

© Коллектив авторов, 2009

М.К. Осминина, Н.А. Геппе, Г.А. Лыскина, Г.В. Тугаринова,
Г.М. Рабиева, Ю.О. Костина

МОНОТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ – ВАРИАНТ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Проведена ретроспективная оценка эффективности монотерапии метотрексатом (МТХ) в лечении 41 ребенка с ограниченной склеродермией (ОС). МТХ использовали в дозе 10 мг/м² в неделю в среднем в течение 12 месяцев. Эффективность терапии оценивали через 3, 6, 12 месяцев с использованием оригинальной методики оценки поражения кожи при склеродермии по величине кожного счета, плотности кожи, специально разработанным индексам активности и склероза в очаге. Установлено, что только через 6 месяцев от начала терапии МТХ отмечено существенное уменьшение местной активности процесса, что подтверждалось достоверным снижением величины кожного счета, индекса активности ($p < 0,01$). Отмечено снижение среднего значения индекса склероза с 1,9 до 1,6 баллов ($p < 0,05$). Исчезновение периферического венчика вокруг очага отмечалось у 29 детей из 41 (70,7%), что отражает способность МТХ останавливать склеродермическое поражение тканей в фазу отека. Эффективность терапии МТХ через 12 месяцев приема препарата оказалась выше, чем через 6 месяцев. В частности, статистически значимое уменьшение среднего значения индекса склероза отмечено лишь через 12 месяцев лечения. Авторами делается вывод об эффективности МТХ в качестве монотерапии при ОС у 84% больных, в т.ч. у пациентов, ранее безуспешно лечившихся пеницилламином. Отмечена хорошая переносимость МТХ.

Ключевые слова: дети, ограниченная склеродермия, метотрексат.

Efficacy of monotherapy by Methotrexat (MTH) was estimated retrospectively in 41 children with local scleroderma (LS). MTH was used on the average during 12 months in dose 10 mg/m² once a week. Efficacy of therapy was estimated after 3, 6 and 12 months of treatment by original method of skin lesion estimation in cases of scleroderma, based on parameters of skin count, skin density and specially outworked index of activity and index of sclerosis in sclerodermal focus. Examination showed that significant reduce of local activity occurred only after 6 months of MTH therapy, and it was proved by significant decrease of skin count and index of activity ($p < 0,01$). Mean index of sclerosis decreased from 1,9 to 1,6 ($p > 0,05$). Peripheral crown around sclerodermal focus resolved in 29/41 patients (70,7%), and this fact proved that MTH could arrest sclerodermal lesion of tissue in stage of edema. Efficacy of MTH therapy was more high after 12 months of treatment than after 6 months; specifically statistically significant decrease of mean index of sclerosis occurred only after 12 months of treatment. Authors concluded that monotherapy by Methotrexat in cases of LC was effective in 84% of cases, including patients with history of insufficient treatment by Penicillamine. Examination showed sufficient MTH tolerance.

Key words: children, local scleroderma, Methotrexat.

Ювенильная ограниченная склеродермия (ЮОС) представляет собой наиболее частую форму ювенильной склеродермии (ЮС), которая характе-

ризуется хроническим воспалением соединительной ткани кожи и подлежащих структур (подкожной клетчатки, сухожилий, мышц) в отсутст-

Контактная информация:

Осминина Мария Кирилловна – к.м.н., доц. каф. детских болезней ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119881 г. Москва, Б. Пироговская ул., 19, стр. 1

Тел.: (495) 248-46-22, E-mail: mk_osminina@mail.ru

Статья поступила 26.11.09, принята к печати 2.06.10.

вии поражения сосудов и внутренних органов. Ограниченные формы ЮС встречаются в 5–6 раз чаще, чем системная склеродермия. Заболеваемость ЮОС составляет 1 на 100 000 населения [1].

До настоящего времени нет общепринятой классификации ЮОС, большинство авторов разделяют ЮОС на следующие 5 клинических форм. Выделяют очаговую бляшечную склеродермию, распространенную бляшечную склеродермию, линейную склеродермию, буллезную склеродермию и глубокую склеродермию [2]. Дебют болезни чаще всего приходится на 5-й–8-й год жизни ребенка, период активности заболевания составляет в среднем 3–5 лет. Как известно, дошкольный период детского возраста характеризуется интенсивным ростом и становлением опорно-двигательного аппарата ребенка, поэтому воспалительный процесс в соединительной ткани кожи, сухожилий, мышц, изменение васкуляризации подлежащих костных структур в период бурного роста тканей приводят к нарушению их роста и развития. Появляются сухожильно-мышечные контрактуры, дистрофия мышц, деформация и укорочение конечностей с формированием функциональной недостаточности. Несмотря на благоприятный в целом прогноз для жизни у больных ЮОС, развитие у них функциональной недостаточности в первую очередь опорно-двигательного аппарата приводит к инвалидизации детей с последующим ограничением их трудоспособности. Калечащие дефекты конечностей и лица развиваются у 44% детей с глубокой формой склеродермии и у 25% больных с линейной склеродермией.

Избежать развития стойких деформаций опорно-двигательного аппарата, обезображивающих изменений кожи позволяет раннее применение базисных, болезнь-модифицирующих препаратов [3]. К ним относят пероральные глюкокортикоиды (ГК), пеницилламин, метотрексат (МТХ), циклоспирин А и некоторые другие иммуноподавляющие препараты. Перечисленные средства являются препаратами патогенетического воздействия, которые в той или иной степени подавляют иммунное воспаление, сдерживают процессы повышенного коллагенообразования, дезорганизации соединительной ткани.

МТХ, по данным международного многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного у 750 детей с ОС, является наиболее часто используемым препаратом среди лекарственных средств базисной терапии. МТХ применяли у 37% детей с ЮОС, вошедших в исследование, преимущественно при глубокой и линейной формах заболевания [4].

Впервые в педиатрической практике МТХ был использован в 1948 г. для лечения острого лейкоза, с 1951 г. началось использование препарата в ревматологии, первоначально при ревматоидном артрите и псориазе. В 80-е годы прошлого столе-

тия МТХ занял ведущее место среди базисных противовоспалительных препаратов в ревматологии и в настоящее время в детской ревматологической практике является наиболее часто назначаемым препаратом.

МТХ является противоопухолевым, цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов. Путем ингибирования дигидрофолатредуктазы, МТХ вмешивается в синтез пуриновых нуклеотидов и их производных, что тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Метаболизм МТХ завершается в течение 24 ч и большая часть принимаемого 1 раз в неделю препарата находится внутри клеток в форме полиглутаминированных производных, что путем сложных внутриклеточных превращений приводит к высвобождению аденозина, обладающего противовоспалительной активностью. Другой механизм действия МТХ связан с влиянием на синтез полиаминов, что подавляет регенерацию метионина из гомоцистеина, которые принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

МТХ тормозит синтез, репарацию и клеточный митоз, что служит основой антипролиферативного и противовоспалительного действия препарата. Побочными действиями МТХ являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, снижение аппетита, боли в животе, понос). Возможно повышение уровня печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови, развитие кожных аллергических реакций, стоматит, учащение инфекционных заболеваний при приеме МТХ. Частота развития побочных эффектов МТХ, по данным ряда исследований, выше при наличии у больных полиморфизма гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФ).

Для уменьшения побочных действий МТХ назначают фолиевую кислоту постоянно, кроме дня приема МТХ.

Интерес к МТХ как препарату базисной терапии для лечения ЮС неуклонно возрастает в последние годы, его применяют в виде монотерапии и в комбинации с ГК. Вместе с тем, в литературе мы встретили немногочисленные публикации, посвященные оценке эффективности МТХ при ОС.

Впервые МТХ при ОС был использован у взрослых М.М. Seyger и соавт. в 1998 г. [5]. Авторы применили МТХ в качестве монотерапии у 9 пациентов с ОС, терапия оказалась эффективной у 67% больных, период лечения составил 6 месяцев. В 2000 г. появилась публикация Uziel Y. и соавт. [6] по результатам лечения 10 детей с ОС комбинированной терапией МТХ перорально совместно с пульс-терапией метилпреднизолоном в течение 3 дней каждого месяца. Спустя 3 месяца терапия оказалась эффективной у 90% детей.

По данным Fitch P.G. и соавт. [7], МТХ составляет основу безопасной и эффективной терапии

ОС у детей. Автором проведен ретроспективный анализ историй болезни 17 детей с ЮОС, которые получили лечение МТХ (12,5–25 мг еженедельно) с применением и без применения оральных ГК. Подавляющее большинство детей (12 из 17 человек) получали МТХ в сочетании с ГК per os, что, по-видимому, обусловило быстрое воздействие на патологический процесс. Только у одного пациента к концу периода наблюдения (в среднем 3 мес) сохранялись активные проявления болезни. К сожалению, эффективность терапии в этом исследовании оценивали только путем телефонного опроса родителей, без учета врачебной оценки динамики кожного процесса.

Представляется интересной работа Weibel L. и соавт. [8] по оценке эффективности и переносимости МТХ в сочетании с ГК у 34 детей с ЮОС. Прогрессирование заболевания прекратилось у 94% пациентов, при этом клиническое улучшение отмечено у всех больных в течение 5,7±3,9 месяцев. Средняя длительность периода наблюдения после лечения составляла 2,9±2,0 года. У 16 (47%) пациентов терапия была прекращена, когда было признано, что болезнь перешла в клинически неактивную стадию; однако у 7 из 16 пациентов (44%) после отмены лечения имел место рецидив болезни. При наблюдении в течение 0,2–7,0 лет у 24 из 34 пациентов (71%) достигнута ремиссия болезни. Нежелательные явления при проведении терапии были преходящими, не требовали отмены МТХ. Приведенные данные свидетельствуют о том, что МТХ в сочетании с ГК оказывает положительный терапевтический эффект и хорошо переносится детьми с ОС. Однако способность МТХ изолированно от ГК воздействовать на патологический процесс при ОС остается дискуссионной.

Использование МТХ перорально в малых дозах в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном в лечении взрослых пациентов с ОС было описано Kreuter A. и соавт. [9]. В работе использованы гистологический и ультразвуковой методы контроля эффективности терапии, что позволяет объективизировать полученные результаты лечения и делает данное исследование особенно ценным. 15 пациентов с гистологически подтвержденной ОС в тяжелой форме принимали МТХ 15 мг в неделю перорально в сочетании с дробным внутривенным введением метилпреднизолона 1000 мг в течение 3 дней ежемесячно на протяжении 6 месяцев. Эффективность терапии оценивалась посредством клинической балльной оценки, ультразвукового исследования с датчиком 20 МГц и гистологического анализа. Оценка безопасности лечения включала контроль нежелательных лекарственных реакций и клинико-лабораторные параметры. У 14 пациентов были купированы все признаки активной фазы заболевания, отмечалось существенное размягчение склеродермических очагов, что нашло отражение

в снижении среднего значения балла клинической оценки ($\pm\sigma$) от 10,9±5,3 в начале до 5,5±2,5 в конце лечения ($p<0,001$). Клиническое улучшение было подтверждено гистологическими данными и данными ультразвукового исследования. Не было отмечено никаких нежелательных лекарственных реакций, один пациент самостоятельно прервал лечение. Несмотря на объективные методы оценки эффективности терапии, использованные в исследовании, применение высокодозной пульс-терапии метилпреднизолоном наряду с МТХ не позволяет судить о собственном влиянии МТХ на проявления ОС.

На основании результатов приведенных исследований можно сделать вывод о том, что МТХ эффективен в лечении ОС. Вместе с тем исследование по оценке эффективности монотерапии МТХ при ОС носят единичный характер, содержат малое число наблюдений. Среди педиатров существует естественная настороженность к применению цитостатика, коим является МТХ, при ЮОС, поскольку поражение внутренних органов при данном варианте болезни отсутствует. По-видимому, психологический барьер к применению МТХ также обусловлен необходимостью многолетнего (2–5 лет) использования цитостатического препарата у детей пубертатного и предпубертатного возраста. Исходя из этого, целью работы явилось проведение оценки эффективности и безопасности монотерапии МТХ у большой группы детей с ЮОС.

Ретроспективный анализ эффективности и безопасности МТХ (Метотрексат, Ebewe Pharma) был проведен у 41 пациента с достоверным диагнозом ЮОС, проходивших лечение в специализированном ревматологическом отделении клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Возраст детей колебался от 5 до 18 лет (средний возраст 13,8±3,6 лет), часть детей (31 ребенок, 75%) ранее безуспешно получали пеницилламин (ПА), у 10 МТХ был назначен в качестве первого препарата базисной терапии. Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

Подавляющее большинство пациентов (87,8%) были женского пола, соотношение девочек и мальчиков в нашей группе составило 7:1. Преобладающим клиническим вариантом болезни в нашей группе оказалась линейная ЮОС, которая была диагностирована у 28 детей, у 9 из которых очаг был расположен на голове – в форме удара саблей. Следует отметить, что среди 28 детей с линейной склеродермией у 42,9% к началу терапии МТХ отмечались контрактуры в суставах за счет фиброзно-склеротических изменений околоуставных тканей. Еще у 3 пациентов поражение занимало половину туловища – гемитип. Бляшечная склеродермия выявлена у 10 больных, у 6 – распространенная бляшечная форма, у 4 – очаговая бляшечная форма. Средние значения кожного счета оказались невысокими и составили

Таблица

Клиническая характеристика больных

Показатели	Группа МТХ (n=41)
Девочки, абс. число (%)	36 (87,8%)
Мальчики, абс. число (%)	5 (12,2%)
Клиническая форма склеродермии, абс. число (%):	
очаговая бляшечная	4 (9,7%)
распространенная бляшечная	6 (14,7%)
линейная	28 (68,3%)
гемиформа	3 (7,3%)
Длительность заболевания до терапии МТХ, мес	63,5±6,7
Длительность заболевания до базисной терапии, мес	24,5±4,7
Индекс активности исходно, баллы	2,7±0,09
Индекс склероза исходно, баллы	1,9±0,15
Кожный счет исходно, баллы	7,1±0,88
Повышение уровня СОЭ, абс. число (%)	20 (48,8%)
Повышение уровня СРБ, абс. число (%)	7 (17,1%)
Повышение уровня РФ, абс. число (%)	9 (22%)
Повышение уровня АНФ, абс. число (%)	13 (31,7%)
Повышенный уровень АТ к Scl-70, абс. число (%)	8 (19,5%)

7 баллов при максимальном значении в 108 баллов. У 75% детей в качестве первого препарата базисной терапии был использован ПА, который затем в виду его низкой эффективности был заменен на МТХ, таким образом средняя длительность заболевания до начала лечения МТХ оказалась большой – 63 месяца. В очагах преобладали явления местной воспалительной активности (среднее значение индекса активности исходно составило 2,7 балла) и умеренные фиброзно-склеротические проявления (индекс склероза в среднем составил 1,9 баллов). Активность склеродермического процесса в исследуемой группе детей нашла отражение в виде повышения уровня СОЭ у 48% детей, наличия ревматоидного фактора у 22%, АНФ – у 13% и выявлении антител к Scl-70 у 19,5% больных.

Все пациенты получали в качестве базисной терапии только МТХ в средней дозе 10 мг/м² поверхности тела в неделю (10,2±0,17 мг/м²). МТХ назначали в таблетках, рассчитывая дозу на 1 м² поверхности тела. Дети принимали МТХ 1 раз в неделю, утром, натощак, поскольку всасывание препарата сильно зависит от приема пищи. Для уменьшения побочных действий МТХ назначали фолиевую кислоту в возрастной дозе ежедневно, кроме дня приема самого препарата.

Поскольку МТХ может вызывать интерстициальный легочный фиброз, всем пациентам перед назначением препарата и в последующем ежегодно проводили обязательное рентгенологическое исследование легких.

Для контроля за безопасностью и переносимостью МТХ регулярно (не реже 1 раза в месяц) проводили анализы крови общий и биохимический, анализ мочи общий.

Пациенты получали курсами (осень–весна) вазоактивные препараты, местное лечение с исполь-

зованием мазей с ГК, вазотропными препаратами.

Длительность лечения колебалась от 6 до 38 месяцев. Средняя продолжительность терапии МТХ составила 15,7±2,6 месяцев. Средний срок наблюдения составил 12 месяцев.

Оценку эффективности терапии проводили на основании собственной оригинальной методики, включающей одновременную оценку трех показателей, характеризующих поражение кожи: кожного счета, индекса активности и индекса склероза очагов (патент на изобретение «Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии») [10].

Определение кожного счета проводили по следующей методике, представляющей собой оригинальную модификацию методики определения кожного счета по Rodnan. Плотность кожи определяли в баллах (от 1 до 3) путем пальпации пораженных склеродермическим процессом участков тела, условно разделенного на 36 анатомических областей. Итоговую величину кожного счета определяли путем суммирования баллов. Таким образом, максимальный кожный счет может составить 108 баллов, что соответствует индуративному поражению (максимальная плотность 3 балла) всей поверхности тела.

Индекс активности был разработан для объективизации островоспалительных кожных изменений. Индекс активности 3 балла устанавливали при наличии в очаге индурации с лиловым венчиком по периферии, ростом площади очага, либо при появлении новых очагов в течение последних 4 недель. Индекс активности 2 балла присваивали в случае только индуративного поражения кожи, индекс активности 1 балл – поражение кожи в стадии эритемы и отека.

Индекс склероза использовали для объективизации фиброзно-склеротических изменений кожи и подлежащих тканей. Индекс склероза 3 балла считали при нали-

тии фиброзно-склеротических изменений кожи, подлежащей подкожной клетчатке, мышц, сухожилий, с развитием периартикулярных контрактур или деформации костной ткани. Индекс склероза 2 балла устанавливали при фиброзно-атрофических процессах в коже, подкожной клетчатке, индекс активности 1 балл – при наличии фиброзно-склеротических изменений только кожи.

Вышеперечисленные показатели оценивали через 6, 12 и, по возможности, 24 месяца от начала терапии. Через 6 и 12 месяцев от начала лечения проводили общую оценку эффективности терапии, которую трактовали как «хороший эффект» в случае снижения индекса активности и индекса склероза на 2 балла, «удовлетворительный» – при снижении индекса активности и индекса склероза на 1 балл, «неудовлетворительный» – при отсутствии динамики кожного процесса.

Оценку безопасности и переносимости терапии МТХ проводили по следующей шкале: переносимость трактовалась как «хорошая» при отсутствии субъективных жалоб и лабораторной активности и оценивалась в 1 балл; «удовлетворительная» – при наличии либо субъективных жалоб, либо изменений лабораторных показателей, однако не требующих отмены препарата – 2 балла; «плохая» переносимость, требующая отмены препарата, оценивалась в 3 балла.

Результаты исследования обработаны методами математической статистики. Достоверность различий средних значений в динамике определяли с помощью дисперсионного анализа критерия Стьюдента, также использовали критерий Вилкоксона для сравнения независимых выборок. С целью выявления и оценки взаимосвязи между длительностью болезни и эффективностью терапии использовали коэффициент корреляции.

Динамическое наблюдение за больными в первые 3 месяца лечения МТХ не выявило каких-либо существенных изменений оцениваемых нами показателей активности склеродермического поражения кожи. Отсутствие роста очагов либо появления новых участков поражения кожи свидетельствовало о необходимости продолжать терапию МТХ, и, по-видимому, было связано с активным местным лечением, в т. ч. с использованием гормональных мазей, которые больные получали в первые месяцы терапии. Эффект лечения развивался медленно, только через 6 месяцев от начала терапии отмечено существенное уменьшение местной активности процесса, что подтверждалось достоверным снижением величины кожного счета и индекса активности ($p < 0,01$).

Отмечалось также снижение среднего значения индекса склероза с 1,9 до 1,6 баллов, однако различия показателей статистически не достоверны. Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса на фоне терапии МТХ представлена на рис. 1. Исчезновение периферического венчика вокруг очага отмечалось у 29 детей из 41 (70,7%), что отражает способность МТХ останавливать склеродермическое поражение тканей в фазу отека.

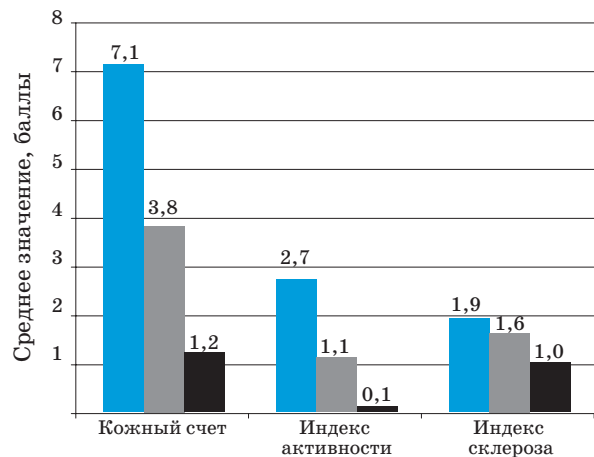


Рис. 1. Динамика средних значений показателей активности склеродермического процесса в группе пациентов, получавших МТХ.

■ – исходно, ■ – 6 мес, ■ – 12 мес.

В целом, эффект лечения через 6 месяцев оценен как хороший у 39% детей, удовлетворительный – у 33%, недостаточный – у 28% детей (рис. 2). Оценка эффективности терапии МТХ через 12 месяцев приема препарата показала лучшие результаты лечения, что, вероятно, объясняется необходимостью более продолжительного воздействия именно на фиброзно-склеротический характер поражения кожи, поскольку статистически значимое уменьшение среднего значения индекса склероза отмечено лишь через 12 месяцев лечения.

У одного пациента с гемиформой ЮС, получавшего монотерапию МТХ, с длительностью лечения 15 месяцев и хорошим эффектом проведенного лечения через 6 месяцев после отмены препарата отмечался рецидив. Возможными провоцирующими факторами явились перенесенные ОРВИ и гиперинсоляция.

При оценке эффективности МТХ выявлена обратная корреляционная связь между длительностью заболевания и эффектом терапии ($r = -0,52$): чем больше продолжительность болезни, тем меньше эффективность препарата.

Переносимость терапии МТХ оценивалась как «хорошая» у подавляющего большинства детей (81,4%) и «удовлетворительная» – у 16,9%. Препарат был отменен у одного ребенка из-за

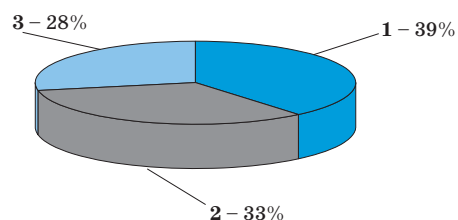


Рис. 2. Эффект терапии МТХ через 6 месяцев лечения. 1 – хороший, 2 – удовлетворительный, 3 – недостаточный.

тошноты в день приема препарата и увеличения уровня печеночных трансаминаз.

Полученные нами данные подтверждают эффективность монотерапии МТХ в качестве базисной терапии для лечения детей с ЮОС, что подтверждается статистически достоверным снижением показателей активности склеродермического процесса (кожного счета, индекса активности и индекса склероза, $p < 0,01$) через 6 и 12 месяцев терапии.

Нами проведена ретроспективная оценка использования МТХ у 41 ребенка с ЮОС. Установлено, что терапия МТХ привела к достоверному улучшению кожного процесса у 39% больных через 6 месяцев и у 84% детей через 12 месяцев терапии. Улучшение характеризовалось статистически достоверным снижением специально разработанных показателей активности склеродермического процесса. По нашим данным, эффект лечения МТХ развивается не ранее 6-го месяца терапии и проявляется в прекращении роста очагов, ликвидации проявлений местной активности в виде лилового венчика и отека, снижении индурации тканей. Влияние на фиброзно-склеротические изменения развивается значительно позже – к 12-му месяцу лечения. Через 12 месяцев лечения МТХ удалось ликвидировать периартикулярные контрактуры у 10 из 12 детей, имевших контрактуры к началу терапии МТХ.

Поэтому в случае отсутствия прогрессирования болезни (появление новых, рост имеющихся очагов) в первые 6–8 месяцев лечения не следует менять терапию ввиду отсутствия выраженного уменьшения фиброзно-склеротических процессов в коже и подлежащих тканях. Полученные данные убедительно свидетельствуют об эффективности МТХ в качестве монотерапии при ОС у детей и позволяют избежать назначения ГК детям из группы риска по развитию осложнений лечения преднизолоном. Среди наших пациентов были дети пубертатного периода с ожирением, вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, дисфункцией яичников, которым было крайне нежелательно назначать ГК. Длительная (более 12 мес) монотерапия МТХ позволила добиться у них ремиссии ЮОС без назначения ГК.

Анализ характера клинических вариантов ОС у детей, получавших МТХ, выявил, что линейные формы болезни с преобладанием фиброзно-склеротических изменений над отеочно-индуративными хорошо поддаются лечению МТХ в виде монотерапии. У больных с бляшечной формой болезни хорошо поддавались лечению изменения кожи в стадии эритемы, поверхностного отека либо на стадии атрофии и истончения кожи. Больные, у которых в очаге преобладали процессы индурации, избыточного отложения коллагена, в исследовании не включались и получали лечение пеницилламином.

Этот факт практически значим, поскольку полученные результаты позволяют проводить эффективную терапию без назначения большим ГК, которые обладают многими серьезными побочными эффектами, развитие которых особенно нежелательно в детском возрасте.

Проведенное исследование не выявило серьезных побочных эффектов МТХ. Хорошая переносимость терапии отмечалась у подавляющего большинства детей (81,4%) и лишь у одного ребенка МТХ был отменен из-за повышения уровня печеночных трансаминаз (более 2 норм).

Наиболее часто пациенты жаловались на тошноту и боли в животе в первые сутки после приема МТХ, причем девочки-подростки предъявляли данные жалобы значительно чаще, чем дети младшего школьного возраста. Прием препарата в утренние часы натощак, в день, свободный от занятий в школе, обильное питье существенно улучшали переносимость МТХ.

Назначение МТХ проводилось детям после купирования обострения хронических рецидивирующих микробно-воспалительных заболеваний, проводились регулярные противорецидивные курсы антимикробной терапии. Пациенты с латентной туберкулезной инфекцией наряду с МТХ получали курс специфической противотуберкулезной терапии. Детям младшей возрастной группы из группы часто болеющих детей МТХ старались не назначать.

Результаты нашего ретроспективного исследования согласуются с клиническими данными зарубежных авторов, свидетельствующими об эффективности МТХ при ЮОС [6, 7]. Отличие нашего исследования от проведенных ранее заключается в достаточно большом объеме клинического материала – 41 пациент с ОС, получивший монотерапию МТХ. Большая часть больных имели линейную форму ЮОС с периартикулярными контрактурами, признаками местной и лабораторной активности. Хороший эффект у 84% детей подтвержден данными оригинальной методики, которая позволила объективизировать поражение кожи, разграничивая фиброзно-склеротические и островоспалительные изменения. Полученные данные свидетельствуют о способности МТХ без ГК положительно влиять как на фазу отека и индурации, так и фиброзно-склеротическое поражение кожи. Представляется важным достаточно длительный период наблюдения за детьми в нашем исследовании по сравнению с зарубежными аналогами. Показано, что МТХ начинает свое терапевтическое воздействие при ЮОС не ранее 6-го месяца лечения, контактуры подвергаются обратному развитию начиная с 12-го месяца терапии МТХ.

Переносимость МТХ в нашем исследовании оказалась хорошей, отмена препарата была проведена у одного ребенка из-за токсического воздействия на печень.

Выводы

1. МТХ эффективен при ЮОС у детей в качестве монотерапии у 84% больных.

2. Терапия МТХ в дозировке 10 мг/м² поверхности тела оказалась эффективной у 80% пациентов ЮОС, ранее безуспешно лечившихся пеницилламином.

3. Терапевтическое влияние МТХ в виде монотерапии на склеродермические очаги развивается после 6 месяцев лечения; фиброзно-склеротичес-

кие поражения, в т. ч. периартикулярные контрактуры подвергаются обратному развитию не ранее 12 месяцев от начала лечения.

4. Основные нежелательные лекарственные реакции при приеме МТХ в виде тошноты, рвоты, повышения уровня печеночных трансаминаз и интеркуррентных инфекций отмечались у одного пациента и потребовали отмены препарата. В целом переносимость МТХ в дозе 10 мг/м² поверхности тела оказалась хорошей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская ревматологии. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова., Л.К. Баженовой. М: Медицина, 2002: 138–178.

2. *Foeidvari I, Woulters C, Avcin T, Zulian F.* Results of a multinational survey regarding preferences of paediatric rheumatologists in the treatment of juvenile systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. 11): 110.

3. *Zulian F.* Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum. Dis. Clinics of North America.* 2008; 34: 239–255.

4. *Zulian F, Athreya BH, Laxer R et al.* Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 (5): 614–620.

5. *Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM.* Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39 (2 Pt 1): 220–225.

6. *Uziel L, Feldman BM, Visentin MT et al.* Methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *J. Pediatr.* 2000; 136 (1): 91–95.

7. *Fitch PG, Rettig P, Burnham JM et al.* Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J. Rheum.* 2006; 33 (3): 609–614.

8. *Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT et al.* Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (5): 1013–1020.

9. *Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al.* Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 2005; 141 (9): 1091.

10. *Осминина М.К., Генпе Н.А., Тугаринова Г.В.* Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии. Патент на изобретение № 2331361, зарегистрирован 06.04.2007.