

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ МЕТОТРЕКСАТА В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНЫХ ФОРМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

В настоящей статье проанализированы результаты лечения 32-х детей с системной формой ЮРА. В терапии у 16 детей применен метотрексат в пульсовом режиме, контрольную группу составили 16 больных, получавших циклофосфан, так же в пульсовом режиме. По итоговой оценке (3-х летнее наблюдение) 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 15 биопсий печени. По результатам гистологического исследования тканей печени не отмечено выраженного фиброза и других прогностически неблагоприятных морфологических факторов.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системное заболевание, которое характеризуется воспалительным поражением суставов и является тяжелым, хронически текущим, инвалидизирующим пациента процессом [1]. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Наибольшую проблему представляют системные формы ЮРА, в связи с тяжестью клинических проявлений, частыми рецидивами, приводящими к ранней инвалидизации. Системные формы составляют 15-20 % в общей структуре ЮРА [2].

Критериями системного процесса являются: гектическая лихорадка, полиморфная сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки; полисерозиты; васкулиты; лимфаденопатии; гепатолиенальный синдром; признаки высокой гуморальной активности; суставной синдром различной степени выраженности.

Лечение данной формы ЮРА является наиболее трудной задачей, так как в ряде случаев весь известный к настоящему времени арсенал противоревматических препаратов, включая стероиды, современные иммунодепрессанты, экстракорпоральные методы (плазмаферез), не всегда приводят к желаемому результату. Это заставляет искать новые подходы к терапии, которые позволили бы контролировать течение заболевания [3, 4].

Одним из более эффективных методов лечения, в данной ситуации, является пульс-терапия цитостатическими препаратами, одномоментное внутривенное введение препарата в высокой дозе. Этот метод терапии направлен на быстрое снижение воспалительной активности, предотвращение анатомической

деструкции суставов и повышение качества жизни пациентов [5]. Для проведения пульс-терапии, широко применяется циклофосфан (ЦФ). Препарат характеризуется достаточно хорошей биодоступностью и клиническим эффектом. В то же время, ЦФ может подавлять систему кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), имеет осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, токсический гепатит), что ограничивает применение ЦФ в педиатрической практике [6].

В последние годы в лечении ЮРА успешно применяется метотрексат (МТ) [7, 8]. Это цитостатическое лекарственное средство группы антиметаболитов, ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, участвующий в метаболизме фолиевой кислоты, тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. В механизме действия большое значение имеет внутриклеточное превращение МТ в депонированную форму — полиглутамат. Эта форма препарата задерживается в клетке гораздо дольше и является более эффективным ингибитором зависимых от фолата ферментов, чем сама родительская молекула МТ. Это позволяет применять препарат реже (1 раз в 7-10 дней) и в менее токсичных дозах [9]. Среди наиболее клинически значимых побочных эффектов отмечают метотрексатовую гепатопатию, миелодепрессию (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) [10].

С целью изучения безопасности и эффективности МТ (в том числе высоких доз) при системных формах ревматоидного артрита проведено сравнительное проспективное (не менее 3-х лет) не рандомизированное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1994 г. по 2003 г. в клинике лечились 246 детей с диагнозом ЮРА. Возраст — от 2,7 лет до 17 лет, 114 мальчиков и 132 девочки. Диагноз установлен в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации J. Cassidy, R. Petty (1990). Системная форма ревматоидного артрита выявлена у 31 ребенка (12,6 %), полиартритическая форма — у 81 ребенка (33 %), у остальных детей, соответственно: олигоартрит — у 103 детей (42 %); олигоартрит с сакроилиитом — у 12 (5 %); моноартрит — у 19 детей (8 %).

В исследование включены 32 ребенка. Условиями отбора больных явились: достоверный диагноз (полиартрит с утренней скованностью более 3-х часов, длительная фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь, СОЭ более 30 мм/ч, высокие уровни острофазных белков); рефрактерность к терапии различными комбинациями базисных препаратов, которая проявлялась персистенцией суставного синдрома, сохранением лихорадки и прогрессией рентгенологических изменений.

Выделено две группы больных. Первую группу составили 16 детей в возрасте 5-17 лет, средний возраст — $9,8 \pm 0,5$ лет. В лечение детей этой группы применен МТ в дозе 50 мг 1 раз в неделю внутривенно в течение 6 недель, затем продолжен пероральный прием МТ в дозе 12,5-15 мг/м². Контрольную (вторую) группу составили 16 больных в возрасте 6-16 лет, средний возраст — $10,4 \pm 0,5$ лет, получавших в терапии внутривенное введение ЦФ в дозе 15-20 мг/кг 1 раз в неделю, в течение 4-5 недель, с последующим переходом на пероральный прием цитостатиков. В первые недели лечения все пациенты, включенные в исследование, получали внутривенные введения метипреда в дозе 20 мг/кг, три дня в неделю, в течение 4-6 недель.

Результат расценивали как хороший при ликвидации экстраартикулярных проявлений, снижении гуморальной активности до 0-1-й степени, положительной динамике суставных показателей (индекса экссудации, утренней скованности, увеличения объема движения) до 0-1-й степени, уменьшении дозы преднизолона или отсутствии необходимости его назначения; удовлетворительный — при снижении клинической и гуморальной активности до 2-й степени, стабилизации прежней дозы преднизолона либо умеренном снижении дозы; отрицательный — при отсутствии какой-либо положительной динамики и необходимости дальнейшего повышения дозы преднизолона.

С целью изучения гепатотоксического эффекта МТ проведено 15 биопсий печени. Условиями отбора являлись: суммарная доза МТ 1500 мг и более, длительность терапии 1,5-2 года. Все биопсии печени проведены с согласия родителей, под местной анестезией; использовался одноразовый набор «Нераfix». Осложнений не отмечено. Все препараты соответствовали информативному стандарту. У пациентов, которым проводилась пункционная биопсия

печени (ПБП), методом ИФА и ПЦР исключались инфекции вирусов гепатита В и С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базисные клинические, лабораторные и рентгенологические данные детей, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1
Основные клинические, лабораторные и рентгенологические исходные данные (n = 32)

Клинические симптомы	Частота встречаемости			
	1 группа (n = 16)		2 группа (n = 16)	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Суставной синдром (выраженный полиартрит более 6 недель)	16	100	16	100
Утренняя скованность более 3-х часов	16	100	14	87,5
Лихорадка	16	100	16	100
Лимфоаденопатия	12	75	1	6,3
Гепатоспленомегалия	6	37,5	6	37,5
СОЭ более 30мм/ч	16	100	16	100
СРБ ++ и более (%)	16	100	14	87,5
Повышенный уровень фибриногена	16	100	16	100
Ревматоидный фактор	8	50	7	43,8
Сыпь	12	75	10	62,5
Полисерозиты	2	12,5	3	18,8

Выраженность системных проявлений и суставного синдрома в сравниваемых группах оказалась практически равной. Так, лихорадка фебрильного характера отмечалась у всех больных (100 %) в обеих группах. Сыпи — у 12 детей (66,6 %) 1-й группы и у 10 больных (60 %) 2-й, серозиты — у 2-х детей (13,3 %) и у 3-х (20 %), лимфоаденопатия — у 12 (66,6 %) и у 11 (60 %), гепатомегалия — у 6 детей (40 %) 1-й группы и у 6 пациентов (40 %) 2-й группы.

У всех больных в дебюте выявлялась высокая гуморальная активность. Так, средний показатель СОЭ составил $42,6 \pm 1,5$ мм/ч, фибриногена — $6,2 \pm 1,3$ г/л, уровень IgG — $18,7 \pm 1,4$ г/л, серопозитивными по ревматоидному фактору были 8 больных в 1-й группе и 7 больных во 2-й группе. У всех пациентов был стойко положительный уровень С-реактивного белка.

Суставной синдром характеризовался полиартритом у 85-90 % исследуемых детей; выраженность экссудативных и болевых проявлений соответствовала 2-3 баллам в обеих группах (табл. 2).

Представленные в таблице рентгенологические исследования показывают, что стадия 2 и 3 рентгенологических изменений по Штейнброккеру была у 4 больных (25 %) в 1-й группе и у 3-х (18,7 %) во 2-й группе; стадия 0 — у 6 больных (37,5 %) в 1-й группе и у 5 детей (31,2 %) во 2-й группе.

Таким образом, основные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии в сравниваемых группах пациентов достоверно не различались.

Таблица 2
Характеристика суставного симптома (до проведения терапии) (n = 32)

Основные клинические признаки	1 группа (n = 16)	2 группа (n = 16)
Кол-во задействованных суставов	> 8 суставов	> 8 суставов
Кол-во активно воспаленных суставов	> 8 суставов	> 8 суставов
Индекс экссудации (%):		
0 баллов	-	-
1 балл	3	6
2 балла	43	47
3 балла	54	47
Болевой индекс (%):		
0 баллов	-	-
1 балл	3	-
2 балла	54	57
3 балла	43	43
Объем движений (%):		
0 баллов	9	9
1 балл	6	9
2 балла	43	46
3 балла	42	36
Рентгенологические данные по Штейнбрökerу:		
0 ст.	6	5
2-3 ст.	4	3

Терапевтическая эффективность оценивалась на основании динамики клинических, лабораторных и рентгенологических показателей (табл. 3).

На первом месяце терапии достоверных различий в динамике экстраартикулярных проявлений в 1-й и 2-й группах не отмечено. Улучшение в течении процесса в обеих группах отмечено на 14-28 день терапии и выражалось в снижении или полной ликвидации таких системных проявлений, как сыпь, лихорадка, полисерозиты. Отмечено снижение СОЭ с $42,6 \pm 1,5$ до $27,8 \pm 2,3$, уровня фибриногена — с $6,2 \pm 1,3$ до $4,7 \pm 1,5$. На вышеуказанные изменения, сопровождающиеся улучшением общего состояния пациентов в ранние сроки лечения, оказала влияние проводимая в обеих группах гормональная пульс-терапия.

Позитивная динамика, не имеющая принципиальных различий в сравниваемых группах, просле-

живалась в нормализации размеров печени, селезенки и лимфатических узлов.

В группе больных, получавших МТ, к окончанию первого месяца терапии исчезновение активности (0 степень) отмечалась у 4 детей (25 %), 3-я степень активности сохранялась у 3 больных (18,7 %). В то же время у пациентов, получавших ЦФ, эти показатели составили 3 чел. (18,7 %) и 4 чел. (25 %), соответственно. С продолжением терапии (к 1 году лечения) у детей, получавших МТ, активность исчезла в 8 случаях (50 %), 3-я степень активности сохранялась у 3 детей (18,7 %). У пациентов контрольной группы эти показатели составили 6 чел. (37,7 %) и 5 чел. (31,2 %), соответственно (различия достоверны).

Обратное развитие воспалительных изменений в суставах (индекса экссудации, болевого симптома, нарушений функции) через 1 месяца терапии отмечено у 10 больных (66,6 %), получавших МТ, против 9 пациентов (53,3 %) контрольной группы, к окончанию года лечения — у 14 детей (87,5 %) против 12 детей (75 %), соответственно. Утренняя скованность (более 3-х часов) к окончанию 1 месяца терапии купировалась у 13 больных (86 %), против 11 детей (73 %) контрольной группы; к 1 году терапии данный симптом не отмечен ни у одного из пациентов основной и контрольной групп.

Заслуживает внимание динамика рентгенологических данных, которую целесообразно оценивать в отдаленных наблюдениях. Так, через год лечения 0 степень рентгенологических изменений была у 4-х детей (26,6 %), а 2-3 степень — у 3-х детей (18,7 %), получавших МТ, против 2-х больных (12,5 %) и 6 больных (37,7 %), получавших ЦФ. В сравнении с исходными данными, несмотря на проводимое лечение, в обеих группах наблюдалась прогрессия рентгенологических изменений, однако при терапии МТ эти изменения были более медленными. Число детей со 2-3 степенью рентгенологических изменений к году терапии МТ не увеличилось, тогда как в контрольной группе получающих ЦФ отмечено увеличение пациентов со 2-3 степенью рентгенологической активности.

Результаты, полученные в течение исследования, представлены в таблице 4.

Сроки наступления ремиссии в основной группе составили 1-4 месяца, в среднем — $2,8 \pm 1,5$ месяца; в контрольной группе — 2-6 месяцев, в среднем — $3,9 \pm 1,5$ месяца.

Продолжительность ремиссии в группе детей, получавших МТ, составила от 7 месяцев до 2,6 лет, в среднем — $19,7 \pm 1,7$ месяцев. В контрольной группе продолжительность ремиссии составила от 2 месяцев до 1,2 года, в среднем — $12,3 \pm 1,5$ месяцев.

Таблица 3
Динамика основных клинических симптомов на фоне проводимой терапии (n = 32)

Основные клинические симптомы	Исходные данные		Через 1 мес. терапии		Через 6 мес. терапии		Через 1 год терапии	
	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
Суставной синдром	16	16	6	7	3	5	2	4
Утренняя скованность более 3-х часов	16	14	3	4	-	2	-	-
Рентгенологические данные:								
0 ст.	6	5	5	3	5	2	4	2
2 + 3 ст.	4	3	4	3	3	5	3	6
Лимфоаденопатия	12	11	7	9	3	3	1	1
Гепатоспленомегалия	6	6	4	5	4	5	2	3

Таблица 4

Характеристика течения заболевания у больных, получавших МТ и ЦФ

	1 группа (n = 16)	2 группа (n = 16)
Сроки наступления ремиссии (мес.)	2,8 ± 1,5	3,9 ± 1,5
Продолжительность ремиссии (мес.)	19,7 ± 1,7	12,3 ± 1,5
Кратность рецидивов за 1,5 года наблюдения	1 раз	2 раза

В течение 1,5 лет наблюдения в основной группе отмечен 1 рецидив, в контрольной – 2 рецидива.

Эффект оценен как хороший у 1 ребенка (68,7 %) в группе получавших МТ, и у 9 детей (56,2 %) получавших ЦФ; удовлетворительный – у 3 детей (18,7 %) основной группы и у 3 детей (18,7 %) контрольной группы. Эффект отсутствовал у 2 детей (12,5 %) на терапии МТ, и у 4 детей (25 %) получавших ЦФ.

Оценка побочных действий препаратов является основной задачей в педиатрической практике.

В основной группе, на фоне проводимой терапии, у одного ребенка отмечены симптомы острого гепатита (10-кратная активность АЛТ и снижение ПИ), в 4-х случаях отмечалась тошнота, которая в дальнейшем самостоятельно купировалась. В контрольной группе побочные эффекты проявлялись миелотоксическими проявлениями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у 5 детей (31,3 %); в одном случае на фоне лейкопении возникла флегмона бедра.

С целью изучения влияния МТ на печень выполнено 15 ПБП. Изменения в тканях печени выявлены у 10 пациентов и представлены в таблице 5.

Таблица 5

Гистологические изменения в ткани печени у детей с ЮРА, длительно получавших метотрексат

Количество пациентов	Данные биопсии печени
3	Жировая дистрофия гепатоцитов
2	Дольковый гепатит
1	Гранулематозный гепатит
3	Фиброз слабый
1	Фиброз выраженный

Выявленные изменения, за исключением фиброза, характеризуются как морфологический признак, не отраженный в классификации хронических гепатитов. Следует отметить, что у пациентки с выраженным фиброзом выявлена хроническая инфекция вируса гепатита С. У пациентки с кратковременным повышением уровня АЛТ в сыворотке крови, с быстрой последующей спонтанной нормализацией, морфологически имел место дольковый гепатит.

Клиническое значение выявленных изменений в ткани печени требует дальнейших наблюдений. Тем не менее, ни у кого из пациентов на данный момент не выявлено причин, требующих отмены МТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование, проведенное на основании проспективного (не менее 3-х лет) сравнительного наблюдения, показало, что применение МТ в высоких дозах достоверно улучшает течение системных форм ревматоидного артрита у детей. Это заключается в более быстром достижении ремиссии (2,8 ± 1,5 месяца при терапии МТ против 3,9 ± 1,5 месяцев при терапии ЦФ, $p < 0,01$), увеличении ее продолжительности (19,7 ± 1,7 месяцев против 11,3 ± 1,5, $p < 0,01$) и сокращении кратности рецидивов. В группе детей, получавших МТ, за 1,5 года отмечен 1 рецидив, в контрольной группе детей, получавших в терапии ЦФ, – 2 рецидива за 1,5 года ($p < 0,01$). Исследование показало, что при применении МТ побочные эффекты возникают реже и степень выраженности их незначительна. При гистологическом исследовании ткани печени не было отмечено выраженного фиброза и других прогностически неблагоприятных морфологических факторов, непосредственно зависящих от МТ. Здесь необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, следует отметить экономическую доступность МТ (невысокая цена, отечественное производство).

Применение высоких доз МТ при системных формах ЮРА улучшает качество жизни пациентов и способствует приверженности к лечению.

ЛИТЕРАТУРА:

- Шахбазян, И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит – современное состояние вопроса /Шахбазян И.Е. – М., 1999. – С. 4-6.
- O Dell Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity /O Dell. – Arthritis Rheum. – 2002. – N 46. – P. 283-285.
- Шахбазян, И.Е. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита /Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. //Международ. журн. мед. практ. – 2000. – № 4. – С. 9.
- Michels, H. Is there a renaissance of corticosteroid therapy /Michels H. //Rev. Rhu. (Engl. Ed.). – 2003. – Vol. 64 (10, suppl.). – P. 183-185.
- EL-Gabalawy, H.D. Why do we not have a cure for rheu Michels H. Is there a renaissance of corticosteroid therapy /EL-Gabalawy H.D., Lipsky P.E. – Rev. Rhu. (Engl. Ed.). – 2003. – Vol. 64 (10, suppl.). – P. 183-185.
- Cyclophosphamide in severe polymyositis /Bombardieri S., Hughes G., Nerri R. et al. //Lancet. – 2000. – N 1. – P. 1138-1139.
- Алексеева, Е.И. Оценка контролирующего влияния метотрексата на течение ювенильного ревматоидного артрита /Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В. //Рос. педиат. журн. – 1999. – № 5. – С. 36-39.
- Weinblatt, M.E. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study /Weinblatt M.E., Kaplan H. //Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 37. – P. 1492-1498.
- Kremer, J.M. The mechanism of action of methotrexate in the rheumatoid arthritis: the search continues /Kremer J.M. //J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 21. – P. 1-5.
- Laurindo, I.M.M. Action of methotrexate on superoxide production /Laurindo I.M.M., Mello S.B.V., de Falco V. //Rev. Exp. Rheumatol. – 1999. – Vol. 20. – P. 6.

* * *