

Адаптация и валидация шкалы непереносимости метотрексата MISS у детей с ювенильным идиопатическим артритом: одномоментное поперечное исследование

С.С. Жуков^{1,2}, В.А. Малиевский¹, А.С. Леонова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

Обоснование. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание в детском возрасте. Терапией первой линии является назначение метотрексата, однако он способен вызывать нежелательные эффекты при приеме, что диктует необходимость применения диагностических методик, позволяющих в ранние сроки выявлять непереносимость метотрексата. Одной из диагностических методик является опросник MISS.

Цель. Валидация и адаптация опросника MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score) в клиническую работу. **Пациенты и методы.** В дизайн одномоментного поперечного исследования, которое проводилось с января по май 2022 г., были включены 100 пациентов (32 мальчика и 68 девочек) с несистемным вариантом ЮИА в возрасте до 17 лет включительно, которым был назначен метотрексат. Была проведена валидация опросника MISS с оценкой возможных нежелательных явлений на фоне терапии метотрексатом. Проведена языковая и культурная адаптация опросника MISS. С целью определения достоверности опросника выполнена оценка α -коэффициента Кронбаха.

Результаты. Значения α -коэффициента Кронбаха показали статистическую значимость опросника, непереносимость метотрексата выявлена более чем у 1/4 пациентов, наиболее частой жалобой оказалась метотрексат-ассоциированная тошнота.

Заключение. Несмотря на высокую эффективность метотрексата в клинической практике, обнаруживается низкий комплаенс ввиду развития нежелательных реакций при приеме этого препарата. Необходима дальнейшая интеграция русскоязычной версии опросника для раннего выявления нежелательных реакций при приеме метотрексата, что способствует своевременному переключению на адекватную терапию.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, опросник MISS, непереносимость препарата

Для цитирования: Жуков С.С., Малиевский В.А., Леонова А.С. Адаптация и валидация шкалы непереносимости метотрексата MISS у детей с ювенильным идиопатическим артритом: одномоментное поперечное исследование. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 25–30. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-25-30

Customization and validation of the Methotrexate Intolerance Severity Score in children with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study

S.S. Zhukov^{1,2}, V.A. Malievskiy¹, A.S. Leonova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in children. First-line therapy for JIA includes methotrexate (MTX); however, it can cause adverse events, which necessitates early diagnosis of MTX intolerance. The Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) is one of diagnostic instruments that can be used for this purpose.

Objective. To validate, customize, and implement the MISS questionnaire into clinical practice.

Patients and methods. This cross-sectional study was conducted between January and May 2022 and included 100 JIA patients (32 boys and 68 girls) aged ≤ 17 years receiving MTX. We validated the MISS questionnaire to evaluate possible adverse events associated with MTX. We performed linguistic and cultural customization of the MISS questionnaire. To assess the reliability of the questionnaire, we calculated the Cronbach's alpha coefficient.

Results. Cronbach's alpha coefficient showed that MISS is a reliable tool to detect MTX intolerance. We found that more than a quarter of patients had MTX intolerance with nausea being the most common complaint among the participants.

Для корреспонденции:

Жуков Семён Сергеевич, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, врач-ревматолог кардиоревматологического отделения Республиканской детской клинической больницы

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 229-0812

E-mail: zhuksema@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8108-0775

Статья поступила 30.06.2022 г., принята к печати 28.12.2022 г.

For correspondence:

Semyon S. Zhukov, assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; rheumatologist, cardio-rheumatology department, Republican Children's Clinical Hospital

Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 229-0812

E-mail: zhuksema@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8108-0775

The article was received 30.06.2022, accepted for publication 28.12.2022

Conclusion. Despite high MTX efficacy in clinical practice, patients often demonstrated poor treatment adherence due to MTX-related adverse events. It is important to continue the implementation of the Russian version of MISS to ensure early detection of adverse events and timely initiation of adequate treatment.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, Methotrexate Intolerance Severity Score, drug intolerance

For citation: Zhukov S.S., Malievskiy V.A., Leonova A.S. Customization and validation of the Methotrexate Intolerance Severity Score in children with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(6): 25–30. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-25-30

Обоснование

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание неопределенной этиологии, которое начинается у детей в возрасте до 16 лет, с длительностью более 6 нед. [1–3]. Международными и отечественными протоколами ведения детей с данной патологией предусмотрено раннее назначение базисных противоревматических препаратов, из которых чаще используется метотрексат [4–6]. Метотрексат – антиметаболит фолиевой кислоты (витамин B9), обладающий цитостатическими и иммуносупрессивными свойствами [7]. Он широко применяется для лечения ЮИА в качестве стартового болезнь-модифицирующего препарата с доказанной эффективностью, что подтверждается работами отечественных и зарубежных авторов [8–10]. В то же время возможности длительной терапии метотрексатом ограничены рядом нежелательных реакций, риск возникновения которых нарастает пропорционально длительности приема препарата [11, 12]. Наиболее характерной для метотрексата нежелательной реакцией является метотрексат-индуцированная тошнота (частота встречаемости 78,3–83,4%, в среднем 80,8%) [13–17]. В качестве метода оценки непереносимости метотрексата группой нидерландских ученых был разработан опросник MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score), который продемонстрировал высокую эффективность в клинической практике [18].

При анкетировании 297 больных ЮИА с помощью опросника MISS непереносимость метотрексата была обнаружена у 150 (50,5%) пациентов. Боли в животе после приема метотрексата отмечали 111 (74,0%) пациентов, перед приемом и при мысли о его приеме – 85 (56,7%). Тошноту после приема метотрексата отметили 126 (84,0%) детей, а перед приемом и при мысли о приеме метотрексата – 116 (77,3%). После приема метотрексата рвота была у 73 (48,7%) пациентов, при мысли и до приема препарата – у 28 (18,7%). Беспокойство при приеме метотрексата отмечали 77,3%, плач был у 46,0%, раздражительность зафиксирована у 105 (70,0%) пациентов. Большая часть детей (77,03%) желали отказаться от приема метотрексата.

Цель исследования – адаптация и валидация русскоязычной версии опросника MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score).

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Текст опросника был переведен и валидирован на кафедрах госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой – доктор ме-

дицинских наук, профессор Малиевский В.А.) и иностранных языков с курсом латинского языка (заведующий кафедрой – кандидат филологических наук, доцент Майорова О.А.).

Было проведено одномоментное поперечное исследование детей с диагнозом ЮИА, находящихся на терапии метотрексатом. В исследование были отобраны дети, находившиеся на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (г. Уфа) с января по май 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- диагноз ЮИА;
- возраст до 17 лет включительно;
- применение метотрексата в качестве базисного препарата;
- длительность приема метотрексата не менее 3 мес.

Критерии исключения:

- прием других лекарственных препаратов, кроме биологических и нестероидных противовоспалительных средств;
- отсутствие каких-либо социальных, экономических, культурных, языковых факторов, которые могли препятствовать участию в исследовании.

Условия проведения

В исследование включались пациенты с ЮИА в возрасте с 3 до 17 лет включительно, находившиеся на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении РДКБ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (г. Уфа) с января по май 2022 г. Включение пациентов в исследование проводилось сплошным методом.

Тестируемые диагностические методы

Опросник MISS содержит 4 раздела: боль в животе, тошнота, рвота и поведенческие нарушения. Каждый из разделов состоит из 3 вопросов, касающихся наличия симптомов после приема и до приема метотрексата и при мысли о приеме метотрексата. Каждый из пунктов оценивается по баллам, которые затем учитываются при общем суммировании, где 0 баллов – нет жалоб, 1 балл – легкие симптомы, 2 балла – умеренные симптомы, 3 балла – сильные симптомы. Непереносимость метотрексата определяется в том случае, если сумма баллов составляет ≥ 6 баллов при обязательном наличии хотя бы 1 балла из раздела поведенческих жалоб.

Методика валидации: процедура валидации опросника MISS включала языковую и культурную адаптацию, которая, согласно международным рекомендациям по валидации опросников, проходила несколько этапов [19].

На первом этапе оригинал опросника был переведен двумя независимыми переводчиками, носителями русского языка, специалистами с высшим лингвистическим образованием.

На втором этапе проводилось обсуждение перевода опросника экспертной комиссией, состоящей из педиатров, ревматологов, а также переводчика, который не участвовал в первом этапе валидации. В процессе обсуждения расхождений в первоначальном переводе была утверждена предварительная версия опросника MISS, с внесением стилистических изменений для улучшения адаптации опросника для понимания вопросов родителями.

На третьем этапе предварительная версия опросника MISS была подвергнута обратному переводу с русского языка на английский. Переводчиками были носители английского языка, которые не привлекались к двум предыдущим этапам валидации.

На четвертом этапе была проведена экспертиза английской и русскоязычной версии опросника MISS. В состав экспертной комиссии входили педиатры, ревматологи, лингвисты. Комиссией было проведено грамматическое и лингвистическое корректирование версий, в результате чего была создана единая тестовая версия опросника MISS.

На пятом этапе было проведено пилотное исследование тестовой версии опросника MISS, а также интервьюирование родителей 100 детей, страдающих ЮИА и принимающих метотрексат. В результате данного исследования было выявлено, что вопросы переведены корректно, трудностей при ответе на них не возникало. Родителям потребовалось не более 3–4 мин для ответа на все вопросы опросника, которые в конечной редакции заняли одну страницу. Так была создана окончательная версия опросника MISS.

Статистические процедуры

Включение пациентов в исследование проводилось сплошным методом: были включены в исследование пациенты, находившиеся на лечении в РДКБ с января по май 2022 г. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). Частота развития нежелательных явлений выражена в абсолютных и относительных значениях. Для проверки внутренней согласованности и надежности показателей шкал опросника проводился расчет коэффициента α -Кронбаха.

Этическая экспертиза

Данное исследование прошло этическую экспертизу и было одобрено Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол №10 от 14 декабря 2021 г.).

Результаты исследования

Участники исследования

Под нашим наблюдением находились 100 детей (32 (32,0%) мальчика и 68 (68,0%) девочек), возраст которых в дебюте заболевания колебался от 3 до 17 лет включительно.

Основные результаты исследования

Наиболее распространенным вариантом ЮИА у обследуемых детей явился полиартрит (58,0%). У 36 (36,0%) детей был установлен персистирующий олигоартрит. У 3 (3,0%) детей выявлен ювенильный артрит с системным началом, распространившийся олигоартрит был диагностирован у 3 (3,0%) детей.

Таблица 1. Шкала тяжести непереносимости метотрексата (MISS)
Table 1. Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS)

Жалобы / Complaints	Отсутствие жалоб / No complaints	Выраженность жалоб / Complaints		
		слабая / mild	умеренная / moderate	серьезная / severe
	0	1	2	3
Боль в животе / Stomach ache				
У моего ребенка болит живот после приема метотрексата / My child has a stomach ache after taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
У моего ребенка болит живот от нескольких часов до одного дня перед приемом метотрексата / My child has a stomach ache several hours to 1 day before taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
У моего ребенка болит живот, когда он думает о метотрексате / My child has a stomach ache when thinking about methotrexate	☐	☐	☐	☐
Тошнота / Nausea				
Моего ребенка тошнит после приема метотрексата / My child is nauseous after taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
У моего ребенка тошнота от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата / My child is nauseous several hours to 1 day before taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Моего ребенка тошнит при мысли о метотрексате / My child is nauseous when thinking about methotrexate	☐	☐	☐	☐
Рвота / Vomiting				
Моего ребенка рвет после приема метотрексата / My child vomits after taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Моего ребенка рвет от нескольких часов до одного дня до приема метотрексата / My child vomits several hours to 1 day before taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Поведенческие жалобы / Behavioral complaints				
Мой ребенок беспокоится во время приема метотрексата / My child is restless when taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Мой ребенок плачет при приеме метотрексата / My child cries when taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Мой ребенок раздражается при приеме метотрексата / My child is irritable when taking methotrexate	☐	☐	☐	☐
Мой ребенок отказывается принимать метотрексат / My child refuses to take methotrexate	☐	☐	☐	☐

Таблица 2. Величина α -коэффициента Кронбаха по шкалам опросника MISS у детей с ЮИА
Table 2. Cronbach's alpha coefficient in children with sJIA according to MISS

Шкалы опросников / Scales of questionnaires	α -коэффициент / α -coefficient
Боль в животе / Stomach ache	0,76
Тошнота / Nausea	0,85
Рвота / Vomiting	0,78
Поведенческие жалобы / Behavioral complaints	0,89

Метотрексат применялся парентерально (подкожно или внутримышечно) или внутрь 1 раз в неделю в дозе от 5 до 15 мг/нед. (в среднем 10 мг или 9,4 мг/м²), 16 (16,0%) детей применяли метотрексат внутрь. Большинство детей получали метотрексат парентерально: 69 (69,0%) – внутримышечно, 15 (15,0%) – подкожно.

Более чем у половины больных (60,0%) наблюдалось ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию (ФК II). У 34 (34,0%) больных функциональные нарушения вызывали нарушение способности к самообслуживанию (ФК III). В посторонней помощи в обслуживании нуждались 5 (5,0%) детей (ФК IV). Функциональные нарушения отсутствовали только у 1 (1,6%) больного.

Результаты: после проведения пятого этапа окончательный вариант опросника выглядел следующим образом (табл. 1).

Надежность опросника оценивалась с помощью вычисления α -коэффициента Кронбаха по каждой предложенной шкале (табл. 2).

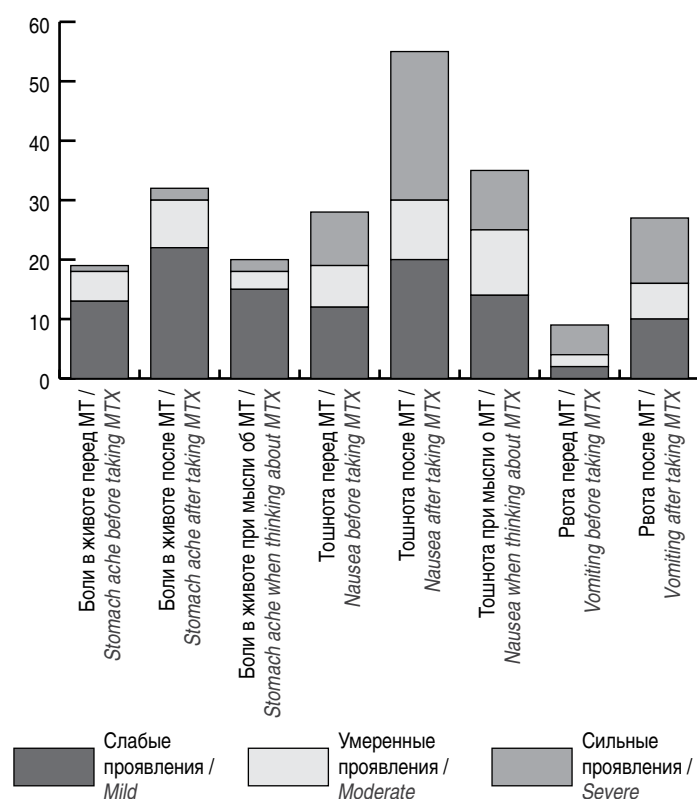


Рисунок. Нежелательные реакции, связанные с приемом метотрексата.

Figure. Adverse events associated with methotrexate.

Все шкалы опросника имеют показатели α -коэффициента $>0,7$, что соответствует оптимальному уровню внутрениго постоянного опросника, принятого для групповых исследований. Кроме того, эти данные сопоставимы с результатами, полученными авторами оригинального опросника [18].

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Более 1/2 больных (55%) отмечали тошноту после приема метотрексата, преимущественно умеренно и сильно выраженную (35/55, 63,6%). Боли в животе после введения метотрексата отмечались почти у 1/3 пациентов (32%). Более чем у 1/2 из них (22/32, 68,7%) боли в животе были слабыми и не вызывали какого-либо дискомфорта. У 8 (25%) из 32 пациентов боли были умеренными и только в 2 (6,2%) случаях – интенсивными. Рвота после введения метотрексата была выявлена у 27 (27%) пациентов; только у трети из них (10/27, 37,0%) рвота была редкой и однократной и существенно не влияла на самочувствие детей.

У 1/3 пациентов (35%) осознание предстоящего введения препарата сопровождалось чувством тошноты различной степени выраженности. На боли в животе при мысли о предстоящем введении метотрексата указали матери 20 (20%) пациентов. У большинства детей (15/20, 75%) боли были неинтенсивными.

Беспокойство во время приема метотрексата было отмечено у 59 (59%) детей. Психозомоциональная реакция в виде плача была у 37 (37%) детей, раздражительность – у 67 (67%). Отказ от приема метотрексата был отмечен у 54 (54%) пациентов.

В целом непереносимость метотрексата, установленная на основании суммы ≥ 6 баллов при наличии поведенческих реакций, была установлена у 30 пациентов. Соответственно, поведенческие нарушения, наличие которых является обязательным условием для констатации непереносимости метотрексата, выявлены у 30 (100%) детей (рисунок).

Обсуждение основного результата исследования

В оригинальной статье Bulatović M. et al. при внедрении опросника в практическую работу непереносимость метотрексата обнаружена у 150 (50,5%) из анкетированных 297 больных ЮИА, в нашем исследовании – у 30 (30%) пациентов, что практически сопоставимо с результатами, полученными авторами опросника. В обоих случаях сопоставимы результаты предъявляемых жалоб на боли в животе после приема метотрексата и при мысли о его приеме – 74,0% (55% в текущем исследовании) и 56,7% (63,6%) соответственно. В нашем исследовании тошноту перед приемом метотрексата отмечали 35% детей, а в оригинальном исследовании – 77,3%, что, скорее всего, связано с меньшей длительностью наблюдения пациентов в нашем исследовании (5 мес.). Частота тошноты после приема метотрексата была сопоставима с оригинальной работой – 70,7%. Частота встречаемости рвоты после приема метотрексата была практически одинакова: 48,7% в оригинальном исследовании, 37,0% – в текущем. Анализируя поведенческие жалобы при приеме метотрексата, можно сделать вывод, что их встречаемость

одинакова, в оригинальном исследовании беспокойство при приеме метотрексата было у 77,3%, плач – у 46,0%, раздражительность – у 105 (70,0%) пациентов. В нашем исследовании беспокойство во время приема метотрексата было отмечено у 59 (59%), психоэмоциональная реакция в виде плача – у 37 (37%), раздражительность – у 67 (67%) пациентов. В обоих исследованиях большая часть детей (77,03% – работа Bulatovic, 54% – работа авторов) желала отказаться от приема метотрексата вследствие развития жалоб, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ограничения исследования

Необходимо обратить внимание на наличие жалоб на боли в животе, тошноту и рвоту перед введением метотрексата (соответственно 22, 28 и 9%), что может быть обусловлено сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительного обследования для уточнения происхождения данных жалоб.

Заключение

Проведена адаптация и валидация опросника MISS в соответствии с общепринятыми требованиями к валидации опросников. Анализ надежности русскоязычной версии опросника на основании расчета α -коэффициента Кронбаха свидетельствует о достаточной надежности и возможности использования в клинической практике.

Наиболее часто у детей отмечалась тошнота как после введения метотрексата, так и при мысли о нем (соответственно 55 и 35%). Боли в животе после введения препарата были выявлены у 32%, а при мысли о нем – у 20% пациентов. В то же время обращает на себя внимание наличие жалоб на боли в живот, тошноту и рвоту перед введением метотрексата (соответственно 22, 28 и 9%), что свидетельствует о необходимости дополнительного анализа полученных результатов, так как данные жалобы могут быть обусловлены сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Непереносимость метотрексата, устанавливаемая по сумме баллов (≥ 6) была выявлена у 30% пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода к оценке переносимости терапии метотрексатом с целью улучшения чувствительности параметров опросника и, соответственно, повышения комплаентности.

Таким образом, адаптированная и валидированная русскоязычная версия опросника MISS (Methotrexate Intolerance Severity Score), предназначенная для оценки непереносимости метотрексата, может быть рекомендована для применения в клинической практике.

Информация о финансировании

В.А.Малиевский заявил о получении грантов за проведение клинических исследований и участие в конференциях в качестве модератора и докладчика от компаний «Pfizer»,

«Sanofi», «Roche», «AbbVie», «ООО Парексель Интернэшнл», «ООО ППД Девелопмент».

Financial support

V.A.Malievskiy received grants for clinical trials and participated in conferences as a moderator and speaker from Pfizer, Sanofi, Roche, AbbVie, Parexel International, and PPD Development.

Конфликт интересов

Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The other authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2.
2. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):717-734. DOI: 10.1002/acr.23870
3. Криулина ТЮ, Алексеева ЕИ, Шилькрот ИЮ, Дворяжковская ТМ, Сурков АГ. Медицинская помощь детям с ювенильным артритом в Российской Федерации и в мире. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):84-103. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-84-103
4. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil [Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis]. An Pediatr (Barc). 2016 Mar;84(3):177.e1-8. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005
5. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Денисова РВ, Исаева КБ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):37-56.
6. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. М: Педиатр, 2013.
7. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-433. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
8. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):819-828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213030
9. Родионовская СР, Никишина ИП. «Эра метотрексата» в детской ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(3):31-39.
10. Алексеева ЕИ, и др. Метотрексат – «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(1):42-49.

11. Каневская ИЗ, Гурская СВ. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2013;7(4):47-53. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2438
12. Цулукия ИТ, Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ. Отмена ингибиторов фактора некроза опухоли-α при достижении лекарственной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):48-58. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-48-58
13. Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2005 Sep;32(9):1832-6.
14. Раупов РК, Сорокина ЛС, Аврусин ИС, Костик ММ. Отмена метотрексата у пациентов с суставными формами ювенильного идиопатического артрита, получающих терапию первым генно-инженерным биологическим препаратом: анализ причин. Лечение и профилактика. 2019;9(1):25-31.
15. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Исаева КБ, Слепцова ТВ, Денисова РВ, Солошенко МА, и др. Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(3):199-207. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1889
16. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейтропении в практике детского ревматолога. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018;97(3):141-148. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-141-148
17. Жолобова ЕС, Николаева МН, Чебышева СН, Мелешкина АВ, Лоскутова ОЮ, Галстян ЛА, и др. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):98-102. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-98-102
18. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaarik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):2007-13. DOI: 10.1002/art.30367
19. Fayers PM, Machin D. Quality of life: assessment, analysis, and interpretation. New York: Wiley. 2000.
7. Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):421-433. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433 (In Russian).
8. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):819-828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213030
9. Rodionovskaya SR, Nikishina IP. "Methotrexate era" in children rheumatology. Current Pediatrics (Moscow). 2006;5(3):31-39. (In Russian).
10. Alekseyeva Yel, Valiyeva SI, Bzarova TM, Denisova RV. Methotrexate – "gold standard" of juvenile rheumatoid arthritis treatment. Current Pediatrics (Moscow). 2011;10(1):42-49. (In Russian).
11. Kanevskaya MZ, Gurskaya SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. Modern Rheumatology Journal. 2013;7(4):47-53. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2438 (In Russian).
12. Tsulukiya IT, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM. Discontinuation of TNF-alpha inhibitors following remission in juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(4):48-58. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-48-58 (In Russian).
13. Schmeling H, Biber D, Heins S, Horneff G. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2005 Sep;32(9):1832-6.
14. Raupov RK, Sorokina LS, Avrusin IS, Kostik MM. Cancellation of methotrexate in patients with articular forms of juvenile idiopathic arthritis receiving therapy with the first biological agent: analysis of the causes. Disease Treatment and Prevention. 2019;9(1):25-31. (In Russian).
15. Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Isaeva KB, Sleptsova TV, Denisova RV, Soloshenko MA, et al. Prognostic factors for the response to tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: a cohort study. Current Pediatrics (Moscow). 2018;17(3):199-207. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1889 (In Russian).
16. Kaleda MI, Nikishina IP. Neutropenias in the practice of pediatric rheumatologist. Peditria n.a. G.N.Speransky. 2018;97(3):141-148. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-141-148 (In Russian).
17. Zholobova ES, Nikolaeva MN, Chebysheva SN, Meleshkina AV, Loskutova OYu, Galstyan LA, et al. Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):98-102. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-98-102 (In Russian).
18. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaarik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):2007-13. DOI: 10.1002/art.30367
19. Fayers PM, Machin D. Quality of life: assessment, analysis, and interpretation. New York: Wiley. 2000.

References

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2.
2. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):717-734. DOI: 10.1002/acr.23870
3. Kriulina TYu, Alexeeva EI, Shilkrot IYu, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG. Health care for children with juvenile arthritis in the Russian Federation and in the world. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(4):84-103. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-84-103 (In Russian).
4. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil [Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis]. An Pediatr (Barc). 2016 Mar;84(3):177.e1-8. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005
5. Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM, Valieva SE, Denisova RV, Isaeva KB, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. Current Pediatrics (Moscow). 2013;12(1):37-56. (In Russian).
6. Baranov AA, Alekseeva EI. Yuvenil'nyi artrit: klinicheskie rekomendatsii dlya peditrov (Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians). M.: Peditr Publ; 2013. (In Russian).

Информация о соавторах:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0003-0522-7442

Леонова Анна Сергеевна, преподаватель кафедры иностранных языков с курсом латинского языка Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-0586-0842

Information about co-authors:

Viktor A. Malievskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University
ORCID: 0000-0003-0522-7442

Anna S. Leonova, teacher in the Department of Foreign Languages with a Course of Latin Language, Bashkir State Medical University
ORCID: 0000-0001-0586-0842