

Н. В. Строгая

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА НА СОСТОЯНИЕ МИЕЛОПОЭЗА И ТРОМБОЦИТОПОЭЗА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Метотрексат является базисным препаратом в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Влияние метотрексата на систему кроветворения проявляется в виде ее угнетения, способствуя развитию апластической анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении.

Цель исследования состояла в изучении влияния метотрексата на состояние лейкоцитарного и мегакариоцитарного пула клеток у пациентов с ЮИА.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г.Минска. Исследование состояния гемопоэза было проведено у 82 детей с ЮИА, получавших только метотрексат. Группу сравнения составило 40 пациентов, которым был выставлен диагноз ЮИА, при этом общий анализ крови им был выполнен до начала терапии метотрексатом.

Результаты. Статистически значимые различия были выявлены как в мегакариоцитарном, так и в лейкоцитарном рядах. На фоне увеличения количества тромбоцитов до начала базисной терапии, отмечалось снижение среднего объема тромбоцитов ($p < 0,01$) и, соответственно, распределение тромбоцитов по объему ($p < 0,001$).

Изменения со стороны количества лейкоцитов (WBC) проявлялись в постепенном снижении количества лейкоцитов на фоне длительного приема метотрексата ($p < 0,001$).

Была выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь между длительностью приема метотрексата и абсолютным числом палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и количеством моноцитов.

Заключение. Применение метотрексата у пациентов с ЮИА способствует достоверному снижению содержания тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, что обусловлено купированием воспалительного процесса. Длительность приема метотрексата не оказывала влияние на содержание лимфоцитов, базофилов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, тромбоциты, лейкоциты.

N. V. Strohaya

THE EFFECT OF METHOTREXATE ON THE STATE OF MYELOPOIESIS AND THROMBOCYTOPOIESIS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC ARTHRITIS

Methotrexate is the mainstay drug in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The effect of methotrexate on the hematopoietic system manifests itself in the form of its inhibition, contributing to the development of aplastic anemia, leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia.

The purpose of the study was to study the effect of methotrexate on the state of the leukocyte and megakaryocyte pool of cells in patients with JIA.

Material and methods. The study was carried out on the basis of the 2nd City Children's Clinical Hospital in Minsk. A study of the state of hematopoiesis was carried out in 82 children with JIA who received only methotrexate. The comparison group consisted of 40 patients who were diagnosed with JIA and had a complete blood count performed before starting methotrexate therapy.

Results. Statistically significant differences were identified in both the megakaryocyte and leukocyte series. Against the background of an increase in the number of platelets before the start of basic therapy, there was a decrease in the average volume of platelets ($p < 0.01$) and, accordingly, the distribution of platelets by volume ($p < 0.001$).

Changes in the white blood cell count (WBC) were manifested in a gradual decrease in the number of leukocytes during long-term use of methotrexate ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of methotrexate in patients with JIA contributes to a significant decrease in the content of platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and monocytes, which is due to the relief of the inflammatory process. The duration of methotrexate administration did not affect the content of lymphocytes and basophils.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, leukocytes, platelets.

Метотрексат (далее – МТ) является базисным препаратом в лечении ювенильного идиопатического артрита (далее – ЮИА). При этом влияние МТ на состояние тромбоцитарного и лейкоцитарного звеньев гемопоэза у пациентов с ЮИА остается малоизученным. Непосредственно аутоиммунный воспалительный процесс при ЮИА способствует увеличению количества тромбоцитов, так как имеет место реактивный, вторичный тромбоцитоз [1]. При этом иммунная воспалительная реакция вызывает переход лейкоцитов из пристеночного (запасного) пула в системный кровоток [2]. Механизм действия МТ обусловлен его антимицетическим действием, направленным на ингибирование дигидрофолатредуктазы, что способствует нарушению синтеза, репарации и репликации ДНК в первую очередь в наиболее чувствительных и активно пролиферирующих клетках костного мозга, слизистых оболочек полости рта и кишечника, злокачественных клетках. Влияние на систему кроветворения проявляется в виде ее угнетения, способствуя развитию апластической анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении. Согласно проведенным исследованиям [3], у пациентов с ЮИА наблюдается межиндивидуальная вариабельность concentra-

ций МТ в плазме крови, что проявляется различными изменениями в анализах крови. Так, по результатам двойных слепых исследований с участием пациентов взрослого возраста с ревматоидным артритом, которые принимали МТ перорально в низких дозах, было выявлено, что от 1 до 3 % случаев у пациентов отмечалась лейкопения, от 3 до 10 % тромбоцитопения [4]. Таким образом, исследование побочного влияния на состояние гемопоэза у детей с ЮИА является актуальным и малоизученным, что необходимо учитывать в лечении таких пациентов.

Цель исследования: изучить влияние МТ на состояние лейкоцитарного и мегакариоцитарного пула клеток у пациентов с ЮИА.

Материал и методы

Было обследовано 125 пациентов, которые находились на стационарном обследовании и лечении в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с ЮИА и получали МТ. Из исследования было исключено 43 пациента, которые принимали комбинированную терапию с МТ (МТ + глюкокортикостероиды; МТ + генно-инженерный биологический препарат). Таким образом исследование состояния гемопоэза было проведено у 82 детей с ЮИА,

получавших только МТ. Средний возраст детей составил $10,1 \pm 0,4$ лет. Средняя длительность заболевания была $4,7 \pm 0,4$ лет. Группу сравнения составило 40 пациентов, которым был выставлен диагноз ЮИА, при этом общий анализ крови им был выполнен до начала терапии МТ. Данные группы были однородны по возрасту.

Исследование состояния тромбоцитарного звена и клеток лейкоцитарного ряда был выполнен на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-800i» (Япония). Среди показателей тромбоцитов автоматически определялись следующие показатели: PLT – количество тромбоцитов в периферической крови ($\cdot 10^9/\text{л}$), MPV – средний объем тромбоцитов (в фл – фемтолитры), PDW – распределение тромбоцитов по объему (в фл), PCT – показатель тромбокриты (в %) и PLCR – количество гигантских (более 12 мкм в диаметре) тромбоцитов (в %). Клетки гранулоцитарного ряда исследовались по количеству лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$) и абсолютным количествам палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (NEUT *ben*, $10^9/\text{л}$; NEUT, $10^9/\text{л}$), лимфоцитов (LYMPH, $10^9/\text{л}$), моноцитов (MONO, $10^9/\text{л}$), эозинофилов (EOSIN, $10^9/\text{л}$) и базофилов (BASO, $10^9/\text{л}$).

В зависимости от длительности приема МТ пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты с длительностью приема МТ $5,7 \pm 1,0$ месяцев (19 детей), 2-ю группу составило 35 пациентов с длительностью $3,3 \pm 0,3$ лет ($40,1 \pm 3,4$ месяцев). 3-я группа представлена 28 пациентами, принимавшими МТ $11,2 \pm 0,5$ лет ($133,9 \pm 5,7$ месяцев). Средняя длительность приема МТ для пациентов трех исследуемых групп составила $5,6 \pm 0,5$ лет ($67,7 \pm 6,1$ месяцев).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критериям Колмогорова–

Смирнова и Лиллиефорса и теста Шапиро–Уилка, показала их отличное от нормального распределения, в связи, с чем применялись методы непараметрической статистики сравнения двух независимых групп (U-критерий Манна–Уитни), сравнения нескольких независимых групп (H-критерий Краскелла–Уоллиса) и корреляционного анализа по Спирмену (*r*). Результаты представлены в виде медианы и межквантильным размахом в формате Me (Q25 %; Q75 %). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании различий между группой сравнения (не получавших МТ) и группой пациентов, получающих базисную терапию МТ, были выявлены статистически значимые различия как в мегакариоцитарном, так и в лейкоцитарном рядах (таблица 1).

Общий анализ крови в группе сравнения пациентов (не получавших Метотрексат до начала базисной терапии) характеризовался более высоким содержанием тромбоцитов, лейкоцитов. Статистически значимые различия также были выявлены и в лейкоцитарной формуле: пациенты до начала базисной терапии имели более высокие значения нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. На фоне увеличения количества тромбоцитов до начала базисной терапии, отмечалось снижение среднего объема тромбоцитов ($p < 0,01$) и, соответственно, распределения тромбоцитов по объему ($p < 0,001$). Такие изменения можно объяснить тем, что повышение количества тромбоцитов и клеток гранулоцитарного ряда было обусловлено воспалительным иммунным процессом, что с течением времени на фоне приема базисной терапии было статистически достоверно купировано.

В таблицах 2 и 3 представлена динамика некоторых показателей общего анализа

Таблица 1. Изменения показателей общего анализа крови у детей исследуемых групп до и после приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группа сравнения (до приема МТ) (n = 40)	Группа, получавшая МТ (n = 82)	Достоверность различий (U; p)
PLT, 10 ⁹ /л	333,5 (288,5;428,0)	287,0 (248,0; 341,0)	938,0; <0,001
PDW, фл	8,9 (8,2; 9,65)	10,5 (9,4; 11,6)	731,0; <0,001 ¹
MPV, фл	9,2 (8,65; 9,9)	9,8 (9,3; 10,3)	994,5; <0,01 ¹
PLCR, %	17,0 (12,75; 22,1)	22,1 (18,6; 26,2)	930,0; <0,01 ¹
PCT, %	0,33 (0,28; 0,39)	0,28 (0,24; 0,33)	914,5; <0,01 ¹
WBC, 10 ⁹ /л	7,87 (6,61; 9,87)	6,83 (5,52; 8,49)	1091,0; <0,01 ¹
NEUT ban., 10 ⁹ /л	0,12 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,12)	1037,5; <0,01 ¹
NEUT segm., 10 ⁹ /л	3,62 (2,89; 4,82)	2,83 (2,1; 4,25)	1097,5; <0,01 ¹
LYMPGH, 10 ⁹ /л	3,11 (2,45; 4,65)	2,69 (2,25; 3,36)	1238,5; 0,03 ¹
MONO, 10 ⁹ /л	0,65 (0,49; 0,84)	0,55 (0,43; 0,67)	1227,5; 0,02 ¹
EOSIN, 10 ⁹ /л	0,25 (0,15; 0,33)	0,16 (0,11; 0,28)	1314,5; 0,09
BASO, 10 ⁹ /л	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0; 1,0

Примечание. Здесь и далее – статистическая достоверность различий при p < 0,05.

Таблица 2. Изменения показателей тромбоцитарного ряда в зависимости от длительности приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	До 1 года (n = 19)	1-5 лет (n = 35)	Свыше 5 лет (n = 28)	Влияние показателя (H; p)	Достоверность различий (U; p)
PLT, 10 ⁹ /л	293,0 (262,0; 359,0)	298,0 (253,0; 349,0)	269,5 (226,5; 314,0)	4,26; 0,1	U ₁₋₂ = 331,5; p ₁₋₂ = 0,9 U ₁₋₃ = 190,5; p ₁₋₃ = 0,1 U ₂₋₃ = 354,5; p ₂₋₃ = 0,06
PDW, фл	9,0 (8,3; 10,6)	10,6 (9,7; 11,6)	11,2 (10,1; 11,9)	9,96; <0,01 ¹	U ₁₋₂ = 197,5; p ₁₋₂ = 0,01 ¹ U ₁₋₃ = 125,0; p ₁₋₃ < 0,01 ¹ U ₂₋₃ = 390,5; p ₂₋₃ = 0,2
MPV, фл	9,3 (8,4; 9,8)	9,9 (9,4; 10,3)	10,0 (9,5; 10,3)	8,3; 0,02 ¹	U ₁₋₂ = 196,5; p ₁₋₂ = 0,01 ¹ U ₁₋₃ = 138,0; p ₁₋₃ < 0,01 ¹ U ₂₋₃ = 439,0; p ₂₋₃ = 0,6
PLCR, %	19,2 (11,9; 22,5)	23,5 (19,2; 26,2)	25,4 (19,9; 28,1)	8,4; 0,01 ¹	U ₁₋₂ = 200,5; p ₁₋₂ = 0,02 ¹ U ₁₋₃ = 137,0; p ₁₋₃ < 0,01 ¹ U ₂₋₃ = 414,0; p ₂₋₃ = 0,4
PCT, %	0,27 (0,23; 0,35)	0,29 (0,26; 0,33)	0,28 (0,24; 0,32)	2,4; 0,3	U ₁₋₂ = 281,5; p ₁₋₂ = 0,4 U ₁₋₃ = 247,5; p ₁₋₃ = 0,8 U ₂₋₃ = 366,0; p ₂₋₃ = 0,1

Таблица 3. Изменения показателей лейкоцитарного ряда в зависимости от длительности приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	До 1 года (n = 19)	1-5 лет (n = 35)	Свыше 5 лет (n = 28)	Влияние показателя (H; p)	Достоверность различий (U; p)
WBC, *10 ⁹ /л	8,9 (7,59; 10,18)	6,88 (6,05; 8,49)	5,68 (4,89; 6,88)	24,3; <0,001 ¹	U ₁₋₂ = 185,0; p ₁₋₂ < 0,01 ¹ U ₁₋₃ = 56,5; p ₁₋₃ < 0,001 ¹ U ₂₋₃ = 260,0; p ₂₋₃ < 0,01 ¹
NEUT ban., 10 ⁹ /л	0,1 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,11)	0,06 (0,05; 0,09)	12,7; <0,01 ¹	U ₁₋₂ = 213,0; p ₁₋₂ = 0,03 ¹ U ₁₋₃ = 117,5; p ₁₋₃ = 0,001 ¹ U ₂₋₃ = 334,0; p ₂₋₃ = 0,03 ¹
NEUT segm., 10 ⁹ /л	3,55 (2,78; 5,62)	2,9 (2,29; 4,25)	2,11 (1,92; 2,84)	12,9; < 0,01 ¹	U ₁₋₂ = 229,5; p ₁₋₂ = 0,06 U ₁₋₃ = 112,5; p ₁₋₃ < 0,001 ¹ U ₂₋₃ = 319,0; p ₂₋₃ = 0,02 ¹
LYMPH, 10 ⁹ /л	2,7 (2,21; 4,33)	3,04 (2,42; 3,48)	2,50 (2,07; 2,75)	4,6; 0,09	U ₁₋₂ = 305,5; p ₁₋₂ = 0,6 U ₁₋₃ = 214,0; p ₁₋₃ = 0,3 U ₂₋₃ = 330,5; p ₂₋₃ = 0,03 ¹
MONO, 10 ⁹ /л	0,77 (0,49; 0,92)	0,58 (0,5; 0,67)	0,47 (0,39; 0,56)	15,9; <0,001 ¹	U ₁₋₂ = 236,0; p ₁₋₂ = 0,08 U ₁₋₃ = 108,0; p ₁₋₃ < 0,001 ¹ U ₂₋₃ = 267,0; p ₂₋₃ < 0,01 ¹
EOSIN, 10 ⁹ /л	0,26 (0,12; 0,45)	0,19 (0,13; 0,28)	0,12 (0,09; 0,16)	6,9; 0,03 ¹	U ₁₋₂ = 267,5; p ₁₋₂ = 0,3 U ₁₋₃ = 162,0; p ₁₋₃ = 0,02 ¹ U ₂₋₃ = 329,5; p ₂₋₃ = 0,04 ¹
BASO, 10 ⁹ /л	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,8; 0,4	U ₁₋₂ = 290,5; p ₁₋₂ = 0,5 U ₁₋₃ = 253,5; p ₁₋₃ = 0,8 U ₂₋₃ = 449,5; p ₂₋₃ = 0,6

крови у детей с ЮИА по сравнению с длительностью приема МТ.

По результатам исследования установлено влияние длительности приема метотрексата на показатели, характеризующие размеры и объем тромбоцитов. При этом

отсутствует влияние на изменение количества тромбоцитов. Только у 1 пациента была отмечена тромбоцитопения и у 3-х пациентов выявлен тромбоцитоз, который носил вторичный, реактивный характер. Изменение объема тромбоцитов (MPV)

также зависело от длительности приема МТ ($p = 0,02$). Уменьшение объема тромбоцитов было выявлено у 19,5 % ($n = 16$) пациентов, в то время как увеличение объема отмечено только у 2,4 % ($n = 2$) пациентов. На первом году лечения уменьшение объема выявлялось чаще 52,6 % ($p < 0,01$). Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) (гетерогенность популяции тромбоцитов по размеру) также имела зависимость от длительности приема МТ и характеризовалась увеличением длины с увеличением длительности приема МТ ($p < 0,01$). Косвенно увеличение данного показателя свидетельствует о высокой степени агрегации тромбоцитов. Отмечено снижение PDW в 69,2 % случаев на первом году и в 30,8 % при приеме до 5 лет ($p = 0,01$). Увеличение количества тромбоцитов размером более 12 мкм (гигантских) (показатель PLCR) было выявлено лишь у 2-х пациентов. Статистически значимого влияния на тромбоциты длительности приема МТ выявлено не было. Таким образом, с увеличением длительности приема МТ у пациентов с ЮИА происходило увеличение объема и размеров тромбоцитов, что было обусловлено купированием воспалительного процесса, без достоверного увеличения количества тромбоцитов.

Также статистически значимые влияния оказывала длительность приема МТ как на количество лейкоцитов, так и на гранулоцитарный и агранулоцитарный ряды клеток крови (таблица 3).

Изменения со стороны количества лейкоцитов (WBC) проявлялись в постепенном снижении количества лейкоцитов на фоне длительного приема МТ ($p < 0,001$). При этом лейкопения была выявлена у 7,3 % пациентов, из них у 5 пациентов при приеме препарата более 5 лет. Лейкоцитоз был выявлен у 14,6 % пациентов 1-й группы, среди 3,7 % детей из 2-й группы и не обнаружен у пациентов из 3-й группы,

что свидетельствует о том, что МТ оказывал эффективность в купировании и лечении воспалительного процесса при ЮИА. Изменения показателей нейтрофильного ряда клеток характеризовались статистически значимыми различиями во всех трех исследуемых группах: уменьшение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов было отмечено во всех группах и зависело от длительности приема МТ ($p < 0,01$). В отличие от палочкоядерных, абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов имело значимое снижение к 5 году исследования ($p < 0,01$). Изменения абсолютного числа эозинофилов также зависели от длительности приема МТ и характеризовались значимым снижением ($p = 0,03$). На количество базофилов длительность лечения МТ влияния не оказывала. Длительность приема МТ по-разному оказывала влияние на агранулоцитарный ряд клеток крови. С одной стороны, с увеличением длительности времени приема МТ уменьшалось абсолютное число моноцитов ($p < 0,001$), а с другой стороны, отсутствовало изменение количества лимфоцитов ($p = 0,09$). Лимфоцитоз выявлен у 15,9 % пациентов: у 5 пациентов из 1-й группы, у 6 – 2-й группы и среди 2 детей из 3-й группы исследования. Лимфопения отмечена у 3 пациентов. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что МТ оказывал влияние на лейкоцитарное звено, влияя как на гранулоциты (в большей степени на нейтрофильный ряд), так и на агранулоциты (преимущественно на моноцитарный ряд). Данное влияние заключалось в постепенном снижении абсолютного количества нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и общего количества лейкоцитов.

Проведенный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 4, выявил слабую положительную статистически значимую корреляционную связь между длительностью приема МТ

Таблица 4. Результаты корреляционных связей между длительностью приема МТ и некоторыми показателями общего анализа крови (R; p)

Показатели	Значение (R; p)
PLT, 10 ⁹ /л	-0,16; 0,2
PDW, фл	0,32; <0,01 ¹
MPV, фл	0,25; 0,02 ¹
PLCR, %	0,27; 0,02 ¹
PCT, %	-0,03; 0,8
WBC, 10 ⁹ /л	-0,54; <0,001 ¹
NEUT ban., 10 ⁹ /л	-0,38; <0,001 ¹
NEUT segm., 10 ⁹ /л	-0,36; <0,001 ¹
LYMPH, 10 ⁹ /л	-0,25; 0,03 ¹
MONO, 10 ⁹ /л	-0,46; <0,001 ¹
EOSIN, 10 ⁹ /л	-0,23; 0,03 ¹
BASO, 10 ⁹ /л	0,03; 0,8

и средним объемом тромбоцитов (MPV), количеством гигантских тромбоцитов (PLCR), средней силы положительную корреляционную связь с шириной распределения тромбоцитов по объему (PDW).

Слабая отрицательная корреляционная связь выявлена между абсолютным количеством лимфоцитов, эозинофилов и длительностью лечения МТ. Средней силы отрицательная корреляционная связь имела между длительностью приема МТ и абсолютным числом палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и количеством моноцитов.

Применение МТ у пациентов с ЮИА способствует достоверному снижению содержания тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, что обусловлено купированием воспалительного процесса.

Увеличение длительности применения МТ способствует морфологическим изменениям тромбоцитов: увеличению размера и объема.

Длительность приема МТ не оказывала влияние на содержание лимфоцитов, базофилов.

Установлена достоверная умеренная корреляционная связь между приемом МТ и количеством лейкоцитов, моноцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, шириной тромбоцитов.

Литература

1. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов (лекция для практикующих врачей) / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Бурнашева [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 114–123. – doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123.

2. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2 Auflage / [edited by] N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2014. – P. 564.

3. Ferrara, G. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting / G. Ferrara [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 11. – P. 46. – doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.

4. ten Wolde, S., Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis / S. ten Wolde [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 10, № 347. – P. 347–352. – doi: 10.1016/s0140-6736(96)90535-8.

References

1. *Differential diagnosis of thrombocytosis (lecture for practitioners)* / Yu. V. Shatokhin, I. V. Snezhko, E. V. Burnasheva [et al.] // *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 114–123. – doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123.

2. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2 Auflage / [edited by] N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2014. – P. 564.

3. Ferrara, G. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting / G. Ferrara [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 11. – P. 46. – doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.

4. ten Wolde, S., Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis / S. ten Wolde [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 10, № 347. – P. 347–352. – doi: 10.1016/s0140-6736(96)90535-8.

Поступила 01.12.2023 г.