

УДК:616.72-002.77-053.3

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

## МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ АРТРИТОВ

*С.Р. Родионовская, И.П. Никишина  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Проблема лечения ювенильного хронического артрита (ЮХА) сохраняет свою актуальность, несмотря на безусловные успехи фармакотерапии последних лет, позволившие взглянуть более оптимистично на прогноз этого тяжелого, инвалидизирующего (при его естественном течении) заболевания. ЮХА (или, согласно современной классификации Всемирной антиревматической лиги 1997 г., - ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, начавшихся до 16-летнего возраста, ведущим проявлением которых является хронический, преимущественно прогрессирующий суставной синдром [2]. Под этим термином объединены различные варианты ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), ранние преспондилические стадии ювенильных спондилоартритов, псориатический артрит, а также хронические артриты, нозологический исход которых непредсказуем.

В настоящее время арсенал лекарственных средств, применяемых в терапии ЮХА, насчитывает несколько групп медикаментов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные или болезнь-модифицирующие препараты. Само название последних подчеркивает их особую роль в комплексной терапии заболевания. Среди болезнь-модифицирующих (базисных) препаратов, применяемых в терапии ЮХА, ведущее место по праву занимает метотрексат (МТХ), являющийся эталоном противоревматической терапии.

МТХ впервые был применен в 1948г для лечения острого лейкоза. Хотя первое упоминание о его эффективности при РА и псориазе относится к 1951 г [10], активное внедрение МТХ в ревматологическую практику начинается с 80-х годов. В последние годы МТХ все активнее используют не только при РА, но и для лечения достаточно широкого круга ревматических заболеваний (группа серонегативных спондилоартритов, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка, системная склеродермия, а также другие иммуновоспалительные заболевания - бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз) [8, 10, 25, 46, 81].

Первые данные об эффективности применения МТХ в педиатрической ревматологии были опубликованы в 1986 г учеными из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner [80], наблюдавшими 19 пациентов с системным вариантом ЮРА, получавших МТХ в расчетной дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед в среднем в течение 10,5 мес. У 12 пациентов (63%) было отмечено значительное улучшение состояния, на основании чего авторами была определена роль МТХ как наиболее перспективного лекарственного средства. На сегодняшний день этому есть прямое подтверждение, т.к. МТХ является основным базисным препаратом для лечения заболеваний, объединенных под термином ЮХА [1, 3, 5, 7, 12, 13, 27, 35, 81], а последние 20 лет в развитии педиатрической ревматологии, по образному выражению Д.Лоуэлла [5], фактически стали "эрой метотрексата".

МТХ относится к группе антиметаболитов, т.е. веществ, которые химически близки к естественным антиме-

таболитам организма и поэтому конкурируют с ними за участие в биохимических процессах (прежде всего в процессах синтеза и репарации ДНК), приводя таким образом к повреждению и гибели соответствующих клеток. По структуре МТХ сходен с фолиевой (птероглютаминовой) кислотой, которая в организме расщепляется ферментом дегидрофолат редуктазой (ДФР), а ее активные производные - дигидрофолиевая и тетрагидрофолиевая кислоты - принимают участие в процессах синтеза ДНК. Истинное антипролиферативное действие МТХ в виде ингибции ДФР наблюдается при назначении МТХ в сверхвысоких дозах 100-1000 мг/м<sup>2</sup>, которые применяются при лечении различных онкологических заболеваний [10].

В низких дозах, наиболее часто используемых в ревматологической практике, механизм действия МТХ несколько иной и связан с процессами полиглютаминирования и образования метаболитов, ингибирующих "дистальные" фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР), трансамилазу, а возможно, и трифункциональные ферменты [11, 30].

За последние годы появились данные о том, что терапевтический эффект МТХ может быть связан с собственно противовоспалительным действием. В.N. Gronstein [30] продемонстрировал, что на фоне лечения низкими дозами МТХ (5-30 мг/м<sup>2</sup>/нед), происходит повышенное высвобождение аденозина, индуцированное внутриклеточным накоплением АИКАР, который, благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами А2 на поверхности активированных нейтрофилов, способен оказать существенное противовоспалительное действие.

Рядом исследователей показаны различные механизмы, определяющие фармакологическую активность МТХ: влияние на синтез полиаминов [56] и соотношение TCD4+/CD8+ [53], ингибция функции нейтрофилов [28], подавление синтеза IgM-ревматоидного фактора [57, 60], супероксидных радикалов, фосфолипазы А2, большого спектра цитокинов (ИЛ-1, рИЛ-2Р, ИЛ-6, ИЛ-8) [21, 70]. Данные, касающиеся влияния препарата на синтез "иммунорегуляторных" и "противовоспалительных" цитокинов, позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами МТХ наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ-2, γ-ИФ) на Th2-тип (ИЛ-10), что позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата [8].

После перорального приема низких доз (7,5-15 мг/м<sup>2</sup>) абсорбция МТХ у детей колеблется в диапазоне 23-95 % от принятой дозы и индивидуальна для каждого ребенка. Пик концентрации в плазме обычно достигается через 1-2 часа после приема препарата [20, 62, 82]. В исследованиях L.L.Duiris [31] показано, что для детей предпочтительнее прием препарата натощак, в отличие от взрослых, у которых прием МТХ вместе с пищей не влияет на уровень абсорбции [48].

Клиренс МТХ осуществляется в основном за счет экскреции почками; 80-90% экскретируются в неизменном виде в течение 24 часов. Основным механизмом экскреции является гломерулярная фильтрация [16], небольшая часть МТХ выводится за счет активной тубулярной экскреции в

проксимальных канальцах, другая реабсорбируется в дистальных канальцах. Незначительное количество экскретируется с желчью и в связи с этим может реабсорбироваться. Клиренс МТХ может быть снижен при любом состоянии или медикаментозном воздействии, которые сопровождаются уменьшением скорости гломерулярной фильтрации или снижением проксимальной тубулярной секреции. Препараты, которые влияют на связывающую способность белков плазмы или замедляют абсорбцию на фоне приема пищи, могут нарушать клиренс МТХ [81]. МТХ и его активный метаболит 7-гидрокси-метотрексат накапливаются в виде полиглобулатов в печени, где могут депонироваться длительное время [16].

Для детей эффективными являются дозы МТХ, равные 10-30 мг/м<sup>2</sup>/нед (0,3-1 мг/кг), что существенно выше, чем еженедельные дозы, обычно применяемые для взрослых пациентов (7,5-15 мг). Широкий диапазон эффективных для детей доз МТХ зависит от многих факторов, в первую очередь, от быстрого клиренса МТХ, который более высок у детей раннего возраста [16, 83].

Способ введения - важный для детей фактор, учитывая, что при дозах таблетированного МТХ >10 мг/м<sup>2</sup> уровень абсорбции препарата снижается. В исследованиях [19, 20, 79] установлено, что у детей существует достоверное различие биодоступности МТХ при пероральном приеме и подкожном введении, причем различия в абсорбции МТХ между его таблетированным и парентеральным введением начинают проявляться с дозы более 10 мг/м<sup>2</sup>. По этим причинам парентеральное (внутримышечное, подкожное) применение предпочтительнее и может быть более эффективным. Решение назначить МТХ парентеральным способом или в его таблетированной форме зависит от нескольких составляющих: если течение заболевания является респондентным (хорошо отвечающим) на назначение перорального МТХ, то нет необходимости изменять путь введения; если же заболевание полностью не контролируется, целесообразно повышение дозы и/или изменение пути введения [81, 82].

Итак, на сегодняшний день МТХ получил широкое применение при различных вариантах ЮХА. Согласно имеющимся литературным данным [54], в США МТХ использовался у 39% пациентов с ЮРА, в т.ч. при полиартикулярной форме - у 60%, что дает основание говорить о нем как о препарате выбора. В 1999 г в США и Канаде проведено многоцентровое исследование с участием 224 врачей с целью определения частоты назначения противоревматических препаратов детскими ревматологами. Полученные данные свидетельствовали о том, что МТХ находится на первом месте среди базисных препаратов для полиартикулярной и системной форм ЮХА, а среди всех медикаментозных методов лечения занимает третье место после НПВП и внутрисуставных инъекций ГК.

За последние два десятилетия было осуществлено значительное количество клинических испытаний препарата. Наиболее масштабным и соответствующим канонам доказательной медицины является проведенное в середине 80-х - начале 90-х гг при активном участии детской клиники Института ревматологии РАМН многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное 6-мес исследование, включившее 114 пациентов ЮРА (58 - 51% - с полиартикулярным вариантом, 33 - 29% - системным и 23 - 20% - олигоартикулярным). Согласно финальной оценке результатов комбинация еженедельного таблетированного МТХ в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> + НПВП оказалась эффективной у 71% пациентов с ЮРА, по сравнению с 41% в группе плацебо+НПВП, в отличие от дозы МТХ 5 мг/м<sup>2</sup>, эффективность которой достоверно не отличалась от группы плацебо. Отмечено, что вариант начала болезни не влиял на эффективность различных доз МТХ [1].

Данные этого испытания были использованы при проведении метаанализа по сравнительной эффективности и безопасности ранее проводимых плацебо-контролируемых

исследований Д-пенилламина 10 мг/кг, плаквенила 6 мг/кг, ауринофина 0,15-0,20 мг/кг, МТХ 10 мг/м<sup>2</sup>/нед. МТХ 5 мг/м<sup>2</sup>/нед у 520 детей с различными вариантами ЮРА, при этом было доказано преимущество МТХ в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед [36].

Первоначально в подавляющем большинстве исследований, посвященных оценке эффективности МТХ, доза препарата не превышала 7,5-15 мг/м<sup>2</sup>/нед (в единичных наблюдениях до 30 мг/м<sup>2</sup>/нед) и действенность МТХ отмечена у 33-100% детей. Сводные литературные данные об эффективности терапии МТХ представлены в таблице № 1.

Заслуживает внимания оценка терапевтической эффективности МТХ в зависимости от различных вариантов заболевания. До настоящего времени проблема приоритетного назначения МТХ при той или иной форме ЮХА остается дискуссионной. А. Ravelli с соавт. [65], применявшие МТХ у 19 детей с системной формой ЮХА в дозе 7,5-11,0 мг/м<sup>2</sup>/нед, через 6 мес наблюдения констатировали 50% уменьшение числа активных суставов и/или суставного индекса у 12 пациентов (63%). Согласно литературным данным [71, 76, 90] препарат эффективен у 63-89% пациентов с наиболее тяжелыми системными формами, причем достаточно распространено мнение, что процент эффективности МТХ у больных с системной формой существенно ниже, чем при других вариантах: только 4 пациента из 12 являлись ответчиками на терапию МТХ в средней дозе 8,5 мг/м<sup>2</sup> [78]. Двоим из них в результате 6 мес лечения была снижена доза системных ГК, однако среди оставшихся 8 пациентов доза системных ГК была увеличена у 3-х, а у 2-х отмечен рецидив заболевания. Подобная практика описана А.Reiff с соавт. [69], которые применили МТХ у 21 ребенка, длительно страдающего системной формой ЮРА, в повышенных дозах - 1 мг/кг/нед (в среднем 27 мг/нед в течение 15,2 мес). У 7 (33%) пациентов, включая одного вышедшего в ремиссию, было отмечено улучшение состояния, тогда как у 14 (67%) препарат оказался недостаточно эффективным. Тем не менее указывается, что препарат вследствие неэффективности был отменен только у 6 пациентов (22%). К сожалению, не все авторы представляют данные о действии МТХ именно на системные признаки заболевания (сыпь, лихорадка, поражение РЭС, висцериты). По данным Р. Woo с соавт. [87], проводившей рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности таблетированного МТХ в дозе 15-20 мг/м<sup>2</sup>/нед у детей с системным и олигоартикулярным вариантами, положительного влияния препарата на системные признаки не отмечено.

Опыт других исследователей [39] свидетельствует о том, что МТХ более активен в плане воздействия на суставной компонент воспаления и в меньшей степени на системные проявления болезни и особенно эффективен при олигоартикулярном варианте ЮХА [66].

По мере накопления опыта применения базисной терапии МТХ оказалось, что часть пациентов резистентна к стандартным низким дозам. Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия МТХ, доказавших дозозависимый эффект препарата [19, 20, 79, 82], было высказано мнение о целесообразности применения у больных ЮРА повышенных доз МТХ и/или введения его парентерально [35].

В литературе конца 80-х - начала 90-х годов уже были опубликованы результаты об эффективности высоких доз МТХ у больных РА [17, 33, 77]. В отечественной ревматологии несомненно заслуживают внимания методы синхронной интенсивной терапии с использованием высоких доз МТХ и применения МТХ в дозах 100 мг внутривенно методом пульс-терапии. Эффективность подобных программ достигает 70-80% [4, 11]. С.Wallace, D.Sherry сообщили [83] об успешном применении МТХ в дозе 0,82-1,1 мг/кг/нед, вводимого внутримышечно 13 пациентам в течение 2-26 мес. Данный вид терапии позволил достигнуть улучшения у всех пациентов, прежде не отвечавших на пе-

роральную дозу 10 мг/м<sup>2</sup>/нед. Вместе с тем, у 4 пациентов впоследствии терапия была приостановлена (большей частью из-за появления признаков токсичности препарата), 5 пациентов продолжали получать МТХ в прежней дозе, а у 4-х детей, учитывая стабильность состояния, доза МТХ была снижена. Те же исследователи опубликовали результаты применения у 4-х пациентов с тяжелой системной формой ЮРА в/в пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) в дозе 30 мг/кг и циклофосфаном (ЦФ) 500-1000 мг/м<sup>2</sup> в сочетании высокой парентеральной дозой МТХ 1 мг/кг/нед [84]. У 3-х пациентов удалось достичь ремиссии, отмечен хороший стероид-сберегающий эффект у всех, доза ГК была снижена. Однако подобные открытые испытания проведены лишь на небольших группах больных и носят в большей степени лишь описательный характер. А. Ravelli с соавт. проведено рандомизированное исследование на большой группе больных ЮХА детей - 257 чел - по оценке эффективности и переносимости МТХ в стандартной дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед при различных способах применения [63]. Статистически достоверных различий при внутримышечном и пероральном способах введения препарата отмечено не было.

Таблица 1

Эффективность терапии метотрексатом больных ЮХА по данным различных авторов.

Автор, дата исследования	Число пациентов	Доза МТХ мг/м <sup>2</sup> /нед	Эффективность, %	Ремиссия, %
Truckenbrodt H., 1986 [80]	19	10	63	н/д
Speckmaier M., 1989 [78]	12	10	33	н/д
Wallace C.A., 1989 [82]	23	10	91	8
Rose C.D., 1991 [71]	29	7,1	52	6,9
Halle F., 1991 [39]	30	16	66	н/д
Wallace C.A., 1992 [83]	13	30	100	31
Giannini E.H., 1993 [36]	38	10	71	н/д
Wallace C.A., 1993 [85]	49	15	н/д	45
Harel L., 1993 [40]	23	7,5-10	74	н/д
Ravelli A., 1994 [65]	19	9,3	63	н/д
Ravelli A., 1995 [67]	30	7,1- 10,7	н/д	56
Reiff A., 1995 [69]	21	25	33	5
Huang J.L., 1996 [43]	26	10-15	73	39
Kiss M.H.B., 1996 [47]	49	10-25	86	н/д
Brik R., 1997 [24]	17	10-15	82	59
Ravelli A., 1998 [63]	257	10	61	н/д
Lin Y.H., 2000 [51]	52	5-20	69	48

Опубликованы предварительные результаты мультицентрового рандомизированного испытание по изучению эффективности и безопасности терапии МТХ в средних (15-20 мг/м<sup>2</sup>/нед) и высоких (30 мг/м<sup>2</sup>/нед, максимально 40 мг/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным суставным синдромом при ЮИА, резистентным к стандартным, низким дозам МТХ 8-12,5 мг/м<sup>2</sup>/нед. Из 633 пациентов, включенных в скрининговую фазу, у 455 (72%) детей была зафиксирована эффективность МТХ, 33 (5%) исключены из исследования, 145 (23%) оказались резистентными к низ-

ким дозам. В дальнейшем пациенты последней группы были подвергнуты рандомизации: 40 чел получали МТХ в средних дозах с эффективностью 62,5%; 40 других получали МТХ в высоких дозах - с эффективностью 57,5%. Нарастания частоты побочных эффектов отмечено не было. По мнению авторов эффективность терапии МТХ в средних и высоких дозах одинакова [72].

В тех случаях, когда терапевтический потенциал монотерапии исчерпан, обоснованным является применение комбинированного лечения. МТХ занимает центральное место в комбинированной терапии, составляющими которой могут выступать практически все существующие современные базисные средства. В детской ревматологии плацебо-контролируемых исследований комбинированной терапии не проводилось. Тем не менее отдельные клинические наблюдения указывают на ее эффективность. В исследовании А.А. Максимова [6] первоначальный эффект пульс-терапии МП в сочетании с ЦФ поддерживался включенным в терапевтический комплекс МТХ в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед. Job-Deslandre [46] отметил улучшение у 5 пациентов с системной формой ЮХА, получавших МТХ в дозе 0,6 мг/м<sup>2</sup>/нед в сочетании с циклоспорином А (2,5-3,5 мг/кг). V.Ranavienne с соавт. [61] доложил об успешных (83% эффективности) результатах комбинированной терапии МТХ 10 мг/м<sup>2</sup>/нед с сульфасалазином 50 мг/кг/день без возрастания частоты побочных эффектов. Наибольший интерес представляют результаты комбинированной терапии биологическими агентами и МТХ. Многочисленные публикации о применении моноклональных антител к ФНО (ремикейд, этанерцепт) в сочетании с МТХ позволяют судить о быстром и значительном лечебном действии подобной терапии [52, 74]. Определенный интерес представляют результаты работы М.Ю. Щербаковой [14] по сочетанному применению при ЮРА реаферона и МТХ, позволившему усилить лечебный эффект и уменьшить частоту побочных реакций, наблюдаемых при изолированном приеме МТХ, снизить заболеваемость ОРВИ.

Важным свойством базисных препаратов является их способность сдерживать прогрессирование ревматоидного процесса, тормозить разрушение суставного хряща и образование костных кист и эрозий. Имеется ограниченное число сообщений о результатах влияния МТХ на рентгенологическое прогрессирование у детей, которые имеют противоречивый характер. С.А.Wallace, D.D.Sherry [85] отметили заживление костных эрозий у 2 больных, находившихся в ремиссии в результате лечения МТХ. А. Reiff с соавт. [69] наблюдали 15 пациентов с ЮРА, получавших МТХ в дозах 0,4-1,75 мг/кг/нед в течение 12 мес. Только 2 из 5 пациентов, являвшихся респондерами ("ответчиками") на терапию, имели признаки рентгенологического прогрессирования, в то время как у 8 из 10 "неответчиков" отмечены рентгенологические признаки прогрессирования.

Спорным остается вопрос о длительности терапии и времени ее назначения. По мнению Я.А.Сигидина [10] одним из общих главных принципов лечения РА следует признать возможно более раннее назначение базисных средств, т.е. на тех этапах, когда аутоиммунный процесс еще не приобрел полной выраженности и необратимые структурные изменения еще не развились. Тем более что обратимость заболевания в начальном периоде РА существенно выше и ремиссии развиваются заметно чаще. По результатам наблюдений А. Ravelli [65] терапия МТХ была более эффективна у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет и с отсутствием признаков рентгенологического прогрессирования.

В различных литературных источниках 5-45% детей с ЮХА на фоне терапии МТХ достигают ремиссии в среднем через 6-13,5 мес. Вместе с тем, отмена препарата у половины из них способна повлечь рецидив заболевания. В течение 1 года после прекращения лечения обострение заболевания регистрируется у 65% больных ЮХА, причем при полиартикулярной форме - у 80% детей [65, 67]. По заклю-

чению В.S.Gottlieb с соавт. [37] частота рецидивов в детском возрасте вследствие отмены препарата выше, чем у взрослых.

Последними рекомендациями по алгоритму лечения различных вариантов ЮХА [27] предлагается после достижения ремиссии применение МТХ еще в течение 2 лет, после чего целесообразно прекратить лечение. Однако нет ясности относительно максимально возможной длительности непрерывного приема препарата теми пациентами, у которых ремиссии не достигнуто либо ее продолжительность до следующего рецидива составляла менее 2-х лет.

В педиатрической практике вопросы безопасности терапии стоят более остро, чем при лечении взрослого контингента больных. Несмотря на то, что побочные эффекты отмечаются у значительного числа больных (данные о частоте побочных реакций очень противоречивы и колеблются от 16% [1, 80] до 76% [69]), однако прекращение применения МТХ детям по этим причинам явление редкое, а соотношение эффективность/токсичность МТХ существенно лучше, чем других базисных средств. В целом, побочные эффекты, развивающиеся на фоне лечения МТХ, могут быть разделены на 3 основные категории:

1. Эффекты связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые поддаются коррекции при назначении фолиевой или фолиновой кислоты.

2. "Идиосинкразические" или аллергические реакции (пневмонит), которые иногда купируются при прерывании лечения.

3. Реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов [8].

Самыми частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, гастралгии, анорексия, боли в животе, диарея), подъем уровня печеночных энзимов, реже снижение количества тромбоцитов и/или лейкоцитов периферической крови, кожные аллергические реакции, головная боль, стоматит, учащение интеркуррентных инфекций, алопеция. Основные литературные данные по исследованиям безопасности терапии МТХ у детей суммированы в таблице № 2.

Таблица 2

Частота развития побочных реакций терапии ЮХА метотрексатом по данным различных авторов.

Автор, дата исследования	Побочные реакции, %	Повышение АЛТ, АСТ, %	Нарушения ЖКТ, %	Отмена, %
Truckenbrodt H., 1986 [80]	16	15,7	0	0
Speckmaier M., 1989 [78]	42	8,3	8,3	0
Wallace C.A., 1989 [82]	43	43,4	0	0
Rose C.D., 1991 [71]	10	3,4	6,8	0
Halle F., 1991 [39]	40	10	20	3
Giannini E.H., 1993 [36]	13	0	6,3	4,3
Graham L.D., 1992 [38]	23	14,5	22,5	0
Wallace C.A., 1992 [83]	15	15	15	15
Reiff A., 1995 [69]	76	38	33	0
Huang J.L., 1996 [43]	23	15	0	3,8
Kiss M.H.B., 1996 [47]	29	42	28	0
Scarazatti M., 1996 [73]	40	26	7	2,8
Ravelli A., 1998 [63]	39	25	17	н/д
внутри внутримышечно	42	17	18	н/д

Выраженность гастроинтестинальных осложнений обычно бывает незначительной или умеренной и позволяет продолжить прием МТХ. С целью нивелирования нежелательных реакций со стороны ЖКТ целесообразен перевод ряд больных на парентеральный путь введения препарата, снижение дозы, назначение симптоматических средств [81]. Вопрос о дробном приеме МТХ через 12 часов остается спорным, т.к. по мнению ряда исследователей токсичность определяется общим количеством препарата и в большей степени временем экспозиции [23]. Важным фактором при анализе осложнений является распознавание потенциальной роли НПВП, т.к. побочные эффекты данных препаратов схожи, а именно эта комбинация наиболее часто используется в медикаментозных комплексах. Как МТХ, так и НПВП подвергаются активной секреции в проксимальных почечных канальцах и конкурируют в этом процессе. Более часто токсические реакции регистрируются при использовании комбинации МТХ и салицилатов, реже с другими НПВП. С.А. Wallace исследовано возможное взаимодействие напроксена и МТХ у детей с ЮРА [86]. 9 детей с ЮРА получали МТХ в дозе 0,22-1,02 мг/кг/нед и напроксен (14,6-18,8 мг/кг/день) в виде монотерапии и в комбинации препаратов. Было выявлено, что МТХ, в свою очередь, способствует перемещению напроксена из протейн связанных участков, что влечет за собой снижение напроксенового клиренса и увеличение общего количества активного напроксена. Не подтверждают данную гипотезу результаты, полученные группой авторов [22], которые считают, что только салицилаты влияют на повышение частоты побочных явлений МТХ.

К "идиосинкразическим" или аллергическим реакциям МТХ относится пневмонит, нехарактерное осложнение для детского возраста. Только Р.С. Cron с соавт. [29] именно под этим термином описывает легочные симптомы, возникшие у пациента с ЮРА и расцененные как индуцированные МТХ. Они купировались после отмены препарата и назначения преднизолона. По заявлению автора этот случай является единственным клиническим наблюдением развития пневмонита среди 272 пациентов, лечившихся МТХ при различных ревматических заболеваниях в детском госпитале медицинского центра в Сиэтле. М. Scarazatti с соавт. [73] в своем сообщении указывают, что среди 70 пациентов с ЮХА, получавших МТХ в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/нед парентерально в/м, у одного через 6 мес от начала терапии было отмечено развитие прогрессирующей одышки и кашля в сочетании с острым диффузным интерстициальным фиброзом. Судя по симптоматике, в данном случае может обсуждаться диагноз возможного пневмонита.

Данные, полученные в исследованиях [38, 59, 75] по изучению влияния проводимой терапии МТХ и активности и/или субтипа заболевания на легочные функциональные тесты, показали, что на снижение функциональной способности легких оказывает влияние активность заболевания. В то же время, в отличие от взрослых, подобные изменения наблюдаются крайне редко, и терапия МТХ является безопасной в плане воздействия на органы дыхания ребенка.

Проявлением реакций, связанных с накоплением полиглутаминированных метаболитов, служит транзиторное увеличение уровня трансаминаз. Потенциально оно является грозным, однако частота ожидания возможности развития фиброза и цирроза печени во много раз превышает истинные показатели. По мнению отдельных российских ученых [9] именно гепатотоксическое влияние МТХ ограничивает применение его у детей. Однако по результатам основных исследований терапия МТХ сопровождается переходными повышениями уровней печеночных ферментов АЛТ, АСТ у 3,4-43,4% пациентов с ЮРА (таблица 2). Данные, полученные рядом авторов при оценке гистологических исследований биоптатов печени, позволяют судить о более мягком воздействии длительной терапии МТХ на ткань печени. L.D.Graham с соавт. [38] провели биопсию 12 пациентам с ЮРА, получившим среднюю суммарную

дозу МТХ в 2980 мг, и не обнаружили признаков цирроза и фиброза при гистологическом исследовании. P.J. Haskhes с соавт. [41, 42] классифицировали гистологические препараты 33 образцов биопсий печени 25 больных ЮРА в соответствии со шкалой Roenigk. Только у 2-х пациентов (6%) уровень изменений соответствовал III-A (слабый портальный фиброз с или без фиброза септальных перегородок). По мнению С.А.Wallace [81] при мониторинге побочных явлений терапии МТХ у детей следует руководствоваться рекомендациями ACR [49]. Кроме того, подростки, получающие МТХ, должны быть предупреждены о запрете на применение алкоголя, т.к. это сопряжено с увеличением вероятности прогрессирования поражения печени.

Заслуживает внимания вопрос о профилактике побочных явлений с использованием фолиевой кислоты. Следует отметить, что, возможно, более низкая частота побочных явлений терапии МТХ у детей связана с особенностями диеты детского возраста, т.к. в нее часто входят злаковые завтраки, обогащенные фолиевой кислотой, дети также чаще принимают поливитамины, содержащие в своем составе фолиевую кислоту. Исследования по данной проблеме в педиатрической практике малочисленны. По заключению P.G. Nunt с соавт. [44] и A.Ravelli с соавт. [64] введение в медикаментозный комплекс фолиевой кислоты в дозе 2,5-7,5 мг/нед, приводит к снижению частоты побочных эффектов МТХ и не влияет на его эффективность.

Несомненную важность представляют собой описания редких для детей осложнений терапии МТХ. С 1991 г в литературе стали появляться сообщения о потенциальной канцерогенности МТХ. К сегодняшнему дню имеется ряд клинических описаний развития опухолей (преимущественно лимфом) у пациентов с РА, длительно лечившихся МТХ. Вопрос о возможной индукции МТХ онкогенеза сложен и труднодоказуем, т.к. известно, что в целом частота развития онкологических заболеваний при РА выше, чем в популяции. Тем более казуистическими являются примеры развития данной патологии в детском возрасте. S.Paden с соавт. [58] анализируют факт развития у 6-летней девочки с системной формой ЮРА генерализованной лимфаденопатии, включая вовлечение медиастинальных и внутрибрюшных лимфоузлов, с гистологическим выявлением клеток неходжкинской лимфомы как возможное осложнение 16-месячной иммуносупрессивной терапии низкими доза-

ми МТХ. Аналогичное описание представлено J.Krugmann с соавт. [50], наблюдавшими 4-х летнюю больную ЮРА, у которой на фоне терапии МТХ и циклоспорином А через 3 года от начала заболевания также диагностирована неходжкинская лимфома, а при аутопсии выделен вирус Эпштейн-Барра.

Еще одним редким осложнением терапии МТХ в детском возрасте является развитие подкожных узелков (нодулез), причем их формирование не зависит от РФ-позитивности и от эффективности лечения. M. A. Muzaffer [61] наблюдал 2-х пациентов с полиартикулярным серопозитивным вариантом ЮРА, у которых в анамнезе имелись указания на наличие ревматоидных узелков, а через 4 мес от начала терапии низкими дозами МТХ было отмечено увеличение их числа и размеров. Данные симптомы регрессировали у одного пациента после отмены МТХ, а у другого после включения дополнительно в медикаментозный комплекс гидроксихлорокина. F. Falcini [36] описано появление многочисленных узелков с локализацией на волосистой части головы и туловище у 3-х летней девочки, страдающей системным вариантом ЮРА и получавшей в течение 6 мес терапию МТХ.

Исследований с целью определения влияния МТХ на гонадотропную функцию у детей, страдающих ЮА, не проводилось. Считается, что длительная терапия МТХ не вызывает бесплодия и не увеличивает частоту врожденных аномалий у детей, родители которых получали в прошлом МТХ. Однако он является тератогенным препаратом и противопоказан женщинам, которые могут забеременеть. Отрицательное влияние МТХ на сперматогенез также должно учитываться до попыток зачатия [81]. Описаны также единичные наблюдения развития сексуальной дисфункции и гинекомастии на фоне терапии МТХ [15].

В заключение следует сказать, что за время своего существования в ревматологической практике МТХ зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных и мощных препаратов с относительной безопасностью многолетнего использования. Его терапевтические возможности далеко не исчерпаны, а перспективы применения в высоких дозах и в комбинациях с другими лечебными агентами дают надежду на решение непростых вопросов, касающихся лечения тяжелых, резистентных форм ЮА.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В. и др Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ЮРА. Клинич. ревматол., 1994, 1, 3-7.
2. Кузьмина Н.Н., Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты. Научно-практич. ревматол., 2000, 1, 35-41.
3. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П. Комплексная терапия ювенильных спондилоартритов: алгоритм лечебной программы. Междунар. журнал практики, 2000, 4, 7-8.
4. Лашина Н.Ю., Асеева Е.А., Соловьев С.К. Эффективность пульс-терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом при ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2000, 1, 55-60.
5. Лоуэлл Д. Десятилетний опыт применения метотрексата. Прошедшее, настоящее, будущее. Детская ревматол., 1997, 3, 32-36.
6. Максимов А.А. Пульс-терапия метипредом в сочетании с циклофосфаном в плановом, комплексном лечении детей на ранней стадии системного ЮРА. Автореф. к.м.н. М., 1992, 25.
7. Михельс Х. Терапия рефрактерного ювенильного хронического артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 2, 31-36.
8. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000, 128.
9. Пуринь В.И. Диагноз, лечение и прогноз хронических артритов у детей. Автореф. д.м.н. С-Петербург, 1999, 45.
10. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. Серия "Аутоиммунные болезни" № 1, Novartis, 2000, 100.
11. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. Пособие для врачей. М., "МИК", 2001, 40.
12. Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В книге Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М., «Медицина», 1997, 295-304.
13. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита. Междунар. журнал практики, 2000, 4, 9-11.
14. Щербакова М.Ю. Реаферон в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита. Автореф. к.м.н. М., 1992, 25.
15. Aguirre M.A., Velez A, Romero M. et al. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. J. Rheumatol. 2002, 29(8), 1793-1794.
16. 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.
17. Andersen L.S., Hansen E.L., Knudsen J.B. et al. Prospectively measured red cell folate levels in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis: relation to withdrawal and side effects. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(5), 830-837.
  18. Baggott J.E., Morgan S.L., Ha T.S. et al. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem. J.*, 1992, 197-203.
  19. Balis F.M., Mirro J.Jr., Reaman G.H. et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6(12), 1882-1886.
  20. Balis F.M., Savitch J.L., Bleyer W.A. Pharmacokinetics of oral methotrexate in children. *Cancer Res.*, 1983, 43(5), 2342-2345.
  21. Barrera P., Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36(8), 1070-1079.
  22. Bertin P., Carpentier N., Vergne P. et al. Methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory agent combination in rheumatoid arthritis. *Therapie*, 1997, 52(2), 133-137.
  23. Bleyer W.A. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of methotrexate. *Clin. Chem.*, 1985, 6, 1-14.
  24. Brik R. Methotrexate treatment in refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Harefuah.*, 1998, 1, 135 (11), 509-511.
  25. Brion N., Paule B. Non-cancer uses of methotrexate. *Presse Med.*, 1996, 14, 25(39), 1929-1934.
  26. Carol F., Wallace C.A. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41(3), 381-391.
  27. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile rheumatoid arthritis. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed., W.B. Saunders Company, 2001.
  28. Cream J.J., Poole D.S. The effect of methotrexate and hydroxyurea on neutrophil chemotaxis. *Br. J. Dermatol.*, 1980, 102, 557-563.
  29. 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.
  30. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1997, 23(4), 739-755.
  31. Dupuis L.L., Koren G., Silverman E.D. et al. Influence of the bioavailability of oral methotrexate in children. *J. Rheumatol.*, 1995, 22(8), 1570-1573.
  32. Falcini F., Taccetti G., Ermini M. et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(1), 175-178.
  33. Gabriel S., Creagan E., O'Fallon W.M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenous methotrexate. *J. Rheumatol.*, 1990, 17(4), 460-465.
  34. Giannini E.H., Cawkwell G.D. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1995, 42(5), 1099-1125.
  35. Giannini E.H., Cassidy J.T. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? *Drug. Saf.*, 1993, 9(5), 325-339.
  36. Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J. et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1993, 23(1), 34-46.
  37. Gottlieb B.S., Keenan G.F., Lu T. et al. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, 1997, 100(6), 994-997.
  38. Graham L.D., Myones B.L., Rivas-Chacon R.F. et al. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1992, 120(3), 468-473.
  39. Halle F., Prieur A.M. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, 297-302.
  40. Harel L., Wagner-Weiner L., Posnanski A.K. et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36(10), 1370-1374.
  41. Hashkes P.J., Balistreri W.F., Bove K.E. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(12), 2226-2234.
  42. Hashkes P.J., Balistreri W.F., Bove K.E. et al. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1999, 134(1), 47-52.
  43. Huang J.L. Methotrexate in the treatment of children with chronic arthritis - long-term observations of efficacy and safety. *Br. J. Clin. Pract.*, 1996, 50(6), 311-314.
  44. Hunt P.G., Rose C.D., Mc Ilvain-Simpson G. et al. The effects of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(11), 2230-2232.
  45. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, 2002, 109(1), 109-115.
  46. Job-Deslandre, Chkirate B. Treatment of refractory juvenile systemic arthritis (JSA) with cyclosporin A and methotrexate: an open study et 5 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59(9), 744.
  47. Kiss M.N.B., Silva C.A.A., Miranda L. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. 4th European conference on pediatric rheumatology, 1996, 74.
  48. Kozlovski G., De Vito J.M., Kisicki J.C. et al. The effect of food on the absorption of methotrexate sodium tablets in healthy volunteers. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 761-764.
  49. Kremer J.M., Alarcon G.S., Lightfoot R.W. Jr. et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(3), 316-328.
  50. Krugmann J., Sailer-Hock M., Muller T. et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma and legionella pneumophila infection complicating treatment of juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate and cyclosporine A. *Hum. Pathol.*, 2000, 31(2), 253-255.
  51. Lin Y.H., Tsai M.J., Wang L.H. et al. Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Formos Med. Assoc.*, 2000, 99(8), 623-629.
  52. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 16, 342(11), 763-769.
  53. Massa M., de Benedetti F., Robbioni P. et al. Association of methotrexate treatment with a decrease of double negative (CD4-CD8-) end gamma/delta T cell levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1993, 20 (11), 1944-1948.
  54. Mier R., Lovell D., Bowyer S. et al. Medication choices in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 1996, 2, 262-267.
  55. Muzaffer M.A., Scheider R., Cameron B.J. et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1996, 128(5), 698-700.
  56. Neshet G., Osborn T.G., Moore T.L. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisone on lymphocyte polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1997, 15(4), 343-347.
  57. Olsen N.J., Callahan L.F., Pincus T. Immunologic studies of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthr. Rheum.*, 1987, 30, 4811-4818.
  58. Padeh S., Sharon N., Schiby G. et al. Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(10), 2035-2037.
  59. Pelucchi A., Lomater C., Gerloni V. et al. Lung function

- and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with juvenile chronic arthritis: effect of disease activity and low dose methotrexate therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1994, 12(6), 675-679.
60. Rackham O.J., Sills J.A., Davidson J.E. Immunoglobulin levels in methotrexate treated paediatric rheumatology patients. *Arch. Dis. Child.*, 2002, 87(2), 147-148.
  61. Ranaviene V., Garhauskiene A., Jakutoviche M. Methotrexate combined with sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. 4th European conference on pediatric rheumatology. 1996, 76.
  62. Ravelli A., Di Fuccia G., Molinaro M. et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1993, 20(9), 1573-1577.
  63. Ravelli A., Gerloni V., Corona F. et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. *Cl. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16(2), 181-183.
  64. Ravelli A., Migliavacca D., Viola S. et al. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1999, 17(5), 625-627.
  65. Ravelli A., Ramenghi B., Di Fuccia G. et al. Factors associated with response to methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.*, 1994, 83(4), 428-432.
  66. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr.*, 1999, 135(3), 316-320.
  67. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B. et al. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22(8), 1574-1576.
  68. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B. et al. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J. Pediatr.*, 1998, 133(2), 262-265.
  69. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1995, 13(1), 113-118.
  70. Rose C.D., Fawcett P.T., Gibney K. et al. Serial measurements of soluble interleukin-2 receptor levels (sIL2-R) in children with juvenile rheumatoid arthritis treated with oral methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53(7), 471-474.
  71. Rose C.D., Singsen B.H., Eichenfield A.H. et al. Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1991, 118(6), 992-993.
  72. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. *Ann. Rheum. Dis. Annal European Congress of Rheumatology EULAR. Stockholm*, 2002, 61 suppl 1, 60.
  73. Scarazatti M., Corona F., Mazarese M. Safety of intramuscular low-dose MTX in JCA: a long-term prospective study. 4th European conference on pediatric rheumatology. 1996, 76.
  74. Schmeling H., Mathony K., John V. et al. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60(4), 410-412.
  75. Schmeling H., Stephan V., Burdach S. et al. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z. Rheumatol.*, 2002, 61(2), 168-172.
  76. al-Sewairy W., al-Mazyed A., al-Dalaan et al. Methotrexate therapy in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis in Saudi Arabia: a retrospective analysis. *Clin. Rheumatol.*, 1998, 17(1), 52-57.
  77. Shiroky J., Allegra C., Inghirami G. et al. High dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1988, 15(2), 251-255.
  78. Speckmaier M., Findeisen J., Woo P. et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1989, 7(6), 647-650.
  79. Teresi M.E., Crom W.R., Choi K.E. et al. Methotrexate bioavailability after oral and intramuscular administration in children. *J. Pediatr.*, 1987, 110(5), 788-792.
  80. Truckenbrodt H., Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, 801-807.
  81. Wallace C.A. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41(3), 381-391.
  82. Wallace C.A., Bleyer W.A., Sherry D.D. et al. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32(6), 677-681.
  83. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1992, 19(10), 1604.
  84. Wallace C.A., Sherry D.D. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(10), 1854-1855.
  85. Wallace C.A., Sherry D.D., Mellins E.D. et al. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment. *J. Rheumatol.*, 1993, 20(1), 118-122.
  86. Wallace C.A., Smith A.L., Sherry D.D. Pilot investigation of naproxen/ methotrexate interaction in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1993, 20(10), 1764-1768.
  87. 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.