



Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, О. С. Павлова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Гастроентерологічні вияви впливу метотрексату в дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Висвітлено сучасні погляди щодо найпоширеніших гастроентерологічних виявів впливу метотрексату при лікуванні дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА). За останні десятиліття відбулися суттєві зміни в терапії ЮІА, але метотрексат залишається ключовим препаратом для лікування ЮІА. Метотрексат є препаратом першої лінії серед синтетичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, який у разі відсутності протипоказань призначається відразу після встановлення діагнозу за наявності факторів несприятливого прогнозу та середній або високій активності запального процесу. Гастроентерологічні вияви метотрексату при лікуванні ЮІА розглянуто як важливий чинник, що ускладнює не тільки якість життя пацієнта, а також і подальшу можливість застосування цього препарату при ЮІА. Відображено основні механізми та клінічні вияви виникнення несприятливих дій препарату. Представлені дані зареєстрованих випадків нудоти і блювання при застосуванні метотрексату при лікуванні ЮІА у світі, що спонукає подальше вивчення причин і механізмів їх виникнення. Зважаючи на те, що особливо важливим є запобігання незворотних наслідків лікування, при призначенні метотрексату необхідно зосередити зусилля на профілактиці подальших гастроентерологічних ускладнень, а саме медикаментозних пошкоджень печінки, не доводячи до формування неалкогольної жирової хвороби печінки (nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)). NAFLD охоплює великий спектр патологічних змін, починаючи від стеатозу до більш тяжких форм NAFLD, а саме: до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Представлені дані міжнародних досліджень, які підтверджують актуальність цієї проблематики, а також ефективність запобігання виникнення побічних реакцій при лікуванні ЮІА.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, метотрексат, неалкогольна жирова хвороба печінки, нудота.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — одне з найпоширеніших ревматичних захворювань у дітей, для якого характерні складний етіопатогенез, гетерогенність клінічних форм і різноманітність симптоматики. ЮІА визначають як артрит невідомої етіології, котрий зберігається щонайменше 6 тиж у дітей віком до 16 років [39]. Оскільки це найпоширеніше ревматичне захворювання у дітей [35], для моніторингу перебігу ЮІА в багатьох країнах створено національні реєстри. Основні з них: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) — США, Канада, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) — Велика Британія, Pediatric Rheumatology Care & Out-

comes Improvement Network (PR-COIN) — США, Juvenile Arthritis — Methotrexate/Biologics long-term Observation (JuMBO) — Німеччина, Czech Rheumatological Society (ATTRA) — Чехія, Dutch National Arthritis and Biologics in Children (ABC) Register — Нідерланди [12, 27]. У реєстрах також міститься інформація щодо терапії ЮІА та її переносності.

За останні десятиліття відбулися суттєві зміни в лікуванні як ЮІА, так і інших ревматичних захворювань. Метотрексат (MTX) залишається основним препаратом лікування ЮІА, ефективність якого неодноразово підтверджена. Визначено показання до його призначення, дози та критерії відміни. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 832 від 22 жовтня 2012 р. «Про затвердження уніфікованого

клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» МТХ є препаратом першої лінії серед синтетичних хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів, який за відсутності протипоказань призначають відразу після встановлення діагнозу за наявності чинників несприятливого прогнозу та середньої або високої активності запального процесу. Прийом МТХ можна починати в таблетованій формі в дозі 10 мг/м² на тиждень з подальшим її збільшенням за потреби на 5 мг кожних 2–4 тиж до 20 мг/м² на тиждень [5].

Метотрексат — антиметаболік, антагоніст фолієвої кислоти [4]. Вперше його позитивний ефект виявлено у 1950-х роках при лікуванні гострого лейкозу та інших злоякісних новоутворень. Дані щодо лікування ним артрити вперше були опубліковані в 1992 р. [24]. Проведено багато досліджень для виявлення ефективності лікування ЮІА саме МТХ [31, 42, 48]. Згодом МТХ став основним антиметаболічним препаратом, який використовують у лікуванні ЮІА, і нині є золотим стандартом терапії [11, 26, 36].

Згідно зі стандартами лікування МТХ призначають разом з препаратами, котрі зменшують його токсичність. Відповідно до прийнятого в Україні протоколу лікування № 832 на тлі терапії МТХ показано призначення фолієвої кислоти (вітамін В₉) у дозі не менше ніж 5 мг/тиж відповідно до дози МТХ [5]. Для зменшення токсичності МТХ можна використовувати також фолінову кислоту (5-формілтетрагідрофолат). Обидві речовини здатні брати участь у біосинтетичних процесах, які не залежать від ферменту дигідрофолат редуктази, котра інгібує МТХ. Вважають, що фолієва та фолінова кислоти допомагають зменшити несприятливі ефекти МТХ, збільшуючи вміст фолієвої кислоти в гепатоцитах та лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів, які отримують МТХ. Однак, на думку деяких авторів, додавання фолієвої кислоти може знизити ефективність МТХ, оскільки його антиревматична дія частково опосередкована через антагонізм фолатів [43]. Для визначення ефективності додавання фолієвої кислоти при лікуванні МТХ проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване кросверне дослідження, в якому 19 дітям з ЮІА додатково до МТХ призначали або фолієву кислоту, або плацебо протягом 12 тиж. Установлено, що 1 мг/добу фолієвої кислоти не призводить до підвищення активності захворювання, при цьому вплив фолієвої кислоти на МТХ-індуковану нудоту не встановлено. Ретроспективний аналіз

перебігу ЮІА у 43 дітей, яким додатково призначали фолієву кислоту після розвитку побічних дій МТХ, показав, що фолієва кислота значно зменшує побічні ефекти МТХ (з 1,09 епізоду на одного пацієнта на рік до 0,29 епізоду) [40]. Застосуванню фолатів у дорослих пацієнтів, які отримували МТХ при ревматоїдному артриті, присвячено недавно опублікований Кокранівський огляд [43]. Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень показав значне зниження ризику розвитку нудоти, блювання або абдомінального болю (коефіцієнт шансів (КШ) — 0,74; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 0,59 до 0,92) у разі додавання фолатів порівняно з плацебо. Результати огляду не показали жодної клінічної переваги додавання певної форми фолієвої кислоти. З огляду на рентабельність використання саме фолієвої кислоти у більшості випадків обирають її [43].

Незважаючи на ефективність МТХ при лікуванні ЮІА, недостатньо вивчено аспекти дії препарату, які знижують якість життя пацієнта та ускладнюють лікування, безсимптомні та віддалені наслідки його застосування, зокрема імунілогічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія), алергійні реакції та токсичні вияви. Крім того, призначення фармакотерапії при різних формах ЮІА та підбір доз є складним завданням для лікаря, яке найчастіше доводиться вирішувати індивідуально. Вивчення коморбідних і супутніх захворювань при ЮІА сприятиме поліпшенню прогнозу та якості життя пацієнтів з ЮІА.

Побічні дії МТХ поділяють на ранні та відстрочені. До ранніх належать шлунково-кишкові розлади (25 %), виразки слизової оболонки рота (15 %) і головний біль (10 %) протягом кількох днів після застосування препарату. Ризик виникнення цих побічних ефектів можна зменшити, знизивши дозу або призначивши препарат парентерально. Відстрочені побічні дії відзначають у 10–30 % хворих. Анемія, лейкопенія або тромбоцитопенія швидко минають після зниження дози метотрексату. У деяких хворих розвивається пневмоніт (до 1 %). Зрідка спостерігають опортуністичні інфекції (грибкова, пневмоцистна тощо). Часто підвищується активність аспаратамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), яка досягає максимального значення на третю добу після застосування препарату. Тому показано кожних 8–12 тиж (а в перших 2 міс лікування — кожних 2 тиж) проводити загальний аналіз крові та визначати активність печінкових ферментів. Якщо активність АСТ і АЛТ > 100 ОД/л, то рекомендована відміна пре-

парату. Лікування відновлюють за кілька тижнів. Препарат призначають у меншій дозі [3].

Про негативні ефекти МТХ повідомлено в науковій літературі. Інформація про це міститься також в інструкції до препарату. При прийомі МТХ можуть постраждати система крові, травна, центральна нервова, дихальна і сечостатева системи, шкіра тощо [1, 15, 38]. Відповідно до інструкції прийому препарату протипоказанням до застосування МТХ є тяжкі порушення функції печінки (цироз, фіброз, гепатит). Розвиток побічних дій потребує у багатьох випадках відміни препарату. Лікар має вирішити, чи продовжувати прийом препарату, чи зменшити дозу або взагалі відмінити його. Тому актуальним є пошук дози, яка була б ефективною для лікування, але з мінімальною кількістю побічних дій препарату. Запропоновані варіанти зменшення несприятливих ефектів МТХ при лікуванні ЮІА є недостатньо чіткими та обґрунтованими. Відсутня загальноприйнята стратегія запобігання виникненню побічних дій МТХ.

Відомо, що такі побічні вияви, як блювання та нудота, значно знижують якість життя та спонукають пацієнтів до самостійної відміни препарату. Проблема МТХ-індукованої нудоти при лікуванні ЮІА недостатньо вивчено. Стандартне лікування нудоти та блювання не завжди є ефективним. Відомо, що деякі препарати (агоністи дофаміну, опіати, препарати дигіталісу і цитостатики) спричиняють нудоту та блювання, безпосередньо впливаючи на блювотний центр. Інші діють на центр блювання через аферентні нейрони, які входять до складу блукаючого нерва. Препарати типу нестероїдних протизапальних засобів спричиняють подразнення слизової оболонки шлунка та, ймовірно, у такий спосіб стимулюють аферентні нервові волокна. Деякі препарати (м-холіноміметики (ацеклідин) і антихолінестеразні засоби (фізостигмін, галантамін, особливо прозерин), м-холіноблокатори (атропін, платифілін, бутилскополамін, піренцепін, гастроцепін), міотропні засоби (папаверин, «Но-шпа»), а також пробантин, котрий чинить м-холіно- і гангліоблокуювальну дію)) впливають на моторну функцію шлунка і тонкої кишки, що призводить до появи нудоти та блювання [2]. Механізм виникнення блювання та нудоти при застосуванні МТХ недостатньо вивчено: який механізм є провідним (центральный або периферичний)? Що саме спричиняє зниження детоксикаційної функції печінки?

З огляду на те, що нудота є одним із найчастіших побічних ефектів МТХ, її поширеність та

епідеміологія у дітей з ЮІА висвітлені в науковій літературі. З опублікованих досліджень цікавим є поперечне описове, проведене в Нідерландах, яке показало, що серед дітей з ЮІА поширеність непереносності МТХ становило 50,5 %. У цьому дослідженні з 297 дітей 191 (64 %) дитина скаржилась на МТХ-індуковану нудоту, а 81 (27 %) — повідомила про блювання, пов'язане з прийомом МТХ [15]. Результати дослідження підлітків у Великій Британії, котрі отримували МТХ для лікування ЮІА, показали, що із 49 дітей у 73 % мала місце нудота, а 43 % повідомляли про блювання [38]. У багатоцентровому подвійному сліпому плацебоконтрольованому кросоверному клінічному дослідженні використання МТХ у низькій дозі у 88 дітей з ЮІА, нудота спостерігалась у 28 % [48]. У дослідженні, в якому проведено опитування 171 матері дітей, хворих на ЮІА, з'ясовано, що майже третина пацієнтів щотижня відчували нудоту з різною періодичністю, а 15 % — щотижня після прийому МТХ [37]. Анкетування 84 респондентів з ЮІА у Великій Британії встановило, що у майже 50 % осіб мали місце нудота і блювання, пов'язані з прийомом МТХ, причому більше ніж у 25 % пацієнтів ці симптоми з'явилися протягом першого року лікування МТХ [6]. Таким чином, принаймні 1 з 5 пацієнтів, а можливо, і 3 з 4 пацієнтів з ЮІА мають МТХ-індуковану нудоту чи блювання. МТХ-індукована нудота призводить до істотного зниження якості життя дітей з ЮІА [37] та погіршення самопочуття у подальшому житті [14].

Слід урахувати, що МТХ-індукована нудота спонукає пацієнтів до самостійної відміни препарату. Це негативно відображується на подальшому лікуванні, що підтверджено низкою досліджень. Так, в одному з досліджень показано, що 9 з 25 (36 %) дітей відмовилися від прийому низьких доз МТХ через нудоту [42]. У дослідженні, проведеному недавно педіатричними ревматологічними службами Великої Британії, виявлено, що понад 10 % пацієнтів відмінили терапію через непереносність нудоти, спричиненої прийомом МТХ [6], що в подальшому призвело до значного зниження ефективності лікування.

Опитування пацієнтів з ЮІА продемонструвало обернено пропорційний зв'язок між віком і МТХ-індукованою нудотою та блюванням. Підлітки у шість разів частіше повідомляли про нудоту порівняно з дорослими пацієнтами (КІШ — 6,31; 95 % ДІ 2,38—16,75). Це дослідження також виявило, що пацієнти, які отримували МТХ понад рік, майже в чотири рази частіше скаржили-

ся на розвиток нудоти порівняно з особами, котрі отримували МТХ лише 3–11 міс (КШ — 3,86; 95 % ДІ 1,71–11,79) [38].

В одному дослідженні показано, що нудоту при тривалому прийомі МТХ може спровокувати не лише прийом препарату, а і його згадування у розмові чи зображення [46]. З огляду на те, що виникнення нудоти значно ускладнює подальше лікування і може призвести до припинення адекватної терапії, найкращою стратегією вирішення цієї проблеми є запобігання розвитку нудоти [50].

Можна припустити, що саме пероральний шлях прийому МТХ спричиняє нудоту та блювання порівняно з парентеральним введенням препарату. Проте наявні дані суперечливі. Так, у деяких дослідженнях виявлено, що поширеність МТХ-індукованої нудоти та блювання є більшою серед пацієнтів, які отримують МТХ парентерально, порівняно з тими, хто отримує МТХ *per os*. Опитування підлітків та дорослих з ЮІА підтвердило, що нудота спостерігається у 77 % пацієнтів, котрі отримували МТХ парентерально [38]. Анкетування 171 матері дітей, хворих на ЮІА, виявило, що при парентеральному введенні МТХ було більше випадків блювання (КШ — 3,75; 95 % ДІ 1,28–11,06) порівняно з пероральним його прийомом [37].

Відомо, що при тривалому прийомі МТХ існує ризик розвитку стеатогепатиту. Його формування пов'язують з кумулятивним ефектом МТХ, тобто ключовим моментом є тривалість вживання в дозі понад 4 г [8] та, ймовірно, пов'язане з цим накопичення поліглутамованого метаболіту МТХ у гепатоцитах [32]. Дослідження ризику виникнення та розвитку цирозу печінки залежно від вжитої кількості МТХ викликало більше запитань, аніж відповідей. Проблему розвитку стеатогепатиту неодноразово розглядали з різних кутів зору. Встановлено, що це відбувається за рахунок мітохондріальної дисфункції через виснаження фолатного циклу, оскільки МТХ є токсичним саме для мітохондрій. При цьому МТХ не впливає на вміст мітохондріальних фолатів, а обмежує надходження фолатів до мітохондрій [30]. Доведено, що МТХ-стимульована мітохондріальна дисфункція призводить до утворення активних форм кисню [45], порушення мітохондріальних мембранних потенціалів та індукує апоптоз [28].

Окрім впливу на мітохондрії, застосування МТХ також може призвести до стеатогепатиту внаслідок токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт [44] і взаємодії з аденозином. МТХ у

концентрації 100 нмоль втричі збільшує виділення аденозину з фіброblastів, вирощених *in vitro* [19]. Високі концентрації аденозину можуть занадто активувати рецептори клітин печінки [17], що збільшує синтез колагену. Показано, що аденозин також знижує активність матриксних металопротеаз у клітинах і тим самим пригнічує деградацію колагену [17]. В подальшому це може призвести до фіброзу печінки.

Таким чином, при призначенні МТХ необхідно приділити увагу профілактиці ускладнень для запобігання формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Остання є основною причиною хронічного захворювання печінки у світі [16, 22, 47]. Недавно проведене дослідження виявило, що поширеність НАЖХП у світі становить 25 % [49]. НАЖХП охоплює великий спектр патологічних змін, починаючи від стеатозу до тяжкої форми — неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Діагноз НАСГ встановлюють гістологічно, а саме за наявності стеатозу печінки та запалення з пошкодженням гепатоцелюлярного апарату і фіброзу різного ступеня, який може прогресувати до цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми [16, 22, 47]. Пацієнти з НАСГ, особливо ті, у кого виявлено розвинені стадії фіброзу, мають вищий ризик тяжких ускладнень [7, 21, 49]. Визнаними чинниками ризику розвитку НАЖХП є ожиріння, діабет 2 типу, гіперліпідемія, гіпертонія, гіперурикемія та метаболічний синдром [9, 34, 49]. Формування НАЖХП нерідко пов'язане з прийомом лікарських препаратів, зокрема [10, 33, 35, 41]. Згідно з даними недавно проведених досліджень морфологічних змін у печінці характер пошкодження печінки під час терапії МТХ збігається з виявами НАСГ. Це дає підставу припустити, що НАСГ, який формується на тлі терапії МТХ, може спричинити незворотні зміни в печінці [33, 41]. Існує мало даних щодо зв'язку між НАСГ і пошкодженням печінки, яке спостерігається у хворих з ЮІА при проведенні терапії МТХ. Це питання потребує вивчення.

З огляду на викладене вище, виникає питання щодо терапевтичних заходів для запобігання розвитку зазначених станів. Так, лікування МТХ-індукованої нудоти пов'язують з призначенням ондансетрону. Він є антагоністом 5-НТ₃-рецепторів, тобто діє на центральний механізм виникнення нудоти. Цей препарат часто використовують для лікування нудоти, спричиненої хіміотерапією, у хворих на рак. Ондансетрон є ефективним препаратом для дітей, які отримують хіміотерапію. Показано, що він значно ефек-

тивніший, ніж метоклопрамід та хлорпромазин у порівняльних дослідженнях [20]. У Кокранівському огляді проаналізовано результати досліджень застосування ондансетрону в відділенні невідкладної допомоги з приводу блювання, пов'язаної з гострим гастроентеритом у дітей. Виявлено суттєве зниження частоти госпіталізації та потреби у внутрішньовенному введенні рідини [23]. Показано, що ондансетрон добре переноситься дітьми при лікуванні нудоти різного генезу [18, 20, 23, 50].

У ретроспективному дослідженні було оцінено виникнення МТХ-індукованої нудоти серед дітей із хворобою Крона, які отримували попередню медикаментозну терапію ондансетроном з першою дозою парентерально введеного МТХ, порівняно з тими, хто на початку лікування не отримував ондансетрон [29]. Із 50 дітей, які на початку лікування отримували препарати ондансетрону, лише 1 (2 %) дитина відчувала нудоту через 3 міс після початку прийому МТХ порівняно з 6 (60 %) із 10 дітей, які не отримували первинну премедикацію ондансетроном ($p < 0,001$). Чотири із 6 дітей, в яких спостерігалась нудота без премедикації ондансетроном, згодом приймали отримували ондансетрон перед щотижневим прийомом МТХ і більше не скаржилися на нудоту. Автори дійшли висновку, що ондансетрон є ефективним для запобігання МТХ-індукованої нудоти, яка виникає при парентеральному введенні препарату, у дітей з хворобою Крона [29].

Ефективність ондансетрону доведено також при лікуванні МТХ-індукованої нудоти у дорослих з ревматоїдним артритом. Проведено дослідження 9 дорослих з ревматоїдним артритом, в яких мала місце нудота на тлі прийому МТХ. Незважаючи на зміну способу введення МТХ та додавання до терапії метоклопрамід, нудота зберігалася. Після прийому ондансетрону інтенсивність і тривалість нудоти різко знижувалися в усіх пацієнтів. Поліпшення зберігалося протягом 24 тиж спостереження [13]. Однак тривалих досліджень побічної дії ондансетрону на тлі лікування МТХ не проведено.

Разом з медикаментозним лікуванням для деяких випадків МТХ-індукованої нудоти обгово-

рюється можливість залучення психологів. Показано, що іноді поведінкова терапія може підвищити толерантність до МТХ і зменшити асоціативну та прогнозовану нудоту. Так, в одному з досліджень педіатричний психолог застосовував поведінкову терапію у 10 дітей при прогнозованій нудоті ($n = 6$) і тривозі ($n = 9$), пов'язаних з МТХ. Поведінкова терапія була адаптована до віку. Дітям віком до 10 років був запропонований метод «Magic Box», який ґрунтується на системній десенсибілізації шляхом відволікання, а дітям старшого віку — когнітивну поведінкову терапію. Вплив поведінкової терапії був повністю ефективним у 5 (50 %) дітей, помірно ефективним — у 2 (20 %), неефективним — у 3 (30 %) [46].

З огляду на порушення функцій печінки, які виникають на тлі прийому МТХ, актуальним є використання гепатопротекторів. Не має достатньої кількості досліджень того, які препарати можна використовувати при застосуванні МТХ. Терапія супроводу при антиметаболічній терапії має бути комплексною і передбачати дієтичні заходи, медикаментозну терапію, встановлення та усунення додаткових чинників, які спричиняють розвиток гепатотоксичності. Арсенал препаратів цілеспрямованої дії при ураженнях печінки невеликий. До них можна зарахувати S-адеметіонін, урсодезоксихолову кислоту, L-орнітін-L-аспартат і деякі інші [1].

Висновки

Таким чином, використання МТХ у лікуванні ЮІА залишається загальноновизнаним золотим стандартом терапії, але побічні ефекти МТХ значно знижують ефективність лікування, погіршуючи не лише об'єктивний стан, а і прихильність до терапії. Тому актуальним є детальне вивчення побічних ефектів МТХ. Важливе значення має запобігання незворотним наслідкам лікування, зокрема порушенням функціонування печінки з подальшим розвитком НАЖХП і НАСГ. Виникнення нудоти і блювання при застосуванні МТХ спонукає до вивчення причин і механізмів їх розвитку. Актуальним є пошук ефективної терапії супроводу при лікуванні ЮІА метотрексатом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. П., Л. С.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Л. С., О. П.

Список літератури

- Коваленко В. Н., Викторова А. П. Компендиум 2010 — лекарственные препараты. — К.: Морион, 2012. — 2240 с.
- Передерій В. Г., Ткач С. М. Практична гастроентерологія: Посібник для лікарів. — Вінниця: Нова книга, 2012. — 736 с.
- Проценко Г. А. Базисная терапия ревматоидного артрита (ренессанс гидроксихлорохина в схемах лечения) // Украинский ревматологический журнал. — 2012. — № 47 (1). — С. 59—64.
- Сергиев Н. А., Еров Н. К. Комбинированная базисная терапия ревматоидного артрита метотрексатом и плаквенилом // Научно-практ. ревматол. — 2009. — № 1. — С. 30—35.
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит від 22 жовтня 2012 року № 832 МОЗ України.
- Amin T. S., Shenton S., Mulligan K. et al. Strategies for the prevention and management of methotrexate-related nausea and vomiting in juvenile idiopathic arthritis: results of a UK paediatric rheumatology prescriber survey // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54 (11). — P. 2108—2109.
- Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterol. — 2015. — Vol. 149 (2). — P. 389—397.
- Arena U., Stasi C., Mannoni A. et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis // Digestive and Liver Disease. — 2012. — Vol. 44. — P. 149—153.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // Hepatol. — 2005. — Vol. 42 (1). — P. 44—52.
- Berends M. A., Snoek J., de Jong E. M. et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24 (5). — P. 805—811.
- Beukelman T., Ringold S., Davis T. E. et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA registry // J. Rheumatol. — 2012. — Vol. 39 (9). — P. 1867—1874.
- Beukelman T. A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities // Pediatric Rheumatology. — 2017. — Vol. 15 (1). — P. 31.
- Blanco R., Gonzalez-Gay M. A., Garcia-Porrúa C. et al. Ondansetron prevents refractory and severe methotrexate-induced nausea in rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37 (5). — P. 590—592.
- Brunner H. I., Johnson A. L., Barron A. C. et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire // J. Clin. Rheumatol. — 2005. — Vol. 11 (4). — P. 194—204.
- Bulatovic M., Heijstek M. W., Verkaaik M. et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63 (7). — P. 2007—2013.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatol. — 2018. — Vol. 67 (1). — P. 328—357.
- Chan E. S., Montesinos M. C., Fernandez P. et al. Adenosine A (2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis // Br. J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 148. — P. 1144—1155.
- Cheng A. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children // Paediatr Child Health. — 2011. — Vol. 16 (3). — P. 177—182.
- Cronstein B. N., Eberle M. A., Gruber H. E., Levin R. I. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1991. — Vol. 88. — P. 2441—2445.
- Culy C. R., Bhana N., Plosker G. L. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children // Paediatr. Drugs. — 2001. — Vol. 3 (6). — P. 441—479.
- Dulai P. S., Singh S., Patel J. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis // Hepatol. — 2017. — Vol. 65 (5). — P. 1557—1565.
- European Association for the Study of Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. — 2016. — Vol. 64 (6). — P. 1388—1402.
- Fedorowicz Z., Jagannath V. A., Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — Vol. 9. — CD005506.
- Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A. — U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric rheumatology collaborative study group and the cooperative Children's study group // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326 (16). — P. 1043—1049.
- Gowdie P. J., Tse S. M. Juvenile idiopathic arthritis // Pediatr. Clin. N. Am. — 2012. — Vol. 59 (2). — P. 301—327.
- Hashkes P. J., Becker M. L., Cabral D. A. et al. Methotrexate: new uses for an old drug // J. Pediatr. — 2014. — Vol. 164 (2). — P. 231—236.
- Horneff G. et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry // Clin. Exp. Rheumatol. — 2016. — Vol. 34 (6). — P. 1113—1120.
- Huang C., Hsu P., Hung Y. et al. Ornithine decarboxylase prevents methotrexate-induced apoptosis by reducing intracellular reactive oxygen species production // Apoptosis: International Journal on Programmed Cell Death. — 2005. — Vol. 10. — P. 895—907.
- Kempinska A., Benchimol E. I., Mack A. et al. Short-course ondansetron for the prevention of methotrexate-induced nausea in children with Crohn disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 53 (4). — P. 389—393.
- Kim J. S., Lowe K. E., Shane B. Regulation of folate and one-carbon metabolism in mammalian cells. IV. Role of folylpolygamma-glutamate synthetase in methotrexate metabolism and cytotoxicity // The Journal of Biological Chemistry. — 1993. — Vol. 268. — P. 21680—21685.
- Klein A., Kaul I., Foeldvari I. et al. 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 // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2012. — Vol. 64 (9). — P. 1349—1356.
- Kremer J. M., Galivan J., Streckfuss A., Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates // Arthritis and rheumatism. — 1986. — Vol. 29. — P. 832—835.
- Langman G., Hall P. M., Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 16 (12). — P. 1395—1401.
- Li Y., Xu C., Yu C. et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50 (5). — P. 1029—1034.
- Malatjalian D. A., Ross J. B., Williams C. N. et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up // Can. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 10 (6). — P. 369—375.
- Mannon M. L., Xie F., Curtis J. R., Beukelman T. Recent trends in medication usage for the treatment of juvenile idiopathic arthritis and the influence of tumor necrosis factor inhibitors // J. Rheumatol. — 2014. — Vol. 41 (10). — P. 2078—2084.
- Mulligan K., Kassoumeri L., Etheridge A. et al. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis and how these impact on quality of life // Pediatr. Rheumatol. Online J. — 2013. — Vol. 11 (1). — P. 23.
- Patil P., Parker R. A., Rawcliffe C. et al. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients // Clin. Rheumatol. — 2014. — Vol. 33 (3). — P. 403—407.

39. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31 (2). — P. 390—392.
40. Ravelli A., Migliavacca D., Viola S. et al. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 17 (5). — P. 625—627.
41. Rosenberg P., Urwitz H., Johannesson A. et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46 (6). — P. 1111—1118.
42. 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. — Vol. 50 (7). — P. 2191—2201.
43. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — 5. — CD000951.
44. Song D., Shi B., Xue H. et al. Confirmation and prevention of intestinal barrier dysfunction and bacterial translocation caused by methotrexate // *Digestive Diseases and Sciences.* — 2006. — Vol. 51. — P. 1549—1556.
45. Tabassum H., Parvez S., Pasha S.T. et al. Protective effect of lipoic acid against methotrexate-induced oxidative stress in liver mitochondria // *Food and Chemical Toxicology.* — 2010. — Vol. 48. — P. 1973—1979.
46. Van der Meer A., Wulffraat N.M., Prakken B.J. et al. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 25 (3). — P. 480—485.
47. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 50 (4). — P. 364—377.
48. 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 // *Arthritis Rheum.* 2000. — Vol. 43 (8). — P. 1849—1857.
49. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatol.* — 2016. — Vol. 64 (1). — P. 73—84.
50. Zoubek A., Kronberger M., Puschmann A., Gadner H. Ondansetron in the control of chemotherapy-induced and radiotherapy-induced emesis in children with malignancies // *Anti-Cancer Drugs.* — 1993. — Vol. 4 (suppl. 2). — P. 17—21.

Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, О. С. Павлова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Гастроэнтерологические проявления влияния метотрексата у детей, больных ювенильным идиопатическим артритом

Освещаются современные взгляды о распространенных гастроэнтерологических проявлениях влияния метотрексата при лечении детей, больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). За последние десятилетия произошли существенные изменения в терапии ЮИА, однако метотрексат остается ключевым препаратом для лечения ЮИА. Метотрексат является препаратом первой линии среди синтетических болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов, который при отсутствии противопоказаний назначается сразу же после установления диагноза при наличии факторов неблагоприятного прогноза и средней или высокой активности воспалительного процесса. Гастроэнтерологические проявления влияния метотрексата при лечении ЮИА рассматриваются как важный фактор, не только снижающий качество жизни пациента, но и осложняющий дальнейшую возможность применения этого препарата при лечении ЮИА. Проанализированы основные механизмы и клинические проявления возникновения неблагоприятных воздействий препарата. Представлены данные зарегистрированных случаев тошноты и рвоты при применении метотрексата для лечения ЮИА в мире, что определяет дальнейшее изучение причин и механизмов их возникновения. Несмотря на то, что особенно важным является предотвращение необратимых осложнений лечения, при назначении метотрексата необходимо сосредоточить внимание на профилактике возможных гастроэнтерологических осложнений, а именно медикаментозных повреждений печени, не доводя до формирования неалкогольной жировой болезни печени (nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)). NAFLD охватывает большой спектр патологических изменений, начиная от стеатоза до более тяжелых форм NAFLD, а именно: неалкогольного стеатогепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Представлены данные международных исследований, которые подтверждают актуальность этой проблематики, а также эффективность предотвращения возникновения побочных реакций при лечении ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, неалкогольная жировая болезнь печени, тошнота.

L. K. Parkhomenko, L. A. Strashok, O. S. Pavlova
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The gastroenterological manifestations of methotrexate effects in pediatric patients with the juvenile idiopathic arthritis

The paper elucidates the most prevalent gastroenterological manifestations of methotrexate effects in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in pediatric patients. Some considerable changes took place in the JIA treatment over the past decades, but methotrexate remains the key drug for JIA treatment. Methotrexate is a first-line medication among synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, which in the absence of contraindications is prescribed immediately after the diagnosis, in the presence of unfavorable prognosis factors and moderate or high inflammatory activity. The gastrointestinal manifestations of methotrexate effects in JIA treatment are being considered as not only factors, aggravating patient's quality of life, but also complicating further possibility of using this medication in JIA treatment. The main mechanisms and clinical manifestations of the adverse effects of the drug have been analyzed. The data of reported cases of nausea and vomiting during the use of methotrexate for JIA treatment in the world have been presented, they predetermine further study of their causes and mechanisms of developmental. The most important thing is to prevent irreversible complications of JIA treatment with methotrexate, but with this it is necessary to concentrate on the prophylaxis of possible gastroenterological complications, including drug-induced liver injury, and prevent formation of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD covers a wide range of pathological changes, ranging from steatosis to more severe forms of NAFLD, such as non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The authors presented data of the international trials, that proved actuality of this problem as well as the efficacy of measures to prevent the adverse events in the course of JIA treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, nonalcoholic fatty liver disease, nausea.

Контактна інформація

Страшок Лариса Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри підліткової медицини
Тел. (572) 62-70-45
E-mail: laspediatr1984@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2019 р.