

Матвеева Н.В., Манеров Ф.К.

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,  
г. Новокузнецк*

# ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ ФОРМЫ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В настоящей статье проанализированы результаты лечения 34-х детей с системной формой ЮРА. В терапии у 17 детей применен метотрексат в пульсовом режиме, контрольную группу составили 17 больных, получивших циклофосфан, так же в пульсовом режиме. По итоговой оценке показано, что метотрексат в высоких дозах достоверно улучшает течение системных форм ЮРА, что выражается в более быстром достижении ремиссии, увеличении ее продолжительности и сокращении кратности рецидивов. С целью изучения гепатотоксического эффекта метотрексата проведено 16 биопсий печени. По результатам гистологического исследования тканей печени не отмечено выраженного фиброза и других прогностически неблагоприятных морфологических факторов.

*Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; дети; метотрексат.*

Matveeva N.V., Manerov F.K.

*Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical,  
Novokuznetsk*

## HIGH DOSE METHOTREXATE IN THE COMBINED THERAPY OF SYSTEM FORM OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

In present article results of treatment of 34 children are analyzed. All of patients have system form of JRA. In therapy of 17 children metotrexat in a pulse mode is applied. The control group consisted of 17 patients, which received cyclophosphan in a pulse mode. A final estimation (three-year supervision) shows, that metotrexat in high dozes improves current of system forms of jRA authentically. That is expressed in faster achievement of remission, increase of its duration and reduction of frequency rate of relapses. With the purpose of studying of metotrexat hepatotoxic effect 16 liver biopsies is carried out. By results of histologic research of liver tissues it is not marked expressed fibrous and others not favorable morphological factors.

*Key words: system form of JA; children; metotrexat.*

**Ю**венильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой хроническое заболевание неизвестной этиологии со сложным иммуноагрессивным патогенезом. Наиболее неблагоприятным течением отличаются системные варианты ЮРА (Шахбазян И.Е., 1979; Алексеева Е.И., 2004). В связи с этим, разработка эффективных ме-

тодов их лечения является одной из актуальных проблем современной ревматологии [1, 2].

В ревматологии имеется единичный опыт пульс-терапии метотрексатом у больных системной формой ревматоидного артрита, в том числе у детей [3, 4].

**Цель исследования** — улучшение результатов лечения системных форм ЮРА при использовании высоких доз метотрексата с глюкокортикоидами.

### Корреспонденцию адресовать:

Матвеева Наталья Владимировна,  
654001, г. Новокузнецк, ул. Димитрова 33,  
МЛПУ «Детская клиническая больница № 4»,  
E-mail: gdkb4@mail.ru

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 1994-2004 гг/ нами наблюдались 263 больных с ЮРА. В дальнейшее исследование

включены 34 ребенка с системной формой ЮРА. Больные разделены на две группы, не различавшиеся по возрасту, полу, длительности заболевания и его активности. Основная группа (I) – дети, получавшие метотрексат (МТ); группа сравнения (II) – дети, получавшие циклофосфан (ЦФ).

Больным I группы (n = 17) МТ вводили в дозе 1,5-2,0 мг/кг, но не более 50 мг, 1 раз в неделю внутривенно в течение 6 недель, затем перорально по 12,5-15 мг/м<sup>2</sup>, в течение двух лет после достижения ремиссии. Во II группу вошли больные (n = 17), получавшие ЦФ внутривенно в дозе 15-20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4-5 недель с последующим переходом на его введение с различными временными интервалами. С учетом тяжести клиники и выраженной активности процесса, все пациенты получали метилпреднизолон (МП) внутривенно по 15-20 мг/кг три дня в неделю в течение 4-6 недель, после чего глюкокортикоиды (ГК) назначались через рот, от 1,5 до 0,5 мг/кг в сутки.

Оценка эффективности терапии проводилась в фиксированные временные интервалы (через 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год и далее каждые 3 месяца в течение трех лет терапии). Критериями оценки эффективности терапии являлись: 1) сроки наступления ремиссии и ее продолжительность; 2) кратность рецидивов; 3) функциональное состояние суставов; 4) динамика рентгенологических изменений; 5) показатели гуморальной активности. Кроме того, ориентиром качества проводимой терапии была динамика потребности больного в пероральных ГК.

С целью изучения гепатотоксического эффекта МТ проведена пункционная биопсия печени (ПБП) у 16 детей из 17 (94,1 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем больным, включенным в исследование, была свойственна высокая степень клинической и лабораторной активности ЮРА, которая не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах (p > 0,05). Тяжесть и выраженность суставных проявлений подтверждалась у всех детей наличием полиартрита.

Первая, наиболее ранняя, оценка терапии проводилась спустя месяц после её начала. Статистически достоверное улучшение отмечалось в обеих группах и выражалось в снижении или полной ликвидации лихорадки, сыпи, полисерозитов. Активность процесса уменьшилась у 70,5 % и у 64,6 % больных, соответственно. Отмеченная положительная динамика на первом месяце терапии, вероятно, связана с проводимой пульс-терапией ГК.

Противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства МТ реализовывались, начиная с 3 месяца

от начала терапии, и далее нарастали к 6 мес. и 1 году терапии.

К окончанию первого года терапии острые воспалительные изменения в суставах (экссудация, боль, нарушение функции) отмечались только у пациентов с рецидивами, причем в основной группе рецидивов было меньше. Достоверно улучшались (p < 0,05) основные показатели функции суставов: к году терапии индекс экссудации 0-1 ст. отмечался у 94 % детей I группы и у 58,8 % детей II группы, болевой индекс 0-1 ст. – у 94 % и 64,7 % детей, объем движений 0-1 ст. – у 64,7 % и 41,1 % детей, соответственно.

Заслуживает внимания динамика рентгенологических данных, которую целесообразно оценивать в отдаленных наблюдениях. К окончанию первого года терапии соотношение больных с отсутствием рентгенологических изменений следующее: 23,5 % в первой группе против 5,8 % во второй группе (p < 0,05). Тенденция к прогрессии рентгенологических изменений, несмотря на проводимое лечение, отмечается в обеих группах. Однако при терапии МТ эти изменения более медленные. Спустя 1 год терапии число больных с тяжелой степенью рентгенологической активности в группе детей, получающих МТ, оказалось в два раза меньше, чем в группе получающих ЦФ (17,6 % против 35,2 %). Таким образом, исследование показало, что МТ, по сравнению с циклофосфаном, эффективнее контролирует суставной синдром.

Это подтверждается достоверно лучшей динамикой функционального класса болезни к исходу года терапии. В частности, 3-4 функциональный класс к году терапии в основной группе отмечен в пять раз реже, чем в группе сравнения. Кроме того, об этом свидетельствует возможность снижения дозы ГК-терапии или ее отмены. К окончанию года терапии возможность отмены ГК была реализована у 58,8 % детей, получающих МТ, и всего лишь у 5,8 % детей 2-й группы (p = 0,002).

Результаты лечения оценивались в течение трех лет наблюдения (табл.). У детей, получавших МТ, ремиссия наступила раньше, чем в контрольной группе – 2,7 ± 1,5 мес. и 3,9 ± 1,8 мес. (p = 0,043), и продолжительность ее была достоверно дольше (p = 0,038) – 19,7 ± 2,7 мес. и 10,3 ± 3,2 мес., соответственно.

Кроме того, в группе детей, получавших МТ, уменьшилась частота рецидивов. К году терапии отмечено 4 рецидива в I группе против 7 рецидивов во II-й. В течение всего срока наблюдения частота рецидивов составила 7 и 12, соответственно (p < 0,05).

Выявленные побочные реакции не выходили за рамки описанных в литературе, но при проведении

### Сведения об авторах:

**Матеева Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, врач-педиатр МЛПУ «Детская клиническая больница № 4», г. Новокузнецк, Россия.

**Манеров Фарок Каримович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсами неонатологии и клинической фармакологии ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

**Таблица****Отдаленные результаты лечения  
больных сравнимых групп**

	I группа (n = 17)	II группа (n = 17)
Сроки наступления ремиссии (мес.)	2,7 ± 1,5	3,9 ± 1,8*
Продолжительность ремиссии (мес.)	19,7 ± 2,7	10,3 ± 3,2**
Число рецидивов за 3 года наблюдения	7	12*

Примечание: \* p = 0,043; \*\* p = 0,038, по сравнению с первой группой.

терапии ЦФ, по сравнению с МТ, их количество оказалось достоверно выше (p = 0,041).

Морфологические изменения в печени различной степени выраженности выявлены во всех случаях. Дистрофические изменения в биоптате обнаружены у всех больных, но они не являлись специфическими и могли быть следствием других причин (основного заболевания, сопутствующей терапии). Фиброз различной степени выраженности выявлен у 6 детей (37,5 %), в том числе фиброз 1 ст. — у 4 (25 %), 2 ст. и 3 ст. — по 1 (6,3 %).

Жировая дистрофия обнаружена у 5 больных (31,2 %) и, возможно, она была обусловлена длительным приемом ГК. Лимфогистиоцитарная инфильтрация порталных трактов выявлена у 4 детей (25 %)

и, как признак поражения печени МТ, ранее не была описана. Выявленные изменения, за исключением фиброза, не относятся к морфологическим признакам хронического гепатита и не являются противопоказанием для продолжения терапии МТ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, комбинированная пульс-терапия МТ с последующим переходом на поддерживающий режим позволяет лучше контролировать системные варианты ЮРА, что подтверждается отдаленными результатами исследования. Длительное применение МТ имеет незначительное число побочных эффектов, по сравнению с ЦФ, и сопровождается большей приверженностью к ней больных.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Алексеева, Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита /Е.И. Алексеева, Е.С. Жолобова, Е.Г. Чистякова. — М., 2004. — 134 с.
2. Wallace, C.A. Juvenile rheumatoid arthritis outcome and treatment for the 1990 /C.A. Wallace, J.E. Levmsom //Rheum. Dis. On. North. Am. — 2007. — Vol. 17. — P. 891-905.
3. Sewell, E. Pathogenesis of rheumatoid arthritis /Sewell E., Trentham D. //Lancet. — 2006. — Vol. 341. — P. 283-286.
4. Moore, T.L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis /T.L. Moore //Curr. Opin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 11. — P. 377-383.



**ТЁМНЫЙ ШОКОЛАД СДЕРЖИВАЕТ ТЯГУ К СЛАДКИМ, СОЛЁНЫМ И ЖИРНЫМ ПРОДУКТАМ**  
Тёмный шоколад намного полезнее молочного — в дополнение к полезным антиоксидантам, он ослабляет влечение к сладкой, жирной и солёной пище, доказали датские учёные. По словам медиков Университета Копенгагена, потребление тёмного шоколада может послужить эффективным способом сохранить свой вес в праздничные дни. Оказалось, что тёмный шоколад даёт большее чувство насыщения, чем молочный.

Чтобы сравнить эффекты обоих видов шоколада на аппетит и последующее потребление калорий, 16 молодым и здоровым мужчинам с нормальной массой тела предлагалось в течение 12 часов ничего не есть, а потом съесть стограммовую плитку шоколада в течение 15 минут. Первая группа получила молочный шоколад, а вторая — с большим содержанием какао-бобов. Калорийность такой плитки была практически одинаковой для обоих видов. В следующие 5 часов диетологи контролировали каждые пол часа аппетит, чувство голода, сытости, стремление к другим пищевым продуктам у испытуемых. Спустя два с половиной часа мужчинам дали пиццу — они могли её есть, пока не ощутят комфортное пресыщение в желудке. И оказалось, что добровольцы из первой группы ели с меньшей жадностью и быстрее насытились.

Учёные подсчитали, что тёмный шоколад позволил на 15 % сократить потребление калорий и уменьшил вероятность тяги к кондитерским изделиям, солёным и жирным продуктам. Таким образом, помимо антиокислительных свойств и предоставления здоровых жирных кислот, тёмный шоколад обладает способностью контроля аппетита и влечения к вредной пище, заключили врачи.

Источник: Ami-tass.ru