use in treatment of patient with juvenile oligoarthritis

This article presents clinical case of early manifestation of juvenile oligoarthritis with rapid contracture and destructive joint changes formation. Methotrexate was administered IM 15 mg/m<sup>2</sup> once a week. After 3 months of treatment — acute inflammatory changes in the joint were relieved as well as arthralgias, morning stiffness and there was a decrease in laboratory markers of the disease. After 6 months full motion range of the joint was achieved and contracture relieved. Remission is maintained for the last 12 months.

**Key words:** children, juvenile arthritis, methotrexate.

вать эффективность классического иммунодепрессанта метотрексата.

Больной К, возраст 6 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в течение 1,5 лет. Ребенок родился от 3-й беременности (1-я беременность закончилась рождением здоровой девочки, 2-я — искусственным прерыванием), от здоровой матери, срочных самопроизвольных родов. Масса при рождении составила 2930 г, длина тела — 49 см. С возраста 3 мес находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные болезни: редкие ОРВИ. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в возрасте 3 лет. Провоцирующим фактором была травма коленных суставов (упал на колени). Через 2 дня после травмы появилась отечность в области правого коленного сустава, ребенок перестал опираться на ногу. Госпитализирован по месту жительства. При обследовании отмечались повышение СОЭ до 40 мм/ч, числа лейкоцитов крови до  $12,5 \times 10^9$ , титра анти-острептолизина в сыворотке крови. При рентгенологическом обследовании изменений в коленных суставах не отмечено. Поставлен диагноз: «Посттравматический артрит, возможен дебют ювенильного ревматоидного артрита». Пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак натрия), антибиотики (азитромицин, линкомицина гидрохлорид), физиотерапия, была проведена пункция коленного сустава с введением бетаметазона. На фоне терапии эффект был кратковременным, через месяц состояние ребенка значительно ухудшилось — беспокоили выраженные боли в коленном суставе, утренняя скованность продолжительностью до 2 часов, развилась сгибательная контрактура правого коленного сустава. Мальчик повторно госпитализирован по месту жительства. В клиническом анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 38 мм/ч. Ребенку исключен туберкулез коленного сустава. Поставлен диагноз: «Ювенильный хронический артрит». Травматологом была выполнена пункция коленного сустава с введением бетаметазона, под общей анестезией сустав разогнут, наложена гипсовая лангета на 2 мес. Положительной динамики в состоянии ребенка достигнуто не было, сохранялась длительная утренняя скованность, артралгии. Учитывая отсутствие эффекта от проводимого лечения, ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

В отделение мальчик поступил в возрасте 4 лет, через 6 мес от начала заболевания. При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной болью в правом коленном суставе, длительной утренней скованностью — до 3 часов. При осмотре выявлены экссудативные изменения в правом коленном суставе, болевая сгибательная контрактура —  $90^\circ$ , движения в суставе были ограничены, резко болезненные (рис. 1 А–В). При обследовании в клиническом анализе крови отмечались умеренно выраженная гипохромная анемия — гемо-

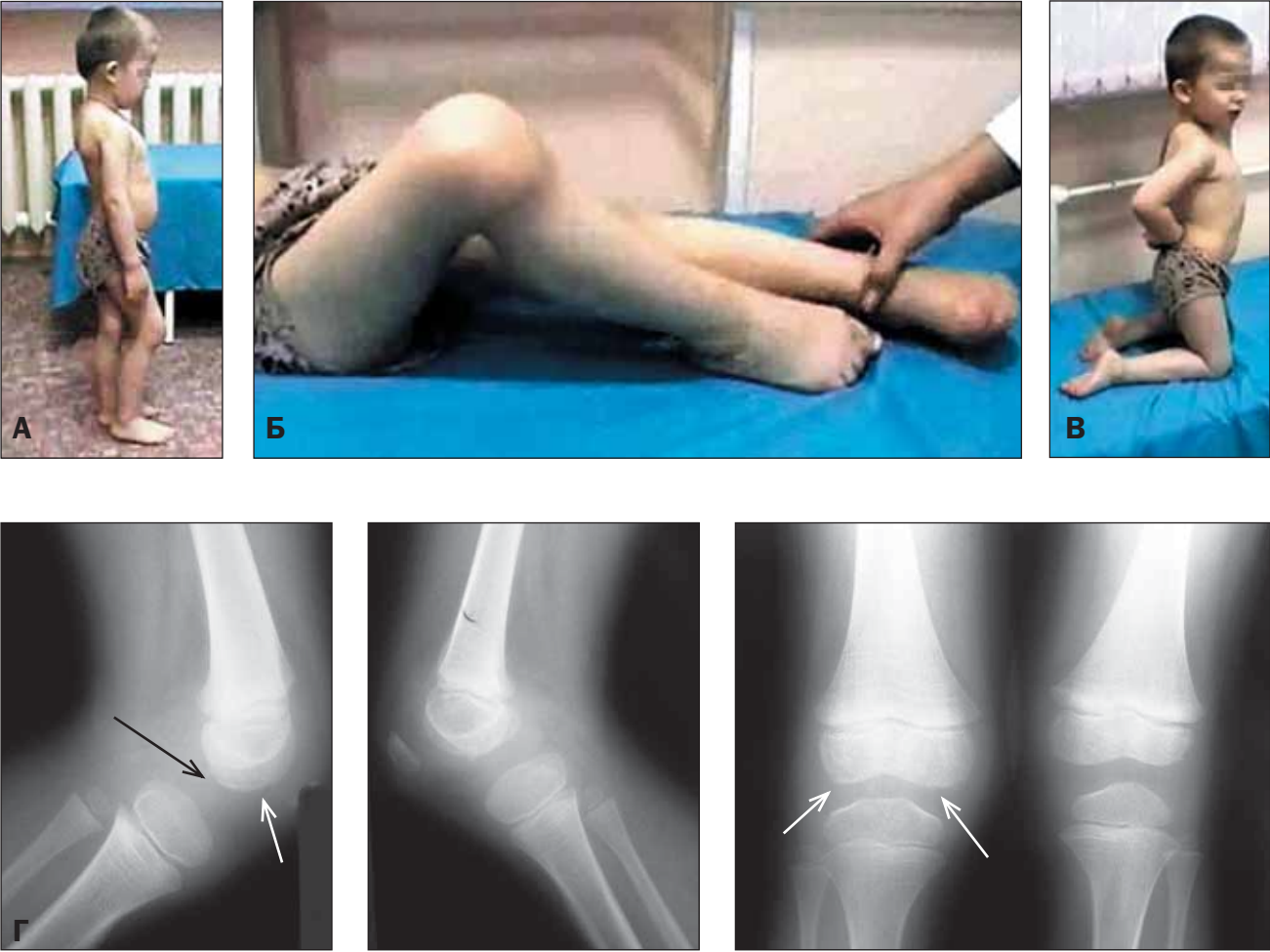
глобин — 107 г/л, лейкоцитоз  $12 \times 10^9$ , повышение СОЭ до 30 мм/ч, повышение сывороточного уровня IgG до 1250 мг% (норма до 869), IgM — до 269 мг% (норма до 100), СРБ — до 5 мг% (норма до 0,8) (табл.). Мальчик был обследован на наличие «артритогенных» инфекций. В слизистой оболочке конъюнктивы были выявлены антигены хламидии трахоматис, антитела к хламидии в крови были отрицательные, однако были выявлены в диагностическом титре антитела к уреоплазме и микоплазме. По поводу выявленной инфекции ребенку была проведена антибактериальная терапия спирамицином. Ребенку была исключена туберкулезная инфекция: проведены реакция Манту (отрицательная), компьютерная томография грудной клетки (патологии не выявлено). Также мальчику проведено рентгенологическое обследование коленных суставов, где выявлены кистовидный остеопороз суставных поверхностей, неровные суставные поверхности с эрозиями, суставные щели коленных суставов были не сужены (рис. 1 Г). При проведении ультразвукового исследования коленных суставов выявлена свободная жидкость в верхнем завороте, неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, в структуре хрящевой ткани визуализировались гиперэхогенные разрастания, все изменения больше выражены в правом коленном суставе. Мальчик был осмотрен офтальмологом — увеит не выявлен.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования, ребенку был поставлен диагноз: «Пауциартикулярный юношеский артрит».

Необходимо отметить, что основой патогенетического подхода к лечению юношеского артрита является назначение иммуносупрессивной терапии [1–4]. Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат, первое сообщение о применении которого для лечения больных ревматоидным артритом появилось в 1972 г. [5].

Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре препарат 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 [5–7]. В организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФР) с образованием метаболически активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Одним из основных фармакологических эффектов метотрексата является инактивация ДФР. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутамилированию с образованием метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности метотрексата. Эти метаболиты в отличие от «нативного» метотрексата оказывают ингибирующее действие не только на ДФР, но на «дистальные» фолат-зависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксимидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу и др. [6].

**Рис. 1.** А — общий вид пациента до назначения метотрексата. Б — экссудативно-пролиферативные изменения и функциональная возможность в правом коленном суставе до назначения метотрексата. В — функциональная возможность в правом коленном суставе до назначения метотрексата. Г — рентгенография коленных суставов в прямой и боковой проекциях до назначения метотрексата (кистовидный остеопороз суставных поверхностей, неровные суставные поверхности с эрозиями)



**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии метотрексатом у больного К., возраст 6 лет

| Показатели                                                       | До начала терапии метотрексатом | Через 3 мес от начала терапии метотрексатом | Через 6 мес от начала терапии метотрексатом | Через 12 мес от начала терапии метотрексатом |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Длительность утренней скованности (мин)                          | 180                             | нет                                         | нет                                         | нет                                          |
| Число суставов с активным артритом                               | 1                               | 1                                           | 0                                           | 0                                            |
| Субъективная оценка активности болезни пациентом по ВАШ* (баллы) | 80                              | 30                                          | 0                                           | 0                                            |
| Субъективная оценка боли пациентом по ВАШ* (баллы)               | 80                              | 30                                          | 0                                           | 0                                            |
| СОЭ (мм/ч)                                                       | 30                              | 5                                           | 3                                           | 5                                            |
| Нв (г/л)                                                         | 107                             | 117                                         | 125                                         | 130                                          |
| Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )                                | 4,15                            | 4,23                                        | 4,39                                        | 4,45                                         |
| Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )                                   | 480                             | 442                                         | 353                                         | 340                                          |
| Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )                                    | 12,0                            | 8,1                                         | 7,9                                         | 6,7                                          |
| СРБ (мг%)                                                        | 5,0                             | 0,1                                         | 0,1                                         | 0,1                                          |
| IgG (мг%)                                                        | 1250                            | 1120                                        | 938                                         | 820                                          |

Примечание. \* ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 100).

При использовании низких доз метотрексата фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР. Это ведет к избыточному накоплению аденозина — пуринового нуклеотида, образующегося после внутриклеточного расщепления АТФ, обладающего способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции [7].

В начале 80-х гг. XX в. были предприняты многочисленные открытые плацебоконтролируемые исследования для изучения эффективности и безопасности этого препарата [7–10]. Результаты этих исследований показали, что метотрексат в дозе 7,5–25 мг в нед был эффективнее плацебо; в последующих исследованиях была также доказана его эффективность в сравнении с другими медленно действующими противоревматическими средствами — препаратами золота, ауранофином, азатиоприном. В 1988 г. препарат был зарегистрирован в США для лечения ревматоидного артрита у взрослых [5].

В детской ревматологической практике для лечения юношеского артрита метотрексат стал применяться с 1983 г. в дозах 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед [11]. Клинические исследования эффективности метотрексата при юношеском артрите свидетельствовали об эффективности препарата через несколько недель приема и хорошей переносимости у пациентов, которые раньше отвечали только на терапию глюкокортикоидами [12–14]. Рандомизированные сравнительные исследования показали, что метотрексат эффективнее, чем плацебо. Благодаря полученным результатам, препарат был одобрен в США и странах Европы для лечения юношеского артрита [15, 16].

В одном из исследований приняло участие 127 пациентов в возрасте младше 18 лет, средний возраст составил 10,1 лет, средняя продолжительность болезни — 5,1 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 46 больных в группе А получали метотрексат в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед, 40 детей в группе В — метотрексат в дозе 5 мг/м<sup>2</sup>, 41 ребенок в группе С получал плацебо в течение 6 мес [15]. В исследовании был разрешен прием не более двух НПВП и преднизолона в дозе до 10 мг/сут: исходно в группе А преднизолон получали 15 (33%), в группе В — 14 (37%), в группе С — 14 (34%) больных. Через 6 мес зарегистрировано улучшение у 114 детей; в группе А — у 63% детей, группе В — у 32% и группе С — у 36% пациентов ( $p = 0,013$ ). За время исследования были зарегистрированы такие нежелательные явления, как стоматит, головная боль, боль в животе, тошнота. Трем пациентам метотрексат был отменен в связи с повышением концентрации АЛТ и АСТ, гематурией. Таким образом, результаты данного исследования показали, что метотрексат в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед достоверно эффективней, чем в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> и плацебо [15]. В другом многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовало 88 детей с юношеским артритом в возрасте младше 16 лет [16]. Дети получали плацебо или метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед с постепенным повышением дозы до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед

в течение 2 мес. Результаты исследования показали, что через 8 мес в группе детей, лечившихся метотрексатом, зарегистрировано улучшение по трем из шести педиатрических критериев АКР (СОЭ, оценка состояния здоровья врачом и родителями по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с плацебо ( $p = 0,006$ ). По числу нежелательных явлений между группами детей, получавших метотрексат или плацебо, статистически значимых различий не выявлено [16]. Представляет интерес двойное слепое рандомизированное исследование эффективности метотрексата и лефлуномида у 94 детей с юношеским артритом. Была доказана эффективность обоих препаратов, однако метотрексат оказался более эффективным по педиатрическим критериям АКР [17]. Необходимо отметить дозозависимый эффект метотрексата. В исследовании N. Ruperto и соавт. у детей с юношеским артритом сравнивалась эффективность метотрексата в различных дозах [18]. У 80 из 595 пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 8–12,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед, не было зарегистрировано даже 30% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР). Эту группу разделили на две подгруппы: детям из первой подгруппы ( $n = 40$ ) дозу метотрексата повысили до 15–20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед, второй подгруппы ( $n = 40$ ) — до 30–40 мг/м<sup>2</sup>. Препарат вводился подкожно или внутримышечно. Через 6 мес лечения не было выявлено статистически значимых различий между группами по эффективности и безопасности метотрексата. Таким образом, результаты исследования показали, что оптимальной в терапии детей с юношеским артритом является доза метотрексата не менее 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед с внутримышечным или подкожным способом введения, а оценивать эффект от терапии необходимо не раньше чем через 9–12 мес лечения [18].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности метотрексата в зависимости от способа введения. В исследовании биодоступности метотрексата чешскими учеными доказано, что у детей предпочтительным является парентеральный способ введения метотрексата в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед над пероральным [19]. В другом исследовании 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, 3 — 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) [20]. Через 3 мес лечения у 76% детей было зарегистрировано улучшение, при этом гепатотоксичность метотрексата была меньше в группе детей, получавших препарат парентерально (подкожно), чем перорально [20].

Многoletнее применение метотрексата в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов. В настоящее время установлено, что



# Методжект

метотрексат в предварительно заполненных шприцах

*Незаменим как вода*

**metoject**  
Methotrexate syringe®

Сочетает все преимущества парентерального введения метотрексата:

- достоверно более высокая эффективность<sup>1</sup>,
- более быстрый ответ на терапию<sup>1</sup>,
- стабильная высокая биодоступность<sup>2</sup>,
- снижение частоты и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов<sup>3,4</sup>

Высокое качество немецкого препарата  
Входит в список ЖНВЛС

**Улучшая золотой стандарт**

**TIRUPHARM**

**medac**  
@autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Germany) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя,  
д. 6, стр. 5, офис 417  
Тел./факс: +7 (495) 258-68-94  
+7 (495) 491-28-02

[www.tirupharm.ru](http://www.tirupharm.ru)  
[www.metoject.ru](http://www.metoject.ru)  
[info@tirupharm.ru](mailto:info@tirupharm.ru)

**Список литературы:**

1. Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58, 73-81. 2. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988 Dec; 6(12):1882-6. 3. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb; 50(2):364-71. 4. Lidia Rutkowska-Sak, Maria Rell-Bakalarska, Barbara Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reum at ol og ia* 2009; 47, 4: 207-211

соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно выше, чем других противоревматических препаратов [21].

Таким образом, на сегодняшний день метотрексат признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита и эффективность всех новых препаратов не должна уступать эффективности метотрексата. В результате многочисленных исследований показано, что применение метотрексата в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в нед позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса, а иногда и индуцировать клинко-лабораторную ремиссию болезни. Для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата.

Таким образом, учитывая раннее начало болезни, возраст больного, высокую активность основного процесса, с целью предотвращения дальнейшей деструкции суставов и инвалидизации, ребенку была назначена терапия иммунодепрессантом (базовым противовоспалительным препаратом) — метотрексатом (Методжект, MEDAC, Германия) для подкожного введения в дозе  $9 \text{ мг/нед}$  (из расчета  $15 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в неделю). Аллергической реакции на введение метотрексата

у ребенка не было, введение препарата мальчик переносил хорошо.

Через 1 мес от начала терапии метотрексатом у мальчика уменьшилась длительность и выраженность утренней скованности. Через 3 мес купировались артралгии, утренняя скованность, экссудативные изменения в правом коленном суставе, значительно уменьшилась выраженность сгибательной контрактуры —  $160^\circ$ , снизились лабораторные показатели активности заболевания — СОЭ, СРБ (см. табл). Через 6 мес лечения полностью восстановился объем движений в правом коленном суставе, а также купировалась контрактура (рис. 2 А–В). Отмечена положительная динамика по данным инструментальных методов обследования. На рентгенограмме коленных суставов выявлено уменьшение числа эрозий и выраженности остеопороза суставных поверхностей (рис. 2 Г). При проведении ультразвукового исследования 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 12 мес ребенок постоянно получал метотрексат — в шприцах, для подкожного введения

**Рис. 2.** А — общий вид пациента через 6 мес терапии метотрексатом. Б — функциональная возможность в правом коленном суставе через 6 мес терапии метотрексатом. В — функциональная возможность в правом коленном суставе через 6 мес терапии метотрексатом. Г — рентгенография коленных суставов в прямой и боковой проекциях через 12 мес терапии метотрексатом (уменьшение числа эрозий и выраженности остеопороза суставных поверхностей)



в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед. Мальчик находится в состоянии клинко-лабораторной ремиссии. Побочных эффектов терапии не отмечено.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует высокую эффективность и безопасность метотрексата у больного с юношеским артритом. Терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>/нед для подкожного введения позволила не только купировать воспалительные

изменения в суставе, но и восстановить функциональную активность пациента и предотвратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции.

Представленный клинический случай еще раз подтверждает, что назначение метотрексата в адекватной дозе на ранних стадиях болезни индуцирует ремиссию и предотвращает инвалидизацию детей, страдающих юношеским артритом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 25–71, 120–140.
2. 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.
3. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // *Аутоиммунные болезни.* — 2002; 5: 127.
4. Hashkes P.J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005; 294 (13): 1671–1684.
5. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-Сити, 1996. — 345 с.
6. 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.
7. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* — 1997; 23: 739–755.
8. Furst D.E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1997; 36: 1196–1204.
9. Bologna C., Viu P., Picot M.C. et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study // *Brit. J. Rheumatol.* — 1997; 36: 535–540.
10. Scott D.L., Symmons D.P., Coulton B.L., Popert A.J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years // *Lancet.* — 1987; 1: 1108–1111.
11. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // *Rheumatism.* — 2002; 49 (1): 20–24.
12. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis // *J. Pediatr.* — 1998; 133: 179–180.
13. Ramanan A. V., Whitworth P., Baildam E. M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // *Arch. Dis. Child.* — 2003; 88: 197–200.
14. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis // *Therapy.* — 1999; 81: 766–772.
15. 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.
16. 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.
17. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352: 1655–1666.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6) and T-cell derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17: 288–292.