

**Т.В. Марушко<sup>1</sup>**  
**О.Б. Герман<sup>1</sup>**  
**С.А. Андрєєв<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

## ВПЛИВ МЕТОТРЕКСАТУ ЗАЛЕЖНО ВІД СПОСОБУ ЙОГО ВВЕДЕННЯ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХЬОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ З ЮРА

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, безпека фармакотерапії в педіатрії, Методжект.

*У статті розкрито роль різноманітних факторів у розвитку патології верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) залежно від складу комплексної терапії. Особлива увага приділяється порівнянню таблетованої та парентеральної форми основного базисного засобу — метотрексат. Парентеральна форма була представлена препаратом Методжект (компанія «Медак ГмБХ», Німеччина). Отримані дані свідчать про оптимальний профіль ефективності та безпеки препарату Методжект при тривалому застосуванні у дітей із ЮРА.*

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — тяжке імуніагресивне хронічне захворювання, що розвивається у дітей віком до 16 років, проявами якого є переважно деструктивно-запальні зміни в суглобах. Перебіг ЮРА характеризується формуванням стійкого оліго- чи поліартикулярного суглобового синдрому, хронічним неухильно прогресуючим перебігом, формуванням деструктивних змін у суглобах і як наслідок — швидким розвитком інвалідизації хворих, зниженням якості життя, соціальною та психологічною дезадаптацією [4].

Погіршення якості життя та інвалідизація дітей, що страждають на ЮРА, пов'язані не лише з ураженням опорно-рухової системи, але й з можливим розвитком патології внутрішніх органів, найменш вивченим з яких є ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2].

Більшістю дослідників патологія ШКТ перш за все розглядається лише як ускладнення проведеної патогенетичної терапії [10, 12, 18]. Проте ряд авторів виявили, що побічна дія протизапальної терапії при ЮРА поглиблює тяжкість вже зміненої слизової оболонки (СО) ШКТ в результаті порушення її трофіки, внаслідок генералізованого васкуліту, що лежить в основі патогенезу цього захворювання [3–5, 8, 21, 27].

Ознаки ураження системи травлення, за даними різних авторів, відзначають у 53–88% хворих на ревматоїдний артрит (РА) дорослих, ювенільний артрит [13–15, 19], однак, ці ураження часто недооцінюються та залишаються некоригованими. Пацієнти з ЮРА потребують базисної терапії в максимально ефективних дозах на ранніх стадіях хвороби. Однак при призначенні дітям імунідепресантів перед лікарями постає цілий ряд невирішених проблем. Однією з основних є відсутність універсального препарату, що впливає на всі ланки патогене-

зу. Негативну роль відіграє і пізніше призначення препаратів, які здатні призупинити розвиток деструкції суглобів. До того ж, більшість із препаратів, що застосовують у дорослих, не дозволені до використання у дітей.

У терапії ЮРА використовують широкий спектр протиревматичних засобів. До них належать: препарати, що модифікують симптоми хвороби (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК)), а також хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (хінолінові похідні, сульфасалазин, метотрексат (МТТ), лефлуномід, циклофосфан та ін.). В останнє десятиліття в терапію активно впроваджуються імуніологічні препарати.

НПЗП та ГК дають лише тимчасове зменшення вираженості больового синдрому і клінічних проявів активності. Достатньо виражений терапевтичний ефект цих препаратів відкинутий на другий план розуміння небезпеки ускладнень [22, 23]. Разом із тим багаторічне застосування ГК у дітей, навіть у низьких дозах, часто призводить до незворотних наслідків, серед яких пригнічення активності системи «гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз», нанізм, остеопороз, артеріальна гіпертензія, схильність до інтеркурентних інфекцій. У дослідженнях, проведених раніше, було відзначено, що ГК не призупиняють розвитку кістково-хрящової деструкції, а в деяких випадках незворотні тяжкі ускладнення від їх використання дають підстави для обмеження їх застосування в дитячій практиці. Більшість авторів вказують на те, що поєднання НПЗП і ГК поглиблює ризик розвитку медикаментозної гастропатії [7, 11, 26], інші автори, навпаки, вважають, що одночасний прийом НПЗП і ГК не призводить до підвищення тяжкості гастропатії внаслідок можливої протекторної дії ГК при поєднанні з НПЗП [16, 17].

Більшість протиревматичних препаратів, дозволених до застосування у дітей (хінолінові похідні, препарати золота, сульфасалазин), часто залишаються недостатньо ефективними [6].

МТТ залишається препаратом, що найбільш широко використовується для лікування ЮРА та по праву вважається золотим стандартом базисної терапії. За механізмом дії він є антиметаболітом і його проти-запальний ефект не пов'язаний із пригніченням циклооксигенази (ЦОГ). Однак відомо, що МТТ як цитостатичний засіб гальмує синтез, репарацію ДНК і клітинний мітоз [3, 9, 20, 24, 25]. Особливо чутливі до його впливу швидкопроліферуючі тканини, якими власне і є епітеліальні клітини СО ШКТ. Це пояснює зниження репаративних можливостей СО під безпосередньою дією цитостатичного препарату. Можливо, що саме на фоні цих порушень, при застосуванні НПЗП і ГК, виявлені клініко-ендоскопічні та морфологічні зміни будуть більш вираженими; особливо у разі перорального прийому МТТ, що спонукає до вибору більш оптимального шляху введення — парентерального [20, 24, 25].

За даними літератури відзначено тенденцію до більш частого розвитку ерозій та виразок шлунка на тлі комбінації НПЗП із МТТ [19, 20].

Мета проведеного нами дослідження — визначення впливу компонентів комплексної терапії ЮРА, що проводиться, на клініко-інструментальні та морфологічні зміни СО верхнього відділу ШКТ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ

Обстежено 92 дитини з ЮРА з переважно суглобовою формою віком від 6 до 18 років — 47 (51,1%) хлопчиків та 45 (48,9%) дівчаток, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні Клінічної дитячої лікарні № 1 міста Києва протягом 2007–2011 рр. Середня тривалість захворювання становила 3,66±2,26 року.

Хворих на ЮРА було розподілено на чотири групи: 1-ша — 21 (22,9%) хворий з ЮРА без проведеного раніше лікування, у зв'язку з тим, що 1) не потребували лікування, оскільки перебували на стадії ремісії (3 міс) та 2) потребували, але раніше не отримували; 2-га — 26 (28,2%) дітей з ЮРА, у схему лікування яких включено НПЗП; 3-тя — 23 (25%) дитини, у комплексну схему терапії яких, окрім НПЗП, включено МТТ перорально; 4-та — 22 (23,9%) хворих, у комплексну схему терапії, окрім НПЗП, включено препарат Методжект (МТТ для парентерального введення).

Для оцінки якості життя та вираженості гастро-дуоденальних симптомів скарги дітей із ЮРА було порівняно зі скаргами середньостатистичної популяції дітей — дані взяті з літератури (контрольна група).

Добову дозу препаратів (НПЗП, ГК, МТТ) розраховували відповідно до стандартів, прийнятих у педіатричній ревматології. ГК призначали епізодично методом внутрішньосуглобових введеннь.

Для виявлення клінічного симптомокомплексу ураження органів гастро-дуоденальної зони проведено ретельний збір анамнезу, в тому числі сімейного. При опитуванні хворих та їхніх батьків ціле-

спрямовано уточнювалася наявність гастроентерологічних скарг, їх характер і тривалість раніше проведеного лікування, зв'язок виникнення диспепсії з початком терапії.

Хворим проводили езофагогастро-дуоденоскопію (ЕГДС) із прицільною біопсією через 1 міс після початку терапії МТТ. Для гістологічного дослідження забирали по два зразки тканин із тіла шлунка і 2–3 зразки — з антрального відділу, згідно з рекомендаціями Л.Й. Аруїн та співавторів [1], та визначенням *H. pylori*.

Для оцінки морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) використовували візуально-аналогову шкалу для напівкількісного визначення вираженості запалення, стадії гастриту, наявності атрофії, кишкової метаплазії та ступеня колонізації *H. pylori* [1]. У ролі рангів використовували такі значення: 0 — відсутність ознаки; 1 — слабкий ступінь вираженості ознаки; 2 — помірний ступінь; 3 — виражена ознака.

При вивченні біоптатів СОШ звертали увагу на стан компонентів СО у трьох компартментах: I — покривно-ямковий епітелій; II — перешийкова ділянка (істмічний відділ, проліферативний компартмент); III — дно залоз (середня і нижня третина залоз до базальних відділів). Морфометрія включала вимірювання товщини СОШ, висоти залоз та глибини ямок. Розраховували середнє арифметичне за кожним показником і визначали їх співвідношення: 1) довжина ділянки покривно-ямкового епітелію/довжина ділянки секреторного епітелію (ПЯЕ/СЕ); 2) довжина ділянки покривно-ямкового епітелію/товщина СОШ (ПЯЕ/СОШ); 3) довжина ділянки секреторного епітелію/товщина СОШ (СЕ/СОШ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 48 (52,8%) дітей із ЮРА у клініці домінував ізольований диспептичний синдром (відчуття раннього насичення, тяжкість, біль в епігастральній ділянці, зниження апетиту, нудота). У 9 (9,2%) хворих домінуючим був рефлюксний синдром, що характеризувався типовими симптомами — печією, відчуттям грудки за грудиною, відрижкою (табл. 1).

Таблиця 1

Показники якості життя в балах за шкалою оцінки тяжкості гастроентерологічних симптомів (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)

Шкала	Група				Контроль
	1-ша (n=21)	2-га (n=26)	3-тя (n=23)	4-та (n=22)	
Абдоминальний біль	4,1±2	7,6±0,5	11,3±1,7	9,5±1,6	2±1*
Диспептичний синдром	14,3±0,1	22,4±1,0 <sup>^^</sup>	24,5±1,2 <sup>^^</sup>	9,7±1,2	6,2±2,1*
Рефлюксний синдром	16,9±2,3 <sup>^^</sup>	7,1±3,1	9,3±0,6	7,1±0,3	4,7±1,6
Синдром діареї	11,2±2,7	14,2±0,4	10,9±1,1	9,8±2,0	4,8±1,4*
Синдром обстипації	13,7±1	14,3±2,0	11,5±1,7	7,5±0,8	4,5±1,5*
Сумарний бал	60,2±1,6	65,6±1,3 <sup>^^</sup>	67,5±2,1 <sup>^^</sup>	43,6±0,8	22,2±1 <sup>##</sup>

Різниця порівняно з контролем достовірна при: \*p<0,05; \*\*p<0,01; між-групова різниця достовірна при: <sup>^</sup>p<0,05; <sup>^^</sup>p<0,01.

На момент надходження до стаціонару у дітей 2-ї та 3-ї груп у клінічній картині превалював диспептичний синдром, вираженість якого становила  $22,4 \pm 1,0$  та  $24,5 \pm 1,2$  бала за шкалою GSRS. У дітей 1-ї групи переважав рефлюксний синдром —  $16,9 \pm 2,3$  бала, що мав свої відмінні риси: домінування скарг на відрижку «гірким», «повітрям» над печією. Больовий синдром був менш характерним і становив  $4,1 \pm 2$  бали.

У групі дітей, які приймали Методжект, вираженість диспептичного та рефлюксного синдромів була достовірно нижчою і становила  $9,7 \pm 1,2$  та  $7,1 \pm 0,3$  бала відповідно (міжгрупова різниця достовірна при  $p < 0,01$ ; різниця порівняно з контролем достовірна при  $p = 0,04$  для диспептичного синдрому та наближується до достовірної —  $p = 0,058$  — для синдрому рефлюксу).

Вищий загальний бал, що характеризує зниження якості життя, спостерігався у дітей 2-ї та 3-ї груп —  $65,6 \pm 1,3$  та  $67,5 \pm 2,1$  бала відповідно, у дітей 1-ї та 4-ї груп він становив —  $60,2 \pm 1,6$  та  $43,6 \pm 0,8$  бала ( $p < 0,01$ ).

Будь-яких неприємних відчуттів з боку органів травлення не було у 35 (38,04%) хворих.

Оцінювали кислотоутворюючу функцію шлунка за результатами короткочасної рН-метрії, що у пацієнтів з ЮРА достовірно частіше ( $p = 0,039$ ) реєструється нормаоцидність — 66 (71,7%) обстежених, тобто спостерігається збереження кислотоутворюючої функції основних залоз, як в базальну, так і стимульовану фази з компенсованою кислотно-нейтралізуючою функцією. Статистично достовірних залежностей між групами не виявлено ( $p < 0,05$ ).

Серед ендоскопічних ознак ураження СОШ на тлі ЮРА специфічним виявилось поєднане ураження тіла та вихідного відділу шлунка. Ендоскопічна картина СОШ у дітей досліджуваних груп характеризувалася переважанням помірного та легкого ступеня вираженості гіперемії СОШ у дітей 4-ї групи (1 (1,7±0,02%) та 5 (8,7±0,4%) випадків відповідно) порівняно з випадками 3-ї групи, де переважав виражений ступінь гіперемії — 5 (8,7±1,2%) випадків ( $p = 0,031$ ). Поверхневі й тотальні форми ураження переважали над обмеженими та гіпертрофічними варіантами. У 39 (40,2±3,34%) дітей спостерігалась незмінена ендоскопічна картина СО верхніх відділів ШКТ. З вірогідністю, яка наближується до статистично достовірної ( $p = 0,062$ ), встановлено переважання випадків з ендоскопічно інтактною СО верхніх відділів ШКТ у дітей 4-ї групи.

Відмінність між відносною частотою поєднаної появи певного патерну ендоскопічних змін СО верхніх відділів ШКТ при кожному з 4 типів медикаментозної терапії встановлювали за результатами визначення критерію  $\chi^2$  МакНемара. Виявлено статистично достовірні відмінності для поверхневих змін ( $\chi^2 = 38,215$ ;  $p = 0,011$ ), ерозивних змін ( $\chi^2 = 87,360$ ;  $p = 0,023$ ), нормальної фіброгастроуденоскопії (ФЕГДС)-картини СО верхніх відділів ШКТ та застосування НПЗП ( $\chi^2 = 20,03$ ;  $p = 0,041$ ). Не виявлено статистично достовірної відмінності поєднаної появи нормальної ФЕГДС-картини СО верхніх відділів

ШКТ та прийомом перорального МТТ ( $\chi^2 = 617,121$ ;  $p = 0,749$ ). Для уточнення спрямованості виявлених статистично достовірних відмінностей проведено кореляційний аналіз тау Кендалла, за результатами якого встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між застосуванням Методжекту та відсутністю ендоскопічних змін (коефіцієнт кореляції  $+0,24$ ;  $p < 0,05$ ), між прийомом НПЗП та наявністю поверхневих змін СО верхніх відділів ШКТ (коефіцієнт кореляції  $+0,43$ ;  $p < 0,01$ ). Крім того, встановлено сильний від'ємний кореляційний зв'язок між прийомом МТТ перорально і відсутністю ендоскопічних змін СО (коефіцієнт кореляції —  $0,63$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Гістологічні зміни у СОШ у дітей з ЮРА у групах дослідження (Me±SD)

Група		Показник			
		Запалення	Активність	Атрофія <sup>1</sup>	<i>H. pylori</i>
1-ша	Тіло	1,6±0,2	0,59±001	0/0	0,3±0,3
	Анtrum	1,71±0,11	0,66±0,2	0/0	0,7±0,2*
2-га	Тіло	1,8±0,31	0,87±0,2	0/0,34±0,02	0,5±0,01
	Анtrum	2,0±0,01	1,5±0,12*	0/0,56±0,21*	1,3±0,03
3-тя	Тіло	1,79±0,7	1,37±0,43	0/1,2±0,25**	1,76±0,44*
	Анtrum	2,0±0,3**	1,69±0,34*	0/1,24±0,43	2,0±0,5
4-та	Тіло	1,24±0,12	0,54±0,31	0/0,2±0,01	0,4±0,06
	Анtrum	1,33±0,32	0,66±0,24	0/0,3±0,02	1,6±0,42

<sup>1</sup>Позначено: справжня атрофія/невизначена атрофія. Міжгрупова різниця достовірна при: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

Загалом встановлено такі особливості: при ендоскопічному дослідженні спостерігається недооцінка вираженості запальних змін органів ШКТ і має місце гіподіагностика гастриту та гастродуоденіту (хибнопозитивний результат); частота випадків нормальної гістологічної структури СОШ переважала у дітей молодшого шкільного віку порівняно з дітьми старшої вікової групи — 19,2 та 14,0% відповідно.

У біоптатах СОШ хворих 2-ї групи морфометрично визначалося зменшення в 1,2–1,3 раза ділянки ПЯЕ, СЕ, товщини СОШ порівняно з групою без лікування. Загальний нормований індекс для цієї групи становив  $-0,26$ , що свідчить про виражену дезорганізацію в компартментах СОШ. Негативне значення показників порівняно з групою хворих, які не отримували лікування, свідчить про напрям структурних перетворень СО, зумовлений специфікою лікування.

При дослідженні матеріалу 3-ї групи морфометрично виявлено зменшення (в 1,4 раза порівняно з групою нелікованих дітей з ЮРА) ділянок ПЯЕ, СЕ, і зменшення в 1,2 раза товщини СОШ при нормованому значенні  $-0,73$ ;  $-0,79$ ;  $-0,47$  відповідно. Нормований індекс морфометричних ділянок шлунка становив  $-0,34$ .

При дослідженні матеріалу 4-ї групи встановлено зниження індексів ПЯЕ/СОШ, СЕ/СОШ, що свідчить про відносне збільшення компартментів СОШ. Загальний нормований індекс становив  $-0,15$  для СОШ при ступені коливання показників у межах до 10% рівня хворих 1-ї групи.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать про те, що характер медикаментозної терапії впливає на активність і тяжкість запального проце-



су в СОШ. Так, при проведенні лікування за схемою із включенням МТТ перорально та у групі з лікуванням НПЗП, морфологічна картина СО відповідає вираженому активному запаленню. Виявляються структурні зміни як епітеліального пласта, так і базальної мембрани. У групі хворих, які застосовували Методжект, морфологічна картина СОШ відповідає критеріям слабкоактивного чи неактивного гастриту. При цьому епітеліальний пласт зберігає свою структуру на більшій протяжності біоптату.

Істотною є також міжгрупова відмінність у показнику ступеня заселення *H. pylori* в СО антрального відділу шлунка: у 2-й та 3-й групах цей показник в 1,5 раза вищий, ніж у хворих 1-ї та 4-ї груп. Це можна трактувати не лише як загальну тенденцію асоційованості ЮРА з хронічною персистуючою інфекцією, в тому числі хелікобактерною, а й припустити, що в розвитку патологічних змін у хворих 2-ї та 3-ї груп провідну роль відіграють інфікування *H. pylori* разом із пероральним застосуванням МТТ та НПЗП. У пацієнтів 4-ї групи, в комплексну схему терапії яких, крім НПЗП, був включений Методжект, більше значення мають мікроциркуляторні порушення, пов'язані з патогенезом основного захворювання за відсутності виражених (статистично достовірних) відмінностей між основними показниками 1-ї групи.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз клінічного симптомокомплексу ураження органів гастроудоденальної ділянки та дослідження якості життя за допомогою україномовного спеціалізованого опитувальника гастроентерологічного хворого GSRS у дітей з ЮРА виявив, що у групі дітей, які застосовували Методжект, вираженість диспептичного та рефлюксного синдромів була достовірно нижчою. Вищий загальний бал, що характеризує зниження якості життя, спостерігався у дітей 2-ї та 3-ї груп —  $65,6 \pm 1,3$  та  $67,5 \pm 2,1$  бала відповідно, у дітей 1-ї та 4-ї груп він становив  $60,2 \pm 1,6$  та  $43,6 \pm 0,8$  бала ( $p < 0,01$ ).

2. Зміни стану СОШ у дітей з ЮРА залежать від комплексу медикаментозної терапії: при застосуванні НПЗП переважають морфологічні ознаки запалення з помірною активністю, при пероральному прийомі МТТ — спостерігається виражена активність запалення в СО антрального відділу шлунка, при парентеральному прийомі МТТ — морфологічна картина слабого або поверхневого запалення.

3. У дітей з ЮРА оптимальним є проведення ендоскопічного обстеження з біопсією, які дозволять об'єктивізувати розвиток гастроудоденальної патології, своєчасно виявити фактори ризику та виділити з численних ланок патогенезу внесок медикаментозно-індукованого ушкодження СОШ.

4. Парентеральне застосування МТТ (препарат Методжект) продемонструвало значно менше побічних реакцій з боку ШКТ, ніж таблетована форма. Тому слід віддати перевагу парентеральному шляху введення МТТ, що дозволить збільшити кількість пацієнтів і тривалість лікування базисною терапією, при дотриманні моніторингу побічних реакцій.

## ВЛИЯНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ЕГО ВВЕДЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ЮРА

*Т.В. Марушко, Е.Б. Герман, С.А. Андреев*

**Резюме.** В статье приведена роль различных факторов в развитии патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) в зависимости от состава комплексной терапии. Особое внимание уделено сравнению таблетированной и парентеральной форм основного базисного препарата — метотрексата. Парентеральная форма представлена препаратом Методжект («Медак ГмбХ», Германия). Полученные данные свидетельствуют об оптимальном профиле эффективности и безопасности препарата Методжект при длительном применении у детей с ЮРА.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, безопасность фармакотерапии в педиатрии, Методжект.

## THE INFLUENCE OF METOTREXATE DEPENDING ON THE METHOD OF INJECTION ON GASTRO-INTESTINAL PATHOLOGY TRACT ON THE STATE OF UPPER SECTION MUCOUS WITHIN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

*T.V. Marushko, O.B. German, S.A. Andreev*

**Summary.** The article deals with comparative analysis (clinic-instrumental and morfological) of state of upper gastrointestinal tract (GT) in children suffering from juvenile rheumatoid arthritis (JRA), depending on the composition of complex therapy. The choice of the pharmacological therapy has its effect on severity of lesions in mucous tunic of GT in children with JRA. Special attention was given to the compare oral and parenteral form methotrexate, which is of main basic drug JRA. Parenteral form was present the medication Metoject («Medac HmbH», Germany). The received returns proves the optimal profile of efficacy and safety of Metoject medication during long usage within children with JRA and enable to consider the medication as an alternative to oral form.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, pharmacotherapy safety in pediatrics, Metoject. □

**Список використаної літератури:**  
[www.rheumatology.kiev.ua](http://www.rheumatology.kiev.ua)