

Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов?

Валиева С.И.^{1,2}, Глазырина А.А.¹, Кулешов Н.Н.¹, Дзис М.С.¹, Курбанова С.Х.¹, Сологуб А.С.¹,
Коробьянц Е.А.¹, Юсупова В.Т.¹

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9, стр. 1А; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии метотрексатом (МТ) для подкожного (п/к) введения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений.

Пациенты и методы. Представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности МТ у 247 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с суставными вариантами ЮИА, а также частота показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов данной категории больных. У всех пациентов ЮИА протекал без системных проявлений: у 106 был олигоартрикулярный суставной синдром, у 94 — полиартрикулярный негативный по ревматоидному фактору (РФ), у 15 — полиартрикулярный позитивный по РФ, у 20 — энтезистный, у 12 — псориатический артрит. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR. Всем пациентам после верификации диагноза назначался МТ в виде п/к инъекций в дозе 15 мг/м²/нед.

Результаты и обсуждение. После 3 мес терапии МТ 50 и 70% улучшение по критериям АCR_{педи} было зарегистрировано у 65 и 53% пациентов соответственно. После 6, 9 и 12 мес терапии стадия неактивной болезни или ремиссия отмечалась у 44,5; 85 и 100% пациентов соответственно.

Выводы. Парентеральное введение МТ способствует достижению ремиссии заболевания и восстановлению функции суставов у пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений. Наряду с высокой терапевтической эффективностью МТ обладал хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; метотрексат; ремиссия.

Контакты: Саня Ириковна Валиева; SValieva@morozdgb.ru

Для ссылки: Валиева СИ, Глазырина АА, Кулешов НН и др. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? Современная ревматология. 2019;13(3):45–50

Can remission be in juvenile idiopathic arthritis without the use of biological agents?

Valieva S.I.^{1,2}, Glazyrina A.A.¹, Kuleshov N.N.¹, Dzis M.S.¹, Kurbanova S.Kh.¹, Sologub A.S.¹, Korobyants E.A.¹, Yusupova V.T.¹

¹Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1/9, Fourth Dobryninsky Lane, Build. 1A, Moscow 119991; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with subcutaneous (SC) methotrexate (MTX) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic manifestations.

Patients and methods. The paper presents the results of a prospective study of the efficacy and safety of MTX in 247 patients aged 1 to 17 years with articular variants of JIA, as well as the frequency of indications for prescribing biological agents for this category of patients. JIA occurred without systemic manifestations in all the patients, including 106 with oligoarticular articular JIA, 94 with rheumatoid factor (RF)-negative polyarticular JIA, 15 with RF-positive polyarticular JIA, 20 with enthesitis-related JIA, and 12 with psoriatic arthritis. JIA was diagnosed according to the ILAR criteria. After verification of the diagnosis, all the patients were prescribed SC injections of MTX at a dose of 15 mg/m²/week.

Results and discussion. After 3 months of MTX therapy, 50 and 70% improvements according to the ACR pediatric criteria were registered in 65 and 53% of the patients, respectively. After 6, 9, and 12 months of therapy, the stage of inactive disease or remission was observed in 44.5, 85, and 100% of the patients, respectively.

Conclusion. Parenteral MTX administration contributes to the achievement of disease remission and the restoration of joint functions in patients with JIA without extra-articular manifestations. Along with its high therapeutic efficacy, MTX had a good tolerability and a favorable safety profile.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; remission.

Contact: Sania Irikovna Valieva; SValieva@morozdgb.ru

For reference: Valieva SI, Glazyrina AA, Kuleshov NN, et al. Can remission be in juvenile idiopathic arthritis without the use of biological agents? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):45–50.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-45-50

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов (n=247)

Показатель	Значение
Девочки/мальчики, n	163/84
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 11]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,45 [0,2; 1,2]
Клинический вариант ЮИА, n:	
олигоартрит	106
полиартрит, РФ -	94
полиартрит РФ +	15
энтезитный	20
псориатический	12
Число суставов с активным артритом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3,5; 12]
Число суставов с нарушением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 11]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42 [18; 74]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,025 [0,01; 0,063]
СНАQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,56 [1,1; 1,8]

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание в педиатрической практике, его распространенность составляет 16–150 на 100 тыс. детей. ЮИА характеризуется хроническим прогрессирующим артритом неизвестной этиологии, продолжительностью не менее 6 нед, началом в возрасте до 16 лет [1].

ЮИА представляет собой гетерогенную группу заболеваний суставов, проявления которых варьируются от относительно легкого воспаления единственного сустава до тяжелого полиартрита с прогрессирующим течением в зрелом возрасте, приводящим к структурному повреждению суставов и развитию инвалидности [2].

Основной патогенетический механизм ЮИА является назначение иммуносупрессивных препаратов [2–5]. Особое место среди них занимает метотрексат (МТ), который в настоящее время признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита взрослых и ЮИА [5, 6].

МТ — наиболее широко применяемый базисный противовоспалительный препарат для лечения ЮИА, который используется с этой целью уже более 25 лет. По данным различных исследований, его эффективность при ЮИА составляет от 30 до 60–70% [5–10]. Хотя проводились исследования предикторов эффективности терапии МТ, четкие показания для его назначения не сформулированы. Поэтому, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, МТ является препаратом первого ряда для терапии ЮИА без системных проявлений [2].

Общепризнанной является концепция ранней и активной терапии в период «терапевтического окна». Этот подход позволяет избежать прогрессирования заболевания, развития тяжелого поражения опорно-двигательного аппарата и сохранить высокое качество жизни пациентов и их семей.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность МТ для подкожного (п/к) введения в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Пациенты и методы. В исследование включено 247 пациентов с ЮИА без системных проявлений (163 девочки и

84 мальчика) в возрасте от 1 года до 16 лет (Ме 7,5 [3; 11] года). У 106 детей был олигоартрикулярный, у 94 — полиартрикулярный негативный по ревматоидному фактору (РФ), у 15 — полиартрикулярный позитивный по РФ, у 20 — энтезитный и у 12 — псориатический вариант ЮИА. Медиана длительности болезни составила 0,45 [0,2; 1,2] года (от 1,5 мес до 3 лет). Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR [11]. У всех пациентов на момент включения в исследование отмечался активный суставной синдром с различной степенью функциональной недостаточности. У 220 (89%) из 247 детей был ранний ЮИА.

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 187 (76%) больных отмечалась гипохромная анемия, у 118 (48%) — тромбоцитоз. Медиана СОЭ и сывороточной концентрации

СРБ превышала нормальные значения в 2,5 раза. Воспалительные изменения суставов сопровождались функциональной недостаточностью. По данным опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ), у большинства пациентов зарегистрирована умеренная функциональная недостаточность (табл. 1).

Все пациенты находились под наблюдением в ревматологическом отделении ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» в период 2017–2019 гг., верификация диагноза, назначение МТ и инициация терапии генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) также проводились в условиях отделения. Эффективность и безопасность МТ для п/к введения в дозе 15 мг/м²/нед оценивали у всех пациентов.

Использовался МТ в предварительно заполненных шприцах в виде раствора для п/к введения. Наличие промежуточных дозировок 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20 мг позволило обеспечить максимально точный расчет дозы у каждого пациента.

Всем больным выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее измерение артериального давления, температуры тела, оценку наличия сыпи, определение числа припухших, числа болезненных суставов (ЧБС), суставов с активным артритом, суставов с нарушением функции, а также контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, уровня СРБ, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и параметров клинического анализа мочи.

Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АСР_{пед}) [10]: оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья; оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); функциональная способность по опроснику СНАQ (при выраженных функциональных нарушениях — индекс СНАQ >1,5, при минимальных и умеренных нарушениях — индекс

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

СНАQ <1,5); число суставов с активным артритом; число суставов с нарушением функции (ограничением движений); СОЭ.

Под 30% ответом в соответствии с ACR_{цели} понимали улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 30% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию; 50 и 70% ответ соответствовал улучшению на 50 и 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию.

Целевыми показателями эффективности терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни (СНБ) и лекарственной ремиссии [12]. Согласно установленным критериям, СНБ регистрировалась при отсутствии активного синовита, системных проявлений заболевания, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача и при утренней скованности менее 15 мин. Ремиссия регистрировалась, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес.

Для оценки безопасности лечения ГИБП регистрировали частоту неблагоприятных реакций (НР) из расчета на 100 пациенто-лет.

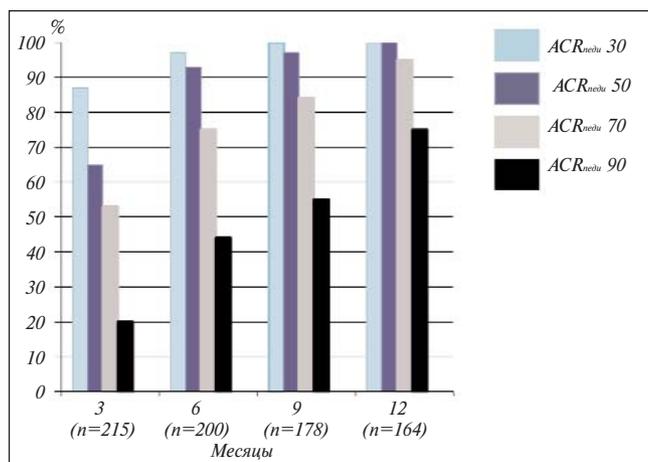
Результаты. Эффективность терапии. Через 3 мес 30, 50 и 70% улучшение по критериям ACR_{цели} было зарегистрировано у 87, 65 и 53% больных соответственно, через 6 мес 50 и 70% улучшение – у 93 и 75% (см. рисунок). Через 6 мес после начала терапии статистически значимо уменьшилось ЧБС, число суставов с активным артритом и с нарушением функции (табл. 2); СНБ была достигнута у 44,5% пациентов. Через 9 мес суставной синдром был купирован у всех детей, продолжавших терапию МТ. Также отмечена стойкая нормализация СОЭ и сывороточного уровня СРБ. В течение 12 мес СНБ или ремиссия в соответствии с критериями С. Wallace зафиксирована у 164 (66%) из 247 пациентов.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ЮИА, утвержденными Союзом педиатров России, ГИБП были назначены 83 (33,6%) пациентам с ЮИА без системных проявлений, получавшим п/к инъекции МТ. Основанием для использования ГИБП служили первичная или вторичная неэффективность МТ, а также прогрессирование/дебют увеита на фоне терапии МТ. В подавляющем большинстве случаев в качестве ГИБП применялись ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) – этанерцепт, адалимумаб и голимумаб (у 49, 23 и 5 пациентов соответственно). Реже использовались ингибитор интерлейкина 6 тоцилизумаб (n=3) и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт (n=3).

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно (n=247)	Через 3 мес (n=215)	Через 6 мес (n=200)	Через 9 мес (n=178)	Через 12 мес (n=164)
Число суставов с активным артритом	6 [3,5; 12]	3 [0; 4]**	1 [0; 2]**	0 [0; 0]**	0 [0; 0]**
Число суставов с нарушением функции	6 [4; 11]	3 [1; 5]*	1 [0; 1]**	0 [0; 0,9]**	0 [0; 0,5]**
СОЭ, мм/ч	42 [18; 74]	28 [7; 41]*	11 [4; 21]**	4 [1; 14]**	3 [1; 4]**
СРБ, г/л	0,025 [0,01; 0,063]	0,015 [0; 0,009]**	0 [0; 0,2]**	0 [0; 0,002]**	0 [0; 0,001]**
СНАQ	1,56 [1,1; 1,8]	0,8 [0,45; 1,2]**	0,4 [0,1; 0,9]**	0,2 [0,0; 0,5]**	0,2 [0,0; 0,4]**

Примечание. * – p<0,01; ** – p<0,001.



Эффективность МТ у больных ЮИА без системных проявлений по критериям ACR_{цели} (n=247)

Безопасность терапии МТ. Больные в целом хорошо переносили МТ для п/к введения, большинство неблагоприятных реакций (НР) были легкими или средней степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Чаще отмечались тошнота и рвота (7,2 и 2,0 на 100 пациенто-лет соответственно). У 15 больных наблюдались местные инъекционные реакции (6,0 на 100 пациенто-лет), у 34 – острые респираторные вирусные инфекции без фебрильной лихорадки (13,7 на 100 пациенто-лет; табл. 3). К серьезным НР отнесли острый бронхит у 3 детей (1,2 на 100 пациенто-лет), по поводу которого была назначена антибактериальная терапия, обеспечившая полное выздоровление без развития осложнений. Изменения лабораторных показателей отмечались у 18 (7,2 на 100 пациенто-лет) больных: у 11 – повышение уровня трансаминаз, у 7 – снижение числа лейкоцитов ниже референсных значений. Лечение МТ было прервано до нормализации лабораторных показателей, а затем возобновлено в полном объеме. Инъекционные реакции не потребовали прекращения терапии. На фоне лечения летальных исходов не было.

Обсуждение. В нашем исследовании в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Союзом педиатров России, всем пациентам с установленным диагнозом ЮИА без системных проявлений был назначен МТ в стандартной дозе 15 мг/м²/нед [4]. Продемонстрирована высокая эффективность терапии МТ, которая обеспечила значительное улучшение у 164 (66,4%) пациентов. Назначение ГИБП в связи с недостаточной эффективностью МТ потребовалось 83 (33,6%) больным.

Таблица 3. *Безопасность терапии МТ*

Показатель	Число НР на фоне терапии МТ, абс/100 пациенто-лет
Местные инъекционные реакции, в том числе:	15/6,0
тошнота	18/7,2
рвота	5/2,0
Изменения лабораторных показателей, в том числе:	18/7,2
повышение уровня трансаминаз	11/4,4
снижение числа лейкоцитов	7/2,8
Острые респираторные инфекции	34/13,7
Острый бронхит	3/1,2

Полученные нами результаты сопоставимы с данными многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности терапии МТ у пациентов с ЮИА [5–9, 12–16]. N. Ruperto и соавт. [17] сравнивали безопасность и эффективность парентерального введения МТ в промежуточной (15 мг/м²/нед) и более высокой (30 мг/м²/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным ЮИА с недостаточным эффектом терапии в дозах 8–12,5 мг/м²/нед. В исследование было включено 595 пациентов, которые получали низкие дозы МТ в течение 6 мес. Впоследствии, при отсутствии 30% улучшения по критериям АСР, больные были рандомизированы для получения промежуточной или более высокой дозы парентерального МТ в течение дополнительных 6 мес.

На фоне терапии низкой дозой МТ у 430 (72%) пациентов было зафиксировано 30% улучшение, у 360 (61%) – 50% улучшение и у 225 (38%) – 70% улучшение по критериям АСР_{пери}, 69 (12%) из этих пациентов также соответствовали критериям СНБ. Из 133 пациентов, не ответивших на терапию, 80 были рандомизированы для получения промежуточной или более высокой дозы МТ. 30% ответ по АСР_{пери} был получен у 25 (62,5%) из 40 детей в группе с промежуточной дозой МТ и у 23 (57,5%) из 40 в группе с более высокой его дозой. 50% улучшение достигнуто у 23 (57,5%) и 22 (55%) пациентов, 70% улучшение – у 18 (45%) и 19 (47,5%) соответственно. Пять детей (12,5%) в группе с промежуточной дозой и 4 (10%), получавших более высокую дозу МТ, также соответствовали критериям ремиссии. Ни одно из различий в частоте ответов между группами не было значимым. Не отмечено и существенных различий в частоте НР между этими группами [17]. Данное исследование продемонстрировало, что плато эффективности МТ при ЮИА достигается при парентеральном введении 15 мг/м²/нед и дальнейшее увеличение дозы не приводит к дополнительному терапевтическому эффекту, эффективность терапии при этом достигает почти 50% [17].

Особенностью нашего исследования являлось то, что у подавляющего большинства пациентов был ранний ЮИА, а у 103 (42%) – ЮИА продолжительностью менее 6 мес. Ранняя диагностика и начало терапии в период «терапевтического окна» могли способствовать повышению эффективности лечения МТ.

Наряду с эффективностью очень важным является вопрос безопасности терапии. В нашем исследовании продемонстрирована высокая степень безопасности терапии МТ.

Частота НР составила 21 на 100 пациенто-лет. Среди НР наиболее часто регистрировались инфекции, а также изменения гематологических и биохимических показателей. За весь период наблюдения не выявлено серьезных НР, потребовавших полной отмены терапии.

Один из самых крупных метаанализов, посвященных безопасности МТ при ЮИА, включал 26 исследований [18]. В общей сложности было проанализировано 3984 пациенто-лет терапии МТ у 2588 пациентов с ЮИА. За весь период наблюдения зарегистрировано 1247 НР, что составило

31,3% на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми НР были гепатотоксический эффект (8,08%, в основном повышение уровня трансаминаз), желудочно-кишечные расстройства (7,23%, в основном тошнота или рвота). Неуточненные НР выявлены у 6,25% пациентов, инфекционные – у 2,61%, гематологические нарушения – у 0,93%. Серьезные НР развились лишь у 0,5% пациентов. В течение года наблюдения в связи с возникновением НР МТ был временно отменен у 1,26% и окончательно отменен у 0,8% больных ЮИА. Авторы метаанализа сделали заключение, что пациенты с ЮИА хорошо переносят МТ, а у 75% из них не наблюдается никаких НР при лечении МТ в течение 1 года.

J. Granova и соавт. [19] опубликовали исследование, посвященное эффективности и безопасности перорального и парентерального путей введения МТ у пациентов с ЮИА. У 45 (81,8%) из 55 пациентов МТ назначался в виде п/к инъекций. Начальная недельная доза составляла в среднем 14,4 мг/м² при парентеральном введении и 11,7 мг/м² при пероральном приеме. 70% улучшение по критериям АСР_{пери} или СНБ после 6 мес лечения наблюдались у 50,9 и 30,9% пациентов, а после 12 мес – у 70,9 и 56,4% соответственно. Неэффективность МТ через 6 и 12 мес зарегистрирована у 25,5 и 30,6% пациентов соответственно. НР служили причиной отмены МТ у 5 (9%) больных [19].

Авторы пришли к выводу, что еженедельное п/к введение МТ в дозе около 15 мг/м² обеспечивает высокую эффективность в первые 12 мес лечения в сочетании с относительно низкой частотой НР, которые могут привести к отмене препарата. Это позволило своевременно выявить пациентов, не отвечающих на терапию МТ, и назначить им ГИБП. Не отмечено существенных предикторов эффективности или неэффективности терапии МТ [19].

Колоссальный клинический и научный опыт применения МТ у пациентов с ЮИА был изучен группой экспертов MARAJA (Methotrexate Advice and Recommendation on Juvenile Idiopathic Arthritis) [20]. Советование экспертов было посвящено разработке научно обоснованных рекомендаций по использованию МТ в терапии ЮИА. Исследователи идентифицировали в общей сложности 843 публикации по ключевым словам «метотрексат» и «ювенильный идиопатический артрит», из которых для обзора было выбрано 209, включая 33 клинических испытания, 51 обзор, 1 кокреновский метаанализ и 124 статьи других типов. 139 статей были посвящены терапии ГИБП, 23 статьи были опубликованы на неевропейских языках. Впоследствии 6 статей (2 клини-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ческих испытаниях, 1 обзор и 3 статьи других типов) были включены в обновленный поиск литературы [20].

Совещание группы из 10 экспертов состоялось 12 апреля 2017 г., его целью была разработка рекомендаций по использованию МТ у пациентов с ЮИА на основании анализа данных литературы. Все эксперты были детскими ревматологами, большинство из них имели многолетний опыт работы в высших учебных заведениях. В результате проведенной экспертной работы было сформулировано 10 рекомендаций. МТ был рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения полиартикулярного ЮИА, персистирующего олигоартрита, резистентного к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и внутрисуставному введению глюкокортикоидов, а также при наличии увеита, рефрактерного к местному лечению. Кроме того, МТ был рекомендован для лечения системного ЮИА без активных системных проявлений, но с персистирующим суставным синдромом.

Первоначальный клинический и лабораторный мониторинг потенциальной токсичности МТ было рекомендовано проводить каждые 4–8 нед. Более поздний мониторинг может осуществляться каждые 12–16 нед, если нет дополнительных факторов риска.

Рекомендованный группой экспертов режим дозирования предполагает назначение от 10 до 15 мг/м² МТ в неделю. Эскалация дозы не приводит к повышению эффективности терапии.

Дополнительные рекомендации:

- МТ можно назначать внутрь или п/к раз в неделю; п/к введение является предпочтительным для больших доз;
- МТ может быть отменен после 6 мес стабильной ремиссии;
- для предотвращения НР рекомендован прием фолиевой кислоты.

Выводы. Таким образом, результаты многочисленных исследований, а также заключения экспертных групп, основанные на углубленном изучении большого числа научных источников, демонстрируют высокую эффективность и хороший профиль безопасности терапии МТ.

Проведенное нами исследование также показало, что терапия МТ была эффективна у 164 (66,4%) из 247 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Она не сопровождалась развитием серьезных НР, ни в одном случае МТ не был отменен в связи с непереносимостью.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley C, Wedderburn LR. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2016.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 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 Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465-82. doi: 10.1002/acr.20460.
3. Blazina S, Markelj G, Avramovic MZ, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. *Paediatr Drugs*. 2016 Dec;18(6):397-412. doi: 10.1007/s40272-016-0186-0.
4. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):37–56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Protocol of management of patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):37–56. (In Russ.)].
5. Алексеева ЕИ, Слепцова ТВ, Валиева СИ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(4):38–46. [Alekseeva EI, Sleptsova TV, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of methotrexate for subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(4):38–46. (In Russ.)].
6. Calvo I, Anton J, Lopez Robledillo JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):177.e1-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005. Epub 2015 Jun 12.
7. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2006;8(6):347-56. doi: 10.2165/00148581-200608060-00003.
8. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. 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 Apr 16;326(16):1043-9.
9. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849-57. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
11. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497.
12. Bader-Deunier B, Wouters C, Job-Deslandre C, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arch Pediatr*. 2010 Jul;17(7):1085-9. doi: 10.1016/j.arcped.2010.04.002. Epub 2010 Jun 1.
13. Niehues T, Horneff G, Michels H, et al; Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR); Pediatric Rheumatology Austria. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the working groups pediatric rheumatology Germany (AGKJR) and pediatric rheumatology Austria. *Rheumatol Int*. 2005 Apr;25(3):169-78. Epub 2005 Feb 2. doi: 10.1007/s00296-004-0537-y.
14. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, 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. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1349-56. doi: 10.1002/acr.21697.
15. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1992 Mar;120(3):468-73. doi: 10.1016/S0022-3476(05)80923-0.
16. Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Dec 12;13:58. doi: 10.1186/s12969-015-0052-6.
17. Ruperto N, Murray KJ, Gerlioni 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 Jul;50(7):2191-201. doi: 10.1002/art.20288.

18. J in 't Veld, Wulfraat NM, Swart JF. Adverse events of methotrexate treatment in JIA. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9(Suppl 1):

P203. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P203.

19. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 14;14(1):36. doi: 10.1186/s12969-016-0099-z.

20. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al; Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 11;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.

Поступила 2.07.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Тируфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.