

Е.И. Алексеева^{1,2}, Т.В. Слепцова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹,
Е.В. Митенко¹, Е.Г. Чистякова^{1,2}, А.Н. Фетисова¹, Н.И. Тайбулатов¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 16.08.2013 г., принята к печати: 26.08.2013 г.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность метотрексата для подкожного введения в клинической практике у детей в возрасте 1,5–16 лет с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без внесуставных проявлений. **Пациенты и методы:** проанализированы результаты лечения 104 пациентов с ЮИА без системных проявлений (61 девочка и 43 мальчика) в возрасте 5,0 (1,5–16) лет, наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Длительность болезни на момент назначения метотрексата в среднем составила 6 мес. Эффективность терапии метотрексатом оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов. Целевыми показателями эффективности считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. **Результаты:** в течение года исследование продолжил 61 (59%) пациент. Через 12 мес терапии препарат индуцировал ремиссию по критериям С. Wallace у 39 из 104 (38%) пациентов. У 22 (21%) больных, не достигших ремиссии через 1 год, было зафиксировано 70% улучшение. Нежелательные явления зарегистрированы у 45 (43%) детей: у 33 (32%) — нетяжелые, у 12 (12%) — тяжелые. Метотрексат был отменен 9 (9%) пациентам в связи с непереносимостью. Этим больным и 34 пациентам с неэффективностью препарата были назначены генно-инженерные биологические препараты. **Выводы:** метотрексат для подкожного введения высокоэффективен у больных ЮИА без внесуставных проявлений. Раннее назначение препарата в дозе 15 мг/м² поверхности тела, а также правильный выбор формы введения обеспечили ремиссию болезни и позволили предотвратить инвалидизацию у 38% детей.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, подкожное введение.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 38–46)

E.I. Alekseeva^{1,2}, T.V. Sleptsova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.V. Mitenko¹,
E.G. Chistyakova^{1,2}, A.N. Fetisova¹, N.I. Taibulatov¹

¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Hypodermic Methotrexate Injections in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Aim: to assess efficacy and safety of hypodermic methotrexate injections in children aged from 1,5 to 16 years old with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without extra-articular manifestations. **Patients and methods:** the results of treatment of 104 patients with JIA without systemic manifestations (61 girls and 43 boys) aged 5,0 (1,5–16) years old being followed-up in the rheumatology department of FSFI «SCCH» of RAMS were analyzed. The mean duration of the disease at the moment of methotrexate first administration was 6 months. Efficacy of methotrexate therapy was assessed according to the pediatric criteria for improvement of the American College of Rheumatology. The percentage of non-active stage and medicinal remission achievement were considered to be the target characteristics of therapy efficacy. **Results:** 61 patients (59%) were maintained in the study during 1 year. In 12 months of treatment remission according to C. Wallace criteria was induced in 39 of 104 (38%) children. In 22 (21%) of patients who failed to achieve remission in 1 year of treatment, 70% improvement was observed. Side effects were found in 45 (43%) of children: mild and moderate — in 33 (32%), severe — in 12 (12%) of patients. In 9 patients methotrexate was withdrawn due to intolerance of the drug. These patients as well as 34 children with resistance to performed treatment were administered genetically engineered biological agents. **Conclusions:** hypodermic injections of methotrexate are highly efficient in patients with JIA without extra-articular manifestations. Early administration at the dose of 15 mg/m² of body surface as well as appropriate selection of administration form induced remission and allowed to prevent of disability development in 38% of children.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, hypodermic injection.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 38–46)

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одна из наиболее частых инвалидирующих ревматических болезней у детей. Ее основным клиническим симптомом является артрит. Патологические изменения в суставе характеризуются болью, припухлостью, деформациями [1].

Пролиферативно-экссудативные изменения в суставах быстро приводят к развитию стойких деформаций и контрактур, амио- и гипотрофии [2]. ЮИА, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит к ранней инвалидизации, снижению качества жизни пациентов [3], социальной, психологической, профессиональной дезадаптации детей. Артрит — это бремя для пациента, для семьи, для общества [4]. Кроме того, сообщается, что ЮИА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, хотя при контролируемом многолетнем лечении она может быть сопоставима с популяционными значениями [5].

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной терапии (еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента) способны изменить прогноз этого заболевания и вернуть ребенка к полноценной жизни.

Необходимо отметить, что основой патогенетического подхода к лечению ЮИА является назначение иммуносупрессивной терапии [6–11].

Среди иммуносупрессивных препаратов особое место занимает метотрексат (МТ). На сегодняшний день МТ признан «золотым стандартом» при лечении ревматоидного артрита взрослых и ЮИА; эффективность новых препаратов всегда сравнивают с эффективностью МТ, и она не должна, по крайней мере, ей уступать [7, 12, 13].

Препарат относится к группе антиметаболитов. По структуре он близок к фолиевой (птероилглутаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную в положении 4 птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в положении 10 4-аминобензойной кислоты [11].

В низких и средних дозах, используемых в ревматологической практике, МТ оказывает в основном противовоспалительный эффект за счет избыточного накопления аденозина — пуринового нуклеозида, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами A_2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказать выраженное противовоспалительное действие [14]. Некоторые фармакологические эффекты МТ могут быть связаны с влиянием на синтез полиаминов, которые необходимы для пролиферации клеток и синтеза белка и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [2, 15].

Данные, касающиеся влияния препарата на синтез цитокинов, позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами МТ наблюдается переключение синтеза цитокинов с T_{H1} [интерлейкин (ИЛ) 2, интерферон гамма (ИФН γ)] на T_{H2} -тип (ИЛ 10), что объясняет противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект препарата [2].

Это предположение позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект низких доз препарата, особенно очевидный при т.н. T_{H1} -зависимых заболеваниях человека (например,

при ревматоидном артрите). Другой точкой приложения эффектов МТ является ингибирование продукции протеолитических ферментов (коллагеназы и стромелизина), играющих важную роль в деструкции суставов при ревматоидном артрите. Наконец, недавно получены данные о том, что *in vitro* МТ стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов (растворимого антагониста ИЛ 1 и рецептора фактора некроза опухоли рФНО-75p) и ингибированием синтеза ИЛ 1β . При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с повышением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу. В целом эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия МТ связан с подавлением рекрутирования незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [2, 15–19].

Высокая распространенность ЮИА позволила выполнить большое число научных исследований в разных странах мира, составивших серьезную доказательную базу эффективности препарата [16–24].

Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия МТ, были проведены сравнительные исследования его эффективности. Было показано, что применение препарата в дозе 15 мг/м² поверхности тела в неделю позволяет значительно снизить воспалительную активность ревматоидного процесса. У 55–67% детей, резистентных к стандартным дозам препарата, повышение дозы или переход на парентеральный путь введения позволяют в течение 3 мес снизить активность болезни [24–26].

С учетом неуклонно прогрессирующего агрессивного течения ЮИА, быстрого развития деструкции суставов, ранней инвалидизации и значительного снижения качества жизни пациентов, а также более высокой эффективности парентерального введения МТ было проведено настоящее исследование.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность метотрексата для подкожного введения в клинической практике у детей в возрасте 1,5–16 лет с ювенильным идиопатическим артритом без внесуставных проявлений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Открытое моноцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) (Москва, Россия).

Проанализированы результаты лечения 104 пациентов с олиго- и полиартикулярным вариантом ЮИА (61 девочка и 43 мальчика) в возрасте от 1,5 до 16 лет, наблюдавшихся в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН.

Диагноз устанавливали на основании критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая активное хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание у детей в возрасте младше 16 лет, наличие припухших и болезненных суставов с ограничением подвижности в течение, по крайней мере, 6 нед [26].

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 5 лет; длительности болезни — 6 мес (от 2 мес до 3 лет; табл. 1). В зависимости от дебюта болезни у 60 (58%) детей был диагностирован поли-, у 44 (42%) — олигоартрит.

На момент начала терапии среднее число суставов с активным артритом было равно 4, с нарушением функции — 6. У 84 (81%) детей имела место выраженная утренняя скованность, медиана этого показателя до начала терапии составляла 60 мин; у 32 (31%) пациентов наблюдали выраженные функциональные нарушения (индекс

CHAQ > 1,5), у 72 (69%) — минимальные и умеренные (индекс CHAQ < 1,5).

Активность болезни по общей оценке врача по ВАШ составляла 56 баллов, общее состояние здоровья детей по оценке пациента (родителями) — 67 баллов, что свидетельствовало о выраженной активности болезни и плохом самочувствии детей. В клиническом анализе крови у половины пациентов отмечено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Медиана сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) превышала нормальные значения в 2 раза (табл. 2).

Таким образом, на момент начала лечения у всех пациентов с ЮИА имел место активный суставной син-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

| Показатель | Значение [n = 104; Ме (25; 75)] |
|---|---------------------------------|
| Девочки/мальчики, абс. число | 61/43 |
| Диагноз: | |
| • Олигоартикулярный ЮИА | 44 |
| • Полиартикулярный ЮИА | 60 |
| Возраст на момент исследования, годы | 5 (3; 10) |
| Длительность болезни на момент назначения МТ, годы | 0,5 (0,2; 1,3) |
| Число суставов с активным артритом | 4 (2; 7) |
| Число суставов с нарушением функции | 6 (3; 9) |
| Длительность утренней скованности, мин | 60 (30; 120) |
| Оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья по ВАШ, баллы | 67 (54; 82) |
| Активность болезни по общей оценке врача по ВАШ, баллы | 56 (45; 72) |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (N до 20 мм/ч) | 30 (10; 45) |
| С-реактивный белок, мг/л (N до 5 мг/л) | 10 (6; 25) |
| Функциональная способность по CHAQ, баллы | 1,1 (0,3; 2) |

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, МТ — метотрексат, ВАШ — визуальная аналоговая шкала (от 0 до 100 баллов); CHAQ — Children Health Assessment Questionnaire (от 0 до 3 баллов).

Таблица 2. Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения метотрексатом у больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

| Показатель | До лечения (n = 104) | 12-я нед (n = 85) | 24-я нед (n = 77) | 36-я нед (n = 69) | 52-я нед (n = 61) |
|--|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Число припухших суставов | 4,2 (2; 6) | 2 (0; 5)*** | 0 (0; 4)*** | 0 (0; 2)** | 0 (0; 2)*** |
| Число болезненных суставов | 4,1 (1; 8) | 1 (0; 5)*** | 0 (0; 3)** | 0 (0; 1)** | 1 (0; 1)** |
| Число суставов с активным артритом | 4,1 (2; 7) | 2 (0; 5)*** | 0 (0; 4)** | 0 (0; 2)** | 0 (0; 2)*** |
| Число суставов с ограничением функции | 6,0 (3; 9) | 4,5 (2; 7)*** | 2 (1; 5)*** | 2 (0; 4)** | 2 (0; 4)** |
| Длительность утренней скованности, мин | 60 (30; 120) | 20 (10; 30)*** | 10 (10; 30)*** | 0 (0; 20)*** | 0 (0; 15)*** |
| Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы | 67 (54; 82) | 56 (34; 60)*** | 37 (23; 55)** | 24 (12; 50)** | 8,5 (0; 34)** |
| Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы | 56 (45; 72) | 45 (34; 55)*** | 23 (12; 40)** | 21 (0; 42)** | 10 (0; 23)** |
| Функциональная способность по CHAQ, баллы | 1,1 (0,3; 2) | 0,9 (0,2; 1,9)*** | 0,3 (0; 1,3)*** | 0 (0; 0,7)*** | 0 (0; 0,1)*** |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (N до 20 мм/ч) | 30 (10; 45) | 12 (6; 25)** | 10 (4; 23)** | 5 (3; 13)*** | 10 (4; 19)** |
| С-реактивный белок, мг/л (N до 5 мг/л) | 10 (6; 25) | 7,5 (0; 16)* | 2 (0; 8)* | 1 (0; 6)* | 2 (0; 4)* |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — статистически значимое различия по сравнению с исходным значением.

дром, повышенные лабораторные показатели активности заболевания, прогрессирующая инвалидизация.

Предшествующая терапия

В дебюте заболевания в стационарах по месту жительства 81 (78%) больному были назначены нестероидные противовоспалительные средства, 36 (35%) проводились внутрисуставные введения глюкокортикоидов кратностью от 1 до 4 раз в год. После верификации диагноза 9 (9%) детям был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,2 до 0,5 мг/кг массы тела в сут.

Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Число припухших, болезненных, суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности, активность болезни по субъективной оценке пациента (нет боли — 0 баллов, сильная боль — 100 баллов, по ВАШ), активность болезни по общей оценке лечащего врача (нет активности — 0 баллов, максимальная активность — 100 баллов, по ВАШ) оценивали перед назначением препарата, затем каждые 3 мес (0-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й мес). Длительность наблюдения составила 1 год. В течение года в исследовании находился 61 (59%) пациент, 43 (41%) ребенка в разные сроки из исследования выбыли.

Контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ (по данным клинического анализа крови), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществляли 1 раз в 2 нед.

Всем пациентам была проведена оценка функциональной способности по опроснику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire, от 0 до 3 баллов) до начала терапии и на фоне лечения метотрексатом.

Эффективность лечения оценивали по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР) для педиатрических пациентов (педи): АКР_{педи} 30, 50, 70 для достигших 30, 50, 70% уровня улучшения состояния, соответственно. Также оценивали 90% улучшение состояния (АКР_{педи} 90). Критерии включают: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью ВАШ, функциональную способность по CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции и СОЭ [1]. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания.

Статус неактивной болезни регистрировали, исходя из следующих критериев [27]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- нормальные значения СОЭ и СРБ;
- отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ);
- длительность утренней скованности менее 15 мин.

Лекарственную ремиссию фиксировали в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии

на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес [27].

Эффективность оценивали у всех пациентов, получивших хотя бы одну инъекцию препарата. Под неэффективностью терапии понимали недостижение 30% улучшения по критериям АКР_{педи} через 3 мес лечения, под частичной неэффективностью — недостижение по меньшей мере 50% улучшения по критериям АКР_{педи} через 6 мес или стадии неактивной болезни через 9 мес. При неэффективности/парциальной неэффективности МТ и/или его непереносимости пациенту назначали генно-инженерные биологические препараты.

Оценку безопасности проводили всем пациентам, получившим, по крайней мере, 1 инъекцию МТ. Она основывалась на комплексе клинических и лабораторных исследований. Помимо перечисленного, перед назначением препарата и каждые 6 мес выполнялось комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца, рентгенологическое исследование или компьютерную томографию органов грудной полости, электрокардиографию, консультацию окулиста.

Схема введения метотрексата. Препарат вводили подкожно 1 раз в неделю в дозе 15 (15; 20) мг/м² поверхности тела (максимальная абсолютная доза 25 мг). Лечение продолжалось 12 мес. Первые 2 инъекции были сделаны в клинике под контролем врача.

Статистическая обработка данных

Анализ результатов проводили в пакете программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Для выборок, не подчинявшихся закону нормального распределения, в качестве описательных статистик была использована медиана (Me, 50-й процентиль), а также 25-й и 75-й процентиля (нижний и верхний квартиль). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся закону нормального распределения, оценивали посредством теста сопряженных пар Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

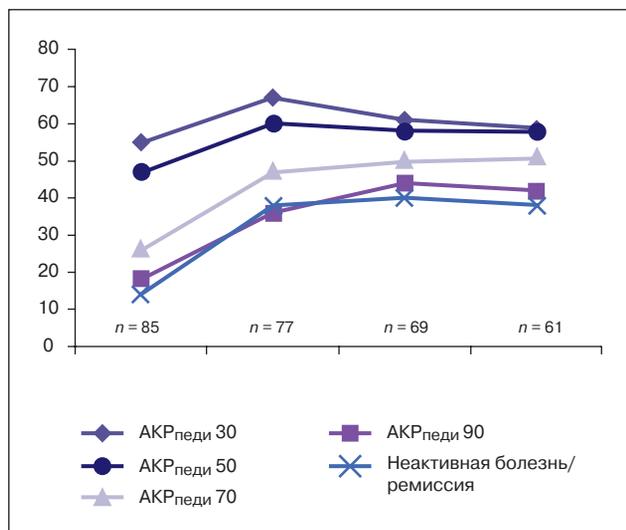
Динамика клинических показателей активности болезни

Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение МТ обеспечивало статистически достоверное положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективную оценку общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, а также на показатели функциональной способности по опроснику CHAQ.

На фоне лечения быстро уменьшилась длительность утренней скованности: через 12 нед медиана этого показателя стала втрое меньше и составила 20 мин (60 мин до назначения МТ). Полное исчезновение утренней скованности зафиксировано через 36 нед терапии (см. табл. 2).

Также наблюдали уменьшение числа болезненных и припухших суставов. Следует отметить, что до начала лечения болезненных суставов у пациентов было больше, чем припухших (см. табл. 2). Через 12 нед лечения медианы числа болезненных и припухших суставов уменьши-

Рис. 1. Эффективность терапии метотрексатом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов ($n = 104$)



лись до 1 и 2, соответственно, что свидетельствовало о более быстром купировании болевого синдрома, чем экссудативных явлений в суставах.

Через 6 мес болезненных и припухших суставов не было у 62 (60%) и 65 (63%) пациентов, соответственно, через 1 год — у 56 (54%) и 55 (53%) детей, продолживших лечение, соответственно.

В целом через 12 нед наблюдения число суставов с активным артритом достоверно уменьшилось: 4 (2; 7) и 2 (0; 5) до и через 12 нед лечения, соответственно ($p < 0,001$; см. табл. 2). Через 6 мес медиана числа суставов с активным артритом уменьшилась до 0 (0; 4). Через 12 мес признаков активного воспаления в суставах не отмечено у 56/104 (54%) детей, продолживших лечение. У 5 (5%) пациентов с полиартритом на момент назначения МТ число суставов с активным артритом уменьшилось, но суставной синдром персистировал по типу олигоартрита (см. табл. 2).

Положительная динамика отмечалась и со стороны суставов с нарушением функции, число которых значимо уменьшилось на фоне терапии МТ (см. табл. 2).

Через 12 нед лечения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась с 6 до 4,5, а к 24 нед наблюдения стала равна 2.

Через 52 нед (1 год) у 41/104 (39%) пациента, оставшихся в исследовании, объем движений в суставах полностью восстановился, а у 20/104 (19%) — улучшился. Число суставов с нарушением функции уменьшилось в 3 раза (см. табл. 2).

Наряду с уменьшением числа припухших и болезненных, а также суставов с нарушением функции, у наблюдаемых улучшилась функциональная способность пораженных суставов согласно опроснику СНАQ. Уже через 12 нед индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ достоверно снизился: 1,1 (0,3; 2) и 0,9 (0,2; 1,9) до и через 12 мес, соответственно ($p < 0,001$). К 24-й нед наблюдения значение индекса функциональной недостаточности стало равно 0,3 (0; 1,3), что свидетельствовало об отсутствии функциональных нарушений у большинства пациентов.

Также терапия МТ положительно повлияла и на общее самочувствие больных ЮИА и активность

болезни. До начала лечения показатели субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по ВАШ составляли более 50 баллов у всех больных. На фоне терапии балл субъективной оценки общего самочувствия пациентом или его родителем и активности болезни по оценке врача по ВАШ статистически достоверно снизился ($p < 0,001$). Через 24 нед медиана показателей активности болезни и общего самочувствия по ВАШ снизилась вдвое (с 67 до 37 и с 56 до 23, соответственно), а к 54-й нед составила менее 10 баллов (см. табл. 2).

Динамика лабораторных показателей активности болезни

Уменьшение степени выраженности болевого синдрома, экссудации в суставах и функциональной недостаточности сопровождалось снижением лабораторных показателей активности болезни (см. табл. 2).

Перед началом лечения у 72 (69%) и 84 (81%) детей имело место повышение СОЭ и концентрации СРБ в сыворотке крови, соответственно.

Следует отметить быстрое снижение показателя СОЭ: уже к 12-й нед наблюдения медиана показателя СОЭ не превышала значений нормы (см. табл. 2).

Концентрация СРБ через 12 нед терапии достоверно снизилась — с 10 (5,7; 24,6) до 7,5 (0; 16) ($p < 0,05$), а к 24-й нед медиана этого показателя стала соответствовать нормальным значениям (см. табл. 2).

Через 1 год у 49/104 (47%) пациентов, продолживших участие в исследовании, показатели сывороточной концентрации СРБ и СОЭ соответствовали нормальным значениям (см. табл. 2).

Оценка эффективности терапии по критериям АКР_{педи}

Оценка эффективности терапии МТ по критериям АКР_{педи} 30/50/70 через 12 нед ($n = 85$) лечения показала, что улучшение было достигнуто у 55, 47 и 26% больных, соответственно, стадия неактивной болезни — у 15 (14%) пациентов (рис. 1). Через 6 мес ($n = 77$) улучшение по АКР_{педи} 30/50/70 было зарегистрировано у 67, 60 и 47% больных, соответственно, стадия неактивной болезни — у 39 (38%) пациентов.

К 12-му мес наблюдения ($n = 61$) улучшение по критериям АКР_{педи} 30/50/70 отмечено у 59, 58 и 51% больных, продолживших терапию, соответственно. Стадия неактивной болезни и ремиссия — у 39 (38%) пациентов. Через 1 год эффективность оценивали у 61 пациента из 104; 43 (41%) пациента выбыли из исследования: 34 (33%) — в связи с неэффективностью, парциальной неэффективностью или потерей эффекта препарата, 9 (8%) — по причине непереносимости (рис. 2, 3). Детям были назначены генно-инженерные биологические препараты.

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии МТ позволило отменить нестероидные противовоспалительные средства 60 больным из 81 (74%). Преднизолон *per os* был отменен 5 из 9 пациентов, его получавших; 4 больным доза преднизолона была снижена в 2 раза — 0,4 (0,3; 0,5) и 0,2 (0,15; 0,2) до и после, соответственно.

За весь период наблюдения ни одному пациенту не проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Рис. 2. Длительность терапии метотрексатом у пациентов, включенных в исследование ($n = 64$)

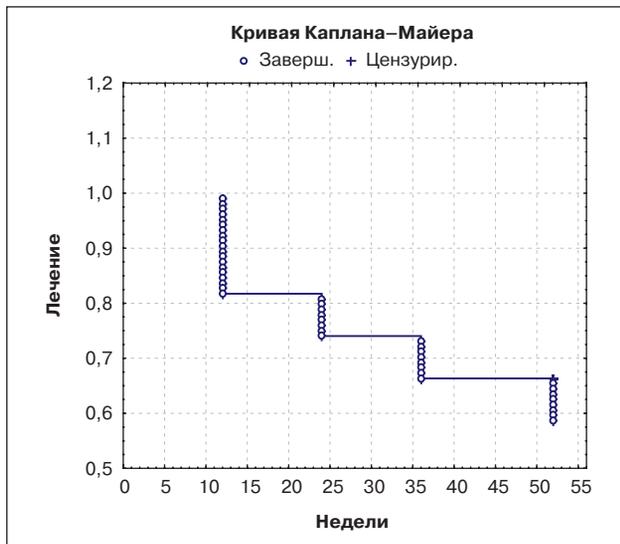
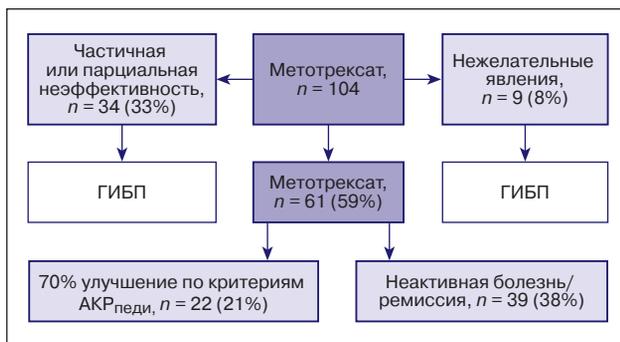


Рис. 3. Причины выбывания пациентов из исследования ($n = 104$)



Примечание. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, АКР_{педи} — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Нежелательные явления и отмена препарата

Нежелательные явления были зарегистрированы у 45/104 (43%) детей. Большинство нежелательных явлений по степени тяжести были легкими или средними, обратимыми и не ограничивающими курс лечения (табл. 3).

Нетяжелые нежелательные явления ($n = 33$) включали инфекции легкой и средней степени тяжести ($n = 17$),

стойкую лейкопению ($n = 2$), диспептические явления ($n = 14$).

Самыми частыми неинфекционными нежелательными явлениями ($n = 14$) были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастралгии, снижение аппетита, боли в животе, диарея), а также интеркуррентные инфекции.

Выраженность гастроинтестинальных симптомов была незначительной или умеренной и позволила продолжить лечение препаратом.

Инфекционные нежелательные явления легкой и средней степени тяжести включали инфекции ЛОР-органов ($n = 10$), нижних дыхательных путей ($n = 3$), кожных покровов ($n = 2$), мочевыводящих путей ($n = 2$).

По поводу инфекций нижних дыхательных путей была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без осложнений. Лечение МТ было прервано, а после выздоровления возобновлено в прежней дозе.

У 2 пациентов с лейкопенией число лейкоцитов нормализовалось после снижения дозы МТ с 15 до 10 мг/м² поверхности тела.

Тяжелые нежелательные явления были зарегистрированы у 12 (12%) больных. Они включали: серьезные инфекционные процессы (*Herpes zoster*, $n = 3$), повышенные активности трансаминаз в 1,5 раза и более ($n = 7$), стойкую лейко- и тромбоцитопению ($n = 2$).

Из 12 пациентов у 9 препарат был отменен: у 7 (7%) — в связи с повышением сыровоточного содержания трансаминаз в 1,5 раза и более, у 2 — ввиду наличия стойкой лейко- и тромбоцитопении.

Серьезное инфекционное осложнение (*Herpes zoster*) у всех детей развилось на втором полугодии лечения МТ. Пациентам была проведена противовирусная терапия. На время приема противовирусных препаратов лечение было прервано, а после выздоровления у всех больных возобновлено в прежней дозе.

Летальные исходы на фоне лечения МТ отсутствовали.

Выбывание из исследования

В течение всего срока наблюдения из исследования выбыли 43 (41%) пациента, из них 9 (8%) в связи с непереносимостью, 15 (14%) в связи с первичной неэффективностью, 13 (13%) в связи с парциальной неэффективностью, 6 (6%) в связи с потерей эффекта МТ (см. рис. 2, 3, табл. 4).

Таблица 3. Нежелательные явления у больных, включенных в исследование

| Показатель | Число больных, абс. | Число случаев на пациенто-год |
|---|---------------------|-------------------------------|
| Всего | 45 | 0,4 |
| Диспептические явления | 14 | 0,1 |
| Инфекции: | | |
| • ЛОР-органов | 10 | 0,1 |
| • нижних дыхательных путей | 3 | 0,03 |
| • кожных покровов | 2 | 0,02 |
| • мочевыводящих путей | 2 | 0,02 |
| • герпетическая инфекция | 3 | 0,03 |
| Повышение активности трансаминаз > 1,5N | 7 | 0,07 |
| Снижение числа лейкоцитов < $5,5 \times 10^9/\text{л}$ | 3 | 0,03 |
| Снижение числа тромбоцитов < $150 \times 10^9/\text{л}$ | 1 | 0,01 |

Таблица 4. Причины выбывания из исследования ($n = 104$)

| Причины | Недели наблюдения | | | | Всего |
|-------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 0–12 | 12–24 | 24–36 | 36–52 | |
| Тяжелые нежелательные явления | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Первичная неэффективность | 10 | 5 | 0 | 0 | 15 |
| Парциальная неэффективность | 0 | 3 | 5 | 5 | 13 |
| Потеря эффекта | 0 | 0 | 3 | 3 | 6 |

В связи с первичной неэффективностью в первые 3 мес из исследования выбыли 10 пациентов, через 3–6 мес — 5 детей. У них не было зарегистрировано 30% улучшения по АКР_{педи}.

Через 6–9 мес из исследования выбыли 8 пациентов: у 5 детей было зафиксировано 50% улучшение, но не было стадии неактивной болезни, у 3 была отмечена потеря эффекта (у 2 — после достижения 50%, у 1 — 30% улучшения).

Через 9–12 мес из исследования выбыли 8 пациентов: 5 — в связи с парциальной неэффективностью, 3 — в связи с потерей эффекта после достижения 50, 70% улучшения и фазы неактивной болезни.

Всем детям, выбывшим из исследования, были назначены генно-инженерные биологические препараты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время МТ является первым и наиболее часто назначаемым препаратом для лечения суставных вариантов ЮИА. Он включен во все рекомендации по лечению этого заболевания [7–9]. По результатам клинических исследований установлена максимально эффективная доза препарата, составляющая 15 мг/м² в нед [25, 26]. В настоящее время остается открытым вопрос о способе введения МТ. По данным ряда исследований, переключение с перорального на парентеральный путь введения позволяет добиться 30% улучшения по АКР_{педи} у 55–77% пациентов, ранее не отвечавших на пероральный прием МТ [26, 27]. В то же время в последних исследованиях [18] не было установлено достоверного различия в эффективности и безопасности МТ для перорального приема и подкожного введения.

Целью настоящего ретроспективного наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности МТ для подкожного введения в реальной клинической практике у детей в возрасте 1,5–16 лет с ЮИА без внесуставных проявлений.

Уже через 12 нед лечения было отмечено снижение всех показателей активности болезни (число суставов с активным артритом, с нарушением функции, индекс СНАQ, показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ).

Наши результаты согласуются с результатами, полученными в других исследованиях [18, 27]. Так, по данным К. Alsufyani и соавт., через 6 мес наблюдения улучшение АКР_{педи} 30/50/70 было зафиксировано у 67, 60 и 47% пациентов, соответственно [27]. В исследовании А. Klein и соавт. через 6 мес улучшение по тем же критериям было достигнуто у 72, 69 и 53% больных, соответственно [18].

Эффективность терапии МТ также подтверждается тем, что удалось значительно снизить дозу перорального пред-

низолона и избежать внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов у пациентов, находившихся в исследовании.

По данным немецкого регистра [18], МТ для подкожного введения был неэффективен лишь у 3% пациентов (в приведенном исследовании — у 15). Следует отметить, что такая разница в эффективности, вероятно, обусловлена разными критериями включения в исследование. В исследовании А. Klein и соавт. в анализ были включены только те пациенты, которые лечились МТ по меньшей мере 6 мес. В нашем исследовании эффективность МТ оценивалась у всех пациентов, которые получили, по крайней мере, 1 инъекцию препарата. В проведенном нами исследовании все дети с первичной неэффективностью выбыли в течение первых 6 мес терапии. В течение 6–12 мес наблюдения у пациентов фиксировали парциальную неэффективность (10 больных, 10%) или потерю эффекта (6, 6%).

Многолетнее применение МТ в ревматологической практике позволило хорошо изучить спектр его побочных эффектов [28, 29]. Профиль безопасности МТ для подкожного введения, по данным нашего исследования, не отличается от мировых данных. Нежелательные явления выражались инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей. Большинство инфекционных нежелательных явлений расценено как легкой степени тяжести. Ни одному пациенту препарат не был отменен из-за развития инфекционных нежелательных явлений. Всего зарегистрировано 0,1 случаев инфекционных нежелательных явлений на пациенто-год в сравнении с 0,06 в исследовании А. Klein и соавт. [18]. Повышение активности трансаминаз имело место в течение первых 6 мес терапии, что связано с особенностями метаболизма МТ. У пациентов были зарегистрированы случаи лейко- и тромбоцитопении, однако их частота (0,01–0,03) была сопоставима с результатами международных исследований (0,005) [18]. Летальных исходов на фоне лечения МТ зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты годового ретроспективного наблюдательного исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность метотрексата для подкожного введения в клинической практике у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и обеспечил нормализацию лабораторных показателей активности болезни у 38% больных без назначения и повышения дозы преднизолона *per os* и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, что позволило избежать развития тяжелых необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение и полное восстановление функции суставов практически у всех больных, стойкий эффект препарата у пациентов с суставными

вариантами ювенильного идиопатического артрита свидетельствуют о высокой эффективности метотрексата в случае его назначения на ранних сроках заболевания в адекватной дозе и форме введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology, 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2010. 9 p.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007. 359 с.
3. Денисова Р. В., Алексеева Е. И., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В., Валиева С. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО α . *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (3): 18–26.
4. Баранов А. А., Насонов Е. Л., Алексеева Е. И., Эрдес Ш. Ф., Ильин А. Г. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» (По материалам доклада на заседании Президиума РАМН, 17 января 2007 г.). *Вопр. совр. педиатрии*. 2007; 6 (1): 6–8.
5. Kroot E. J. A., van Leeuwen M. A., van Rijswijk M. H. et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann. Rheum. Dis*. 2000; 59: 954–958.
6. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. С. 25–71, 120–140.
7. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., Morgan Dewitt E., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J., Martini A., Rabinovich C. E., Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthr. Care Res*. 2011; 63 (4): 465–482.
8. Fleischmann R. Safety and efficacy of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Exp. Opin. Drug. Saf*. 2003; 2 (4): 347–365.
9. Баранов А. А., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Карагулян Н. А., Литвицкий П. Ф., Митенко Е. В., Слепцова Т. В., Фетисова А. Н., Чистякова Е. Г., Тайбулатов Н. И., Морев С. Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 37–56.
10. Hashkes P. J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294 (13): 1671–1684.
11. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити. 1996. 345 с.
12. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkkiainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70.
13. Visvanathan S., Wagner C., Marini J. C., Lovel D. J., Martini A., Petty R., Cuttica R., Woo P., Espada G., Gattorno M., Apaz M. T., Baildam E., Fasth A., Gerloni V., Lahdenne P., Quartier P., Sauremann R., Travers S., Mendelsohn A., Xu S., Giannini E. H., Ruperto N. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Rheumatol*. 2010; 8: 24.
14. Alarcon G. S. Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In: Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology, 13th Edn. W. J. Koopman (ed.). *Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins*. 1997; 1: 679–698.
15. Cronstein B. N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 1997; 23: 739–755.
16. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. *Rheumatism*. 2002; 49 (1): 20–24.
17. Cassidy J. T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J. Pediatr*. 1998; 133: 179–180.
18. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthr. Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64 (9): 1349–1356.
19. Ramanan A. V., Whitworth P., Baildam E. M. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child*. 2003; 88: 197–200.
20. Yokota S. Classification and treatment strategy for juvenile idiopathic arthritis. *Therapy*. 1999; 81: 766–772.
21. Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 1043–1049.
22. 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.
23. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 1655–1666.
24. 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.
25. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bio-availability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2009; 27 (6): 1047–1053.
26. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2191–2201.
27. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D. A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J. Rheumatol*. 2004; 31 (1): 179–182.
28. Kugathasan S., Newman A. J., Dahms B. B. et al. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J. Pediatr*. 1996; 128 (1): 149–151.
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.