



Назарчук И.И.✉, Строгая Н.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние длительного применения метотрексата на состояние гемопоэза у детей с идиопатическим артритом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Назарчук И.И.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Строгая Н.В.

Подана: 05.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: enazar76@gmail.com

Резюме

Введение. В настоящее время лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) основывается прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, предусматривающей подавление системного аутоиммунного ответа. Для достижения этой цели применяется метотрексат (МТ), который является препаратом первой линии. Однако, несмотря на достоинства МТ, существует значительный риск прерывания лечения из-за непереносимости и/или развития побочных эффектов. Поскольку опубликованные ранее исследования показали противоречивые результаты и многие вопросы остаются без ответа, идентификация и оценка непереносимости МТ у детей с ЮИА, оценка потенциальных факторов риска развития побочного действия на систему кроветворения и последующая стратегия лечения заболевания являются актуальными.

Цель. Изучить влияние длительного приема метотрексата на состояние эритроцитарного звена, грануло-моноцитарный, мегакариоцитарный и лимфоцитарный ростки крови.

Материалы и методы. Исследование было проведено на протяжении 5 лет среди 32 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», принимавших МТ. Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Результаты. Выявлена взаимосвязь между дозой МТ и показателями эритроцитарного, тромбоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного рядов. При увеличении дозы МТ отмечено увеличение содержания гемоглобина ($p=0,014$), среднего объема эритроцита ($p=0,003$) и средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p=0,007$), ретикулоците ($p=0,029$) и эритроците ($p=0,033$). Выявлена зависимость между дозой МТ и тромбоцитарными показателями. При увеличении дозы МТ отмечается увеличение тромбоцитов в объеме (MPV, $p=0,003$) и увеличение содержания гигантских тромбоцитов (PLCR, $p=0,001$). Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови, что объясняется фармакокинетикой препарата: он влияет на макрофаги

и моноциты, что в дальнейшем опосредованно будет вызывать снижение ФНО- α . Так, увеличение дозы МТ вызывало уменьшение содержания лимфоцитов ($p=0,018$), моноцитов ($p=0,010$) и лейкоцитов ($p=0,004$) за счет уменьшения содержания палочкоядерных нейтрофилов ($p=0,030$). При увеличении дозы МТ отмечалось снижение ФНО- α ($p=0,035$), который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами, и увеличение ИЛ-1 β ($p=0,023$) и ИЛ-4 ($p=0,043$), что свидетельствует об изменении регуляции иммунного ответа с увеличением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 Т-хелперами 2-го типа и компенсаторной продукцией ИЛ-1 β макрофагами и фибробластами в ответ на снижение синтеза либо угнетение ответа на ФНО- α .

Заключение. Применение МТ способствовало достижению ремиссии на 3-м месяце использования в виде снижения острофазовых показателей воспаления, качественного изменения эритроцитов (увеличение их объема и роста содержания гемоглобина в них) без увеличения их количества, увеличения содержания железа и зрелых форм ретикулоцитов. При этом отсутствовали побочные эффекты МТ и не отмечено увеличения содержания аминотрансфераз. Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови. Таким образом, коррекция дозы МТ может оказывать терапевтический эффект на течение анемии хронических заболеваний (АХЗ) либо сочетания АХЗ с истинным дефицитом железа.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, анемия, общий анализ крови, дети

Nazarchuk I.✉, Strogaya N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Effects of the Long-Term Use of Methotrexate on Haemopoiesis in Children with Idiopathic Arthritis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, editing, processing, text writing – Nazarchuk I.; the concept and design of the study, the collection of material, the editing – Strogaya N.

Submitted: 05.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: enazar76@gmail.com

Abstract

Introduction. Currently, the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is based primarily on anti-inflammatory therapy, which includes the suppression of a systemic autoimmune response. To this end, methotrexate (MT) is used as a first-line drug. However, despite the disadvantages of MT, there is a significant risk of interrupting treatment due to obsolescence and/or development of side effects. Since earlier studies have shown contradictory results and many questions remain unanswered, the identification and evaluation of MT resistance in children with UIAs and the assessment of potential side-effect risk factors for hemorrhages and the subsequent treatment strategy are relevant.

Purpose. Study the effects of long-term methotrexate on the state of the erythrocytic link, on the granulo-monocytic, mega-cariocytic and lymphocytic blood plant.

Materials and methods. The study was carried out among 32 children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis during the five-year observation period of the MT. Diagnosis and treatment of patients with UIAs was carried out in accordance with the approved clinical protocol on diagnosis and treatment of patients (children) with immuno-inflammable rheumatic diseases (2024).

Results. There is a correlation between the MT dose and the indicators of the erythrocytic, thrombocytic and granulocytic-monocytic series. An increase in the MT dose showed an increase in hemoglobin ($p=0,27$; $p=0,014$), an average amount of erythrocyte ($p=0,32$; $p=0,003$) and an average concentration of hemoglobin in erythrocyte ($p=0,30$; $p=0,007$), reticulocyte ($p=0,25$; $p=0,029$) and erythrocyte ($p=0,24$; $p=0,033$) and a dose of MT. There is a correlation between the MT dose and the thrombocytic indicators. With an increase in the MT dose, there is an increase in thrombocytes (MPV, $p=0,32$; $p=0,003$) and an increase in giant thrombocytes (PLCR, $p=0,36$; $p=0,001$). The increased dose of MT has had a negative impact, mainly on the lymphocytic and monocytic series of blood cells, due to the pharmacokinetics of the drug – the effect on macrophages and monocytes, which in the future will indirectly cause a decrease in TNF- α . For example, the increase in MT dose resulted in a decrease in lymphocytes ($p= -0,26$; $p=0,018$), monocytes ($p= -0,28$; $p=0,010$) and leukocytes ($p= -0,31$; $p=0,004$) by a decrease in stick nuclei ($p= -0,24$; $p=0,030$). At the increase in the dose of methotrexate, there was a decrease in TNF- α ($p= -0,33$; $p=0,035$), which is synthesized mainly by monocytes and macrophages, and an increase in IL-1 β ($p=0,35$; $p=0,023$) and IL-4 ($p=0,31$; $p=0,043$), which showed a change in the regulation of the immune response, with an increase in the synthesis of IL-4 T-helpers, type 2, and compensation products IL-1 β macrophages and fibroblasts in response to a decrease in synthesis or oppression of the response to TNF- α .

Conclusion. The use of methotrexate has contributed to the remission of 3 months in the form of reduced acute inflammation rates, qualitative changes in erythrocytes (increased volume and increased hemoglobin content) without increasing the number of hemoglobins, increased iron content and mature forms of reticulocytes. There were no side effects of MPs and no increase in aminotransphras. The increased dose of MT has had a negative impact, mainly on the lymphocytic and monocytic blood cells. Thus, dose correction of methotrexate can have a therapeutic effect on chronic anemia or a combination of chronic anemia and true iron deficiency.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, anemia, general blood test, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Медицинская профилактика и лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) основывается прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, предусматривающей подавление системного аутоиммунного ответа. В настоящее время для этой цели применяется метотрексат (MT), который является базисным препаратом и используется на протяжении длительного времени. Отмена препарата возможна не ранее двухлетнего периода стабильной ремиссии заболевания [1].

МТ является цитостатиком, относящимся к группе антиметаболитов фолиевой кислоты. Механизм его действия обусловлен подавлением активности фермента дигидрофолатредуктазы, что препятствует восстановлению дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую и таким образом блокирует перенос углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов, в особенности синтез и репарацию ДНК, и тормозит клеточный митоз. В основном МТ метаболизируется в печени и выводится через почки, в которых может удерживаться в течение нескольких недель или даже месяцев. Доказано, что МТ обладает значительной эффективностью при лечении ЮИА, поэтому считается предпочтительным противоревматическим препаратом первой линии, модифицирующим течение заболевания, и назначается в качестве монотерапии или в сочетании с биологическими препаратами. Однако, несмотря на достоинства данного препарата, существует значительный риск прерывания лечения из-за высокой распространенности его непереносимости, развития побочных эффектов. Наиболее частым побочным действием у детей с ЮИА со стороны системы кроветворения является развитие анемии (в том числе апластической), тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении, агранулоцитоза, эозинофилии, панцитопении [2]. В литературе обсуждается влияние на развитие данного побочного действия таких факторов, как пол, возраст, активность заболевания, продолжительность лечения, дозировка и способ введения лекарства, а также генетические и психологические аспекты [3]. Поскольку опубликованные ранее исследования показали противоречивые результаты и многие вопросы остаются без ответа, идентификация и оценка непереносимости МТ у детей с ЮИА, оценка потенциальных факторов риска развития побочного действия на систему кроветворения и последующая стратегия лечения заболевания являются актуальными.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния длительного приема метотрексата на состояние эритроцитарного звена, грануло-моноцитарный, мегакариоцитарный и лимфоцитарный ростки крови.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на протяжении 5 лет среди 32 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», принимавших данный препарат. Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному в стране клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Средний возраст пациентов составил $10,1 \pm 0,4$ года. Это были дети с суставной формой заболевания, которая характеризовалась отсутствием ревматоидного фактора в крови (серонегативный вариант), наличием не более 5 пораженных суставов (олигоарткулярный вариант согласно классификации EULAR/ACR либо олигоарткулярный персистирующий артрит согласно классификации ILAR). Всем пациентам проводились общий анализ крови, биохимическое исследование крови, исследование цитокинового профиля перед началом применения препарата и на момент достижения ремиссии. Терапевтическая доза МТ назначалась из расчета $10\text{--}15 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю в фиксированный день, стартовая доза составляла $2,5\text{--}5 \text{ мг}$ в неделю с постепенным увеличением дозы на $2,5 \text{ мг}$ 1 раз в неделю до достижения целевой

дозы. При применении МТ назначали фолиевую кислоту ежедневно вне дня приема МТ (не ранее 24 часов от момента последнего приема) в дозе 1 мг в сутки. Эффективность лечения МТ оценивалась через 3 месяца непрерывного применения препарата по достижению/недостижению клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания. Доза МТ у пациентов с ЮИА составила 15,0 (10,0; 15,0) мг/м² в неделю и рассчитывалась по площади поверхности тела по номограмме для определения площади поверхности тела, исходя из массы и длины тела (Grawford J.D., Terry M.E., 1970). Средняя длительность приема МТ составила 6,1±0,4 года. Достижение ремиссии заболевания на фоне терапии МТ происходило на 3,2±0,5 месяца.

У пациентов преобладало поражение коленных суставов (установлено у 75% пациентов), реже отмечалось поражение плечевого и локтевого суставов. Клиническая характеристика состояния пораженного сустава включала в себя выявление ограничения подвижности сустава и определение активности заболевания с использованием шкалы активности JADAS-27, оценки функциональной активности по CHAQ. Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) используется для оценки степени активности заболевания и, в зависимости от числа оцениваемых суставов, существует в трех версиях – 10, 27 и 71 [4]. Во всех трех версиях индекса определяется число активных суставов, СОЭ, общая оценка заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) пациентом или законными представителями и лечащим врачом. Оценка функциональной недостаточности проводилась с применением специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), в котором минимальное значение – 0, максимальное – 3 [4]. В табл. 1 указана характеристика суставного синдрома.

Среди исследуемых лабораторных показателей оценивались показатели общего анализа крови с определением ретикулоцитов и ретикулоцитарных индексов [5], показатели обмена железа и цитокинов: сывороточное железо, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, общая и латентная (ненасыщенная) железосвязывающая способность сыворотки, насыщение железом трансферрина, гепсидин, интерлейкины (1β, 4, 6, 10), интерферон-γ, фактор некроза опухолей-α. Исследования выполнены на иммуноферментном анализаторе Multiskan (Финляндия) с использованием реагентов «Вектор-Бест» (РФ), «Арвитмедикл» (Республика Беларусь) и FineTest (КНР) на базе лаборатории биохимических методов исследования НИЧ НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «БГМУ».

Таблица 1
Характеристика суставного синдрома у одного пациента, n=32
Table 1

Characteristics of joint syndrome in one patient, n=32

Показатель	Значение
Продолжительность утренней скованности, мин, Ме (Q25; Q75)	20 (10; 40)
Число болезненных суставов, абс., Ме (Q25; Q75)	1 (0; 4)
Число припухших суставов, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 6)
Число суставов с ограничением движений, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 4)
Число суставов с активным артритом, абс., Ме (Q25; Q75)	2 (0; 5)
CHAQ, баллы, M±m	2 (1; 3)
JADAS-27, баллы, M±m	3 (2; 4)



Статистический анализ проводился при помощи программ Excel 2010 (разработчик Microsoft), Statistica 13.0 (разработчик StatSoft) и MedCalc (разработчик MedCalc Software Ltd., версия 20.104).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами установлено влияние приема МТ как препарата базисной терапии на ряд показателей общего анализа крови. В табл. 2 указана характеристика ОАК у пациентов до начала базисной терапии и при достижении ремиссии.

Клиническая эффективность базисной терапии МТ выражалась в уменьшении количества припухших и болезненных суставов, отсутствии либо уменьшении длительности утренней скованности.

Применение МТ способствовало нормализации острофазовых показателей воспаления в виде не только снижения СОЭ ($U=239,0$; $p<0,001$), но и уменьшения содержания С-реактивного белка до нормальных значений – $1,4 (1,1; 3,0)$ г/л ($U=379,5$;

Таблица 2
Сравнение ОАК у пациентов до начала базисной терапии и при достижении ремиссии (Me (Q25; Q75))
Table 2
Comparison of UAC in patients before baseline therapy and after remission (Me (Q25; Q75))

Показатели	Обследованные пациенты, n=32		Статистическая значимость различий (U; p)
	до начала базисной терапии	при достижении ремиссии на фоне базисной терапии и после проведения профилактики	
WBC, $10^9/\text{л}$	7,9 (6,7; 9,7)	7,1 (6,3; 8,4)	540,5; 0,035
RBC, $10^{12}/\text{л}$	4,5 (4,3; 4,8)	4,4 (4,3; 4,7)	702,0; 0,621
Hb, г/л	115,5 (111,0; 121,0)	122,0 (119,0; 129,0)	380,5; <0,001
Hct, %	34,5 (32,9; 36,0)	36,9 (35,1; 38,7)	343,0; <0,001
MCV, фл	75,7 (73,5; 79,7)	82,8 (79,7; 85,9)	224,0; <0,001
MCH, пг	26,3 (24,6; 26,9)	27,0 (26,2; 28,8)	407,0; <0,001
MCHC, г/дл	33,5 (32,9; 34,4)	33,0 (32,2; 34,3)	605,5; 0,145
PLT, $10^9/\text{л}$	328,0 (282,5; 431,0)	312,0 (273,0; 391,0)	597,0; 0,123
RDW-SD, фл	35,0 (33,9; 38,4)	40,9 (37,0; 44,5)	216,0; <0,001
RDW-CV, %	13,0 (12,3; 13,9)	13,6 (12,7; 14,9)	489,0; 0,081
PDW, фл	8,7 (8,2; 9,6)	10,3 (9,2; 11,5)	251,0; 0,001
MPV, фл	9,2 (8,6; 9,9)	9,8 (9,1; 10,4)	344,0; 0,056
PLCR, %	16,6 (12,7; 22,1)	22,6 (16,5; 26,9)	319,5; 0,024
PCT, %	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	383,0; 0,174
Нейтрофилы п/ядерные, $10^9/\text{л}$	0,1 (0,08; 0,2)	0,08 (0,07; 0,1)	481,5; 0,019
Нейтрофилы с/ядерные, $10^9/\text{л}$	3,3 (2,8; 4,6)	3,3 (2,3; 3,9)	627,5; 0,216
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,1 (2,6; 4,3)	3,2 (2,5; 3,8)	691,0; 0,546
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,7 (0,5; 0,8)	0,6 (0,4; 0,8)	626,5; 0,212
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	519,0; 0,020
Базофилы, $10^9/\text{л}$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,03)	572,5; 0,074
СОЭ, мм/ч	28,5 (16,5; 38,5)	8,0 (5,0; 13,0)	239,0; <0,001

$p < 0,001$), а также уменьшения количества лейкоцитов ($U=540,5$; $p=0,035$), палочко-ядерных нейтрофилов ($U=481,5$; $p=0,019$), увеличения содержания эозинофильных гранулоцитов ($U=519,0$; $p=0,020$). Улучшение общего состояния сопровождалось увеличением содержания гемоглобина ($U=380,5$; $p < 0,001$) и содержания гемоглобина в эритроците ($U=407,0$; $p < 0,001$) на фоне увеличения объема эритроцитов ($U=224,0$; $p < 0,001$). При этом увеличения количества эритроцитов не было отмечено. Купирование воспаления сопровождалось увеличением размерных параметров тромбоцитов (PLCR, $U=319,5$; $p=0,024$; PDW, $U=251,0$; $p=0,001$).

Известно побочное гепатотоксическое воздействие МТ, сопровождаемое увеличением значений печеночных трансаминаз. В нашем исследовании на фоне проведения базисной терапии МТ не было отмечено достоверного увеличения значений печеночных трансаминаз. На фоне проведения терапии МТ отмечено увеличение содержания сывороточного железа с 6,9 (4,5; 15,3) до 15,9 (10,6; 19,7) мкмоль/л ($U=192,5$;

Таблица 3

Сравнение ОАК у пациентов в зависимости от длительности базисной терапии МТ, Ме (Q25; Q75), $n=32$

Table 3

Comparison of UAC in patients depending on the duration of basic therapy MT (Me (Q25; Q75)), $n=32$

Показатели	Длительность приема препарата			Влияние показателя (Н; р)	Статистическая значимость различий
	до 1 года	1–5 лет	свыше 5 лет		
WBC, $10^9/\text{л}$	8,9 (7,6; 10,2)	6,9 (6,1; 8,5)	5,7 (4,9; 6,9)	24,0; <0,001	$U_{1-2}=178,0$; $p_{1-2}<0,001$ $U_{1-3}=56,5$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=258,0$; $p_{2-3}=0,002$
RBC, $10^{12}/\text{л}$	4,6 (4,4; 5,0)	4,7 (4,3; 4,9)	4,6 (4,4; 4,8)	0,3; 0,857	$U_{1-2}=318,5$; $p_{1-2}=0,941$ $U_{1-3}=249,0$; $p_{1-3}=0,721$ $U_{2-3}=437,0$; $p_{2-3}=0,586$
Hb, г/л	122,0 (115,0; 128,0)	124,0 (115,0; 136,0)	126,0 (113,5; 138,0)	0,9; 0,627	$U_{1-2}=277,5$; $p_{1-2}=0,404$ $U_{1-3}=225,0$; $p_{1-3}=0,379$ $U_{2-3}=473,0$; $p_{2-3}=0,972$
PLT, $10^9/\text{л}$	293,0 (262,0; 359,0)	299,0 (267,0; 349,0)	269,5 (226,5; 314,0)	4,6; 0,099	$U_{1-2}=318,5$; $p_{1-2}=0,941$ $U_{1-3}=190,5$; $p_{1-3}=0,104$ $U_{2-3}=335,5$; $p_{2-3}=0,048$
RBC-Нв (содержание гемоглобина в эритроците), пг	26,6 (24,2; 28,1)	27,5 (26,2; 28,3)	28,4 (26,9; 30,0)	6,9; 0,031	$U_{1-2}=218,5$; $p_{1-2}=0,073$ $U_{1-3}=147,5$; $p_{1-3}=0,023$ $U_{2-3}=327,0$; $p_{2-3}=0,121$
Нейтрофилы п/ядерные, $10^9/\text{л}$	0,1 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,1)	0,06 (0,05; 0,09)	12,6; 0,002	$U_{1-2}=207,5$; $p_{1-2}=0,033$ $U_{1-3}=117,5$; $p_{1-3}=0,001$ $U_{2-3}=326,5$; $p_{2-3}=0,035$
Нейтрофилы с/ядерные, $10^9/\text{л}$	3,6 (2,8; 5,6)	2,9 (2,3; 4,3)	2,1 (1,9; 2,8)	13,6; 0,001	$U_{1-2}=228,5$; $p_{1-2}=0,081$ $U_{1-3}=112,5$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=292,5$; $p_{2-3}=0,009$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,7 (2,2; 4,3)	2,9 (2,4; 3,4)	2,5 (2,1; 2,7)	4,1; 0,128	$U_{1-2}=303,5$; $p_{1-2}=0,725$ $U_{1-3}=214,0$; $p_{1-3}=0,264$ $U_{2-3}=329,5$; $p_{2-3}=0,039$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,8 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	15,6; <0,001	$U_{1-2}=225,0$; $p_{1-2}=0,071$ $U_{1-3}=108,0$; $p_{1-3}<0,001$ $U_{2-3}=267,0$; $p_{2-3}=0,003$
СОЭ, мм/ч	11,0 (6,0; 21,0)	8,5 (6,0; 12,0)	10,5 (8,0; 17,5)	3,4; 0,184	$U_{1-2}=266,0$; $p_{1-2}=0,295$ $U_{1-3}=251,5$; $p_{1-3}=0,762$ $U_{2-3}=346,0$; $p_{2-3}=0,067$



$p=0,002$), что может быть связано с достоверным снижением воспалительных показателей СОЭ и СРБ ($U=379,5$; $p<0,001$).

В дальнейшем нами проведено сравнение показателей ОАК у пациентов, в зависимости от длительности базисной терапии МТ на протяжении 5 лет применения препарата. В табл. 3 указана сравнительная характеристика ОАК у пациентов, в зависимости от длительности базисной терапии МТ. Как видно из приведенных данных, длительность приема МТ также не оказывала влияния на количество эритроцитов и гемоглобина, но значимо влияла на средний объем эритроцита (MCV, $H=9,9$; $p=0,007$), содержание гемоглобина в эритроците (MCH, $H=10,8$; $p=0,005$) и увеличение содержания зрелых форм (LFR, $H=6,8$; $p=0,034$). Отмечено уменьшение количества лейкоцитов ($H=24,0$; $p<0,001$) за счет палочкоядерных ($H=12,6$; $p=0,002$) и сегментоядерных ($H=13,6$; $p=0,001$) форм, моноцитов ($H=15,6$; $p<0,001$) и эозинофильных гранулоцитов ($H=6,7$; $p=0,035$). Не влияя на количество тромбоцитов, прием МТ воздействовал на их объем (MPV, $H=8,1$; $p=0,017$), распределение по объему (PDW, $H=9,9$; $p=0,007$) с увеличением доли крупных форм тромбоцитов (PLCR, $H=8,3$; $p=0,015$).

Длительность приема МТ не оказывала влияния на метаболизм железа. Показатели концентрации железа в сыворотке крови, транспортные соединения железа (трансферрин), железосвязывающие свойства сыворотки крови, показатели депонированного железа (гепсидин, ферритин), а также содержание эритропоэтина достоверно не изменялись на протяжении указанного периода. Также не установлено

Таблица 4
Сравнение содержания цитокинов у пациентов в зависимости от длительности базисной терапии МТ, Ме (Q25; Q75), $n=32$
Table 4
Comparison of cytokines in patients depending on the duration of basic MT therapy, Me (Q25; Q75), $n=32$

Показатели	Длительность приема препарата			Влияние показателя (H; p)	Статистическая значимость различий
	до 1 года	1–5 лет	свыше 5 лет		
ИЛ-6, пг/мл	11,7 (3,8; 31,1)	3,7 (2,3; 11,8)	1,7 (1,1; 5,8)	5,8; 0,056	$U_{1-2}=61,0$; $p_{1-2}=0,152$ $U_{1-3}=50,5$; $p_{1-3}=0,032$ $U_{2-3}=73,5$; $p_{2-3}=0,176$
ИЛ-10, пг/мл	5,6 (3,8; 9,5)	5,1 (2,6; 16,1)	2,9 (1,3; 7,3)	1,7; 0,419	$U_{1-2}=89,5$; $p_{1-2}=0,961$ $U_{1-3}=71,5$; $p_{1-3}=0,240$ $U_{2-3}=81,0$; $p_{2-3}=0,305$
ФНО- α , пг/мл	0,7 (0,1; 1,5)	0,6 (0,0; 1,7)	0,3 (0,0; 0,8)	1,9; 0,377	$U_{1-2}=88,0$; $p_{1-2}=0,903$ $U_{1-3}=70,0$; $p_{1-3}=0,214$ $U_{2-3}=80,5$; $p_{2-3}=0,294$
ИЛ-4, пг/мл	1106,6 (226,0; 4340,0)	1019,9 (72,4; 5460,0)	4460,0 (1035,8; 5908,0)	3,8; 0,152	$U_{1-2}=91,0$; $p_{1-2}=0,981$ $U_{1-3}=61,5$; $p_{1-3}=0,102$ $U_{2-3}=67,0$; $p_{2-3}=0,102$
ИЛ-1 β , пг/мл	110,3 (19,6; 452,2)	95,6 (7,2; 484,0)	419,0 (96,1; 670,0)	4,5; 0,103	$U_{1-2}=88,0$; $p_{1-2}=0,903$ $U_{1-3}=64,5$; $p_{1-3}=0,134$ $U_{2-3}=57,5$; $p_{2-3}=0,040$
ИНФ- γ , пг/мл	990,6 (101,8; 2380,0)	108,2 (33,2; 1178,8)	535,0 (65,1; 1393,4)	2,5; 0,293	$U_{1-2}=56,0$; $p_{1-2}=0,094$ $U_{1-3}=79,0$; $p_{1-3}=0,407$ $U_{2-3}=95,0$; $p_{2-3}=0,678$

статистически значимого влияния длительности приема МТ на синтез как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 4).

Однако отмечено снижение синтеза ИЛ-6 при длительности приема МТ более 5 лет по сравнению с длительностью приема до 1 года ($U=50,5$; $p=0,032$). В ответ на уменьшение количества клеток моноцитарно-макрофагального ряда и угнетение синтеза ФНО- α на фоне приема МТ более 5 лет отмечено увеличение синтеза ИЛ-1 β ($U=57,5$; $p=0,040$).

Выявлены корреляционные связи между длительностью приема МТ и ретикулоцитарными показателями. Так, установлена прямая средней силы статистически достоверная корреляционная связь между уровнем зрелых ретикулоцитов (LFR) и длительностью приема МТ ($p=0,28$; $p=0,014$). Обратная средней силы достоверная корреляционная связь имеется между полужрелыми формами ретикулоцитов (MFR) и длительностью приема ($p=-0,33$; $p=0,003$). Выявлены корреляционные связи между длительностью приема МТ и количеством гемоглобина (HGB, $p=0,25$; $p=0,026$), средним объемом эритроцита (MCV, $p=0,31$; $p=0,005$) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCH, $p=0,32$; $p=0,003$), которые имели средней силы прямую связь. Также выявлена взаимосвязь между дозой МТ и показателями эритроцитарного, тромбоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного рядов. При увеличении дозы МТ отмечено увеличение содержания гемоглобина ($p=0,27$; $p=0,014$), среднего объема эритроцита ($p=0,32$; $p=0,003$) и средней концентрации гемоглобина в эритроците ($p=0,30$; $p=0,007$). Данные изменения характеризовались прямой средней силы статистически достоверной корреляционной связью. Отмечена статистически значимая прямая средней силы корреляционная связь между содержанием гемоглобина в ретикулоците ($p=0,25$; $p=0,029$) и эритроците ($p=0,24$; $p=0,033$) и дозой МТ. Между MAF и дозой МТ также выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь ($p=0,39$; $p<0,001$). Установлена зависимость между дозой МТ и тромбоцитарными показателями. При увеличении дозы МТ отмечается увеличение тромбоцитов в объеме (MPV, $p=0,32$; $p=0,003$) и увеличение содержания гигантских тромбоцитов (PLCR, $p=0,36$; $p=0,001$).

Увеличение применяемой дозы МТ оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови, что объясняется фармакокинетикой препарата: он влияет на макрофаги и моноциты, что в дальнейшем опосредованно будет вызывать снижение ФНО- α . Так, увеличение дозы МТ вызывало снижение содержания лимфоцитов ($U=0,26$; $p=0,018$), моноцитов ($U=0,28$; $p=0,010$) и лейкоцитов ($U=0,31$; $p=0,004$) за счет уменьшения содержания палочкоядерных нейтрофилов ($U=0,24$; $p=0,030$). При увеличении дозы МТ отмечалось снижение ФНО- α ($U=0,33$; $p=0,035$), который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами, и увеличение ИЛ-1 β ($U=0,35$; $p=0,023$) и ИЛ-4 ($U=0,31$; $p=0,043$), что свидетельствует об изменении регуляции иммунного ответа с увеличением синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 Т-хелперами 2-го типа и компенсаторной продукцией ИЛ-1 β макрофагами и фибробластами в ответ на снижение синтеза либо угнетение ответа на ФНО- α .

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе лечения АХЗ у пациентов с ЮИА лежит контроль за активностью воспалительного процесса, что предполагает проведение адекватной иммуносупрессивной

базисной терапии. Лечение основного заболевания предусматривает длительное применение базисной терапии – метотрексата, в некоторых случаях – генно-инженерных биологических препаратов [5]. МТ впервые был использован при лечении детской лейкемии в 1940-х годах. Применяя малые дозы препарата, Губнер и коллеги в 1953 году начали успешно его использовать в лечении ревматоидного артрита, но их работа была забыта, поскольку в те годы приоритет в лечении был отдан глюкокортикоидам. Развитие побочных эффектов от терапии стероидами снова возродило интерес к открытию «стероидсберегающих» препаратов. Проведенные в 1984–1985 годах клинические испытания установили эффективность и безопасность малых доз МТ при лечении ревматоидного артрита, что получило одобрение FDA в 1988 г. Использование у взрослых МТ в дозах <25–30 мг в неделю в виде мини-пульсов в настоящее время является стандартом лечения ревматоидного артрита [6]. Его токсичность и побочные эффекты редко, если вообще когда-либо, представляют угрозу для жизни. Это контрастирует с МТ, применяемым для лечения злокачественных новообразований в больших дозах, которые имеют серьезную токсичность, повреждают почки, печень, нервную систему, легкие [6]. Установлено, что малые дозы МТ действуют в основном как противовоспалительное средство, а большие дозы оказывают антипролиферативное цитотоксическое влияние с различным профилем токсичности и побочными эффектами [7]. Таким образом, данный препарат обладает двумя разными терапевтическими свойствами.

Одним из негативных качеств данного препарата является развитие фолиеводефицитной мегалобластной анемии, но применение препарата с фолиевой кислотой не приводит к развитию такой анемии. В нашем исследовании не установлены признаки этого заболевания, не было выявлено и гепатотоксического действия препарата. Однако гематологические изменения часто наблюдаются при ревматических заболеваниях. При этом проявления могут быть от анемии различной степени тяжести до риска развития тяжелых инфекций в результате лейкопении [8]. Первые сообщения о развитии анемии у пациентов с ЮИА были сделаны в 1978 году Koerper M.A. et al. По данным Kirel B. et al. (1996), развитие анемии у пациентов с ЮИА отмечалось в 42% и 78% случаев олигоартрита и полиартрита суставной формы, при этом были выявлены низкие уровни сывороточного железа и насыщения трансферрина, в то время как общая железосвязывающая способность сыворотки оставалась в пределах нормы. При ЮИА анемический синдром многогранен и представлен тремя основными патогенетическими группами: дефицитными анемиями, анемиями хронического заболевания и анемиями, развивающимися на фоне приема МТ [9]. Медицинская профилактика и лечение анемии и железодефицитных состояний у детей с идиопатическим артритом основываются прежде всего на проведении противовоспалительной терапии, направленной на подавление аутоиммунного ответа. В настоящее время она предусматривает применение МТ как базисного препарата на протяжении длительного времени. Как демонстрируют полученные нами данные, применение МТ на протяжении длительного периода является безопасным, способствует адекватному подавлению аутоиммунного воспалительного ответа.

Несмотря на длительную историю применения МТ, остается нерешенной проблема токсичности и эффективной дозы препарата, что сильно отличается у разных людей. Развитие этих эффектов можно предсказать по фармакокинетике препарата [10].

В настоящее время в мире разработано несколько популяционных фармакокинетических моделей для характеристики факторов, влияющих на изменчивость, и улучшения индивидуализации режимов дозирования МТ [11]. Было обнаружено, что размер тела и функция почек значительно влияют на клиренс МТ у детей и что в меньшей степени он зависит от полиморфизма генов и применяемых сопутствующих препаратов. Одним из побочных эффектов данного препарата является развитие гепатотоксичности. В нашем исследовании на протяжении 5 лет наблюдения не было выявлено повышения уровня трансаминаз, что обусловлено малыми дозами лечения ЮИА, нормальным функционированием почек у детей [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метотрексата способствовало достижению ремиссии на 3-м месяце использования в виде снижения острофазовых показателей воспаления, качественного изменения эритроцитов (увеличения их объема и роста содержания гемоглобина в них) без увеличения их количества, увеличения содержания железа и зрелых форм ретикулоцитов. При этом отсутствовали побочные эффекты метотрексата и не отмечено увеличения содержания аминотрансфераз. Увеличение применяемой дозы метотрексата оказывало отрицательное влияние преимущественно на лимфоцитарный и моноцитарный ряды клеток крови. Таким образом, коррекция дозы метотрексата может оказывать терапевтический эффект на течение АХЗ либо сочетания АХЗ с истинным дефицитом железа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wibrand C., Kyvsgaard N., Herlin T. Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis: Definition, Risks, and Management. *Paediatr Drugs*. 2024 Sep;26(5):479–498. doi: 10.1007/s40272-024-00643-9
2. Holzinger D., Frosch M., Föll D. Methotrexate in the therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010 Aug;69(6):496–504. doi: 10.1007/s00393-010-0633-1
3. van Dijkhuizen P., Wulffraat N.M. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Dec 11;12:51. doi: 10.1186/1546-0096-12-51
4. Malaviya N. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658–66. doi: 10.1002/art.24516. Malaviya N. Low-Dose Methotrexate (LD-MTX) in Rheumatology Practice – A Most Widely Misunderstood Drug. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12(3):168–176.
5. Sakhin V.T., et al. (2020) Anemia of chronic diseases. Moscow: GEOTAR-Media.
6. Hamed Kh.M., Dighrii I.M., Baomar A.F. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 23;14(9).
7. Bielack S., Fox Ch.P., Khê Hoang-Xuan. A Delphi study to determine the epidemiology and clinical management of patients treated with HDMTX who develop methotrexate (MTX) delayed elimination in France, Germany, Italy, and the UK. *Health Sci Rep*. 2024 Jan 5;7(1).
8. Krasselt M. Methotrexate – Safe Backbone for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2025;21(2):169–181. doi: 10.2174/0115733971317122240626053727
9. Yu Cheng, Yujia Zhang, Ying Zhang, et al. Population pharmacokinetic analyses of methotrexate in pediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Jul;80(7):965–982. doi: 10.1007/s00228-024-03665-x
10. Yiming Zhang, Liyu Sun, Xinwei Chen. A Systematic Review of Population Pharmacokinetic Models of Methotrexate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022 Mar;47(2):143–164. doi: 10.1007/s13318-021-00737-6
11. Fráňová J., et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2016;14(1):14–36.
12. Wibrand C., Kyvsgaard N., Christensen A.E., et al. The role of liver transaminase levels in methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis-a cross-sectional study. *Rheumatol. Int*. 2023;43(5):875–80. <https://doi.org/10.1007/s00296023-05297-3>