

УДК 616.72-002+616.74-018.38-002
DOI: 10.15587/2519-4798.2018.143366

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА РОЗВИТОК ВІДДАЛЕНИХ СУГЛОБОВИХ ТА ПОЗАСУГЛОБОВИХ НАСЛІДКІВ У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

© М. Б. Джус

Мета дослідження: Оцінити вплив терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ЮРА.

Матеріали та методи: В дослідження включено 163 пацієнта, віком >18 років, з ЮРА за ILAR класифікацією. В дослідження не включали пацієнтів з тривалістю захворювання < 3 роки. Оцінювали активність захворювання за JADAS-10, функціональну здатність за HAQ, віддалені наслідки ЮРА – суглобові (JADI-A) та позасуглобові пошкодження (JADI-E). Аналізували отриману терапію, дозу та тривалість прийому різних препаратів.

Результати: JADI-A > 1 було виявлено у 36,9 %, а JADI-E > 1 виявлено у 30,7 % пацієнтів. Ремісію діагностовано у 37 (41,6 %) пацієнтів з ЮРА. Більшість пацієнтів (67 %) приймали раніше глюкокортикоїди (ГК), а на момент спостереження лише 25 % отримують ГК, 28 (17,2 %) пацієнтів отримували лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а 134 (82,2 %) – хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМППП), імунобіологічну терапію (ІБТ) отримували раніше або на момент огляду 23,9 % пацієнтів. JADI-A частіше спостерігалися при РФ-негативному поліартриті (47,1 % пацієнтів vs 15,5 %, $p < 0,05$), тоді як при персистивному олігоартриті частіше не виникали JADI-A – 31,1 % пацієнтів проти 16,7 % пацієнтів, в яких розвинулися суглобові пошкодження ($p < 0,05$). JADI-E також частіше розвивалися при РФ-негативному поліартриті (у 36 % пацієнтів vs 20,4 %, $p < 0,05$). У пацієнтів з JADI-A < 1 та JADI-E < 1 частіше діагностували ремісію (33,0 % проти 5 %, $p < 0,05$ та 30,1 % проти 6 %, $p < 0,05$ відповідно). Пацієнти з JADI-A > 1 та JADI-E > 1 мали вищу активність за JADAS ($p < 0,05$) та гіршу функціональну здатність за HAQ ($p < 0,05$). Пацієнти з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці частіше приймали ГК в анамнезі та продовжували приймати ГК, ніж пацієнти без сформованих позасуглобових пошкоджень ($p < 0,01$), відповідно в них була більша тривалість прийому ГК ($p < 0,01$) та вища кумулятивна доза ГК ($p < 0,01$). Однак обидві групи не відрізнялися за прийомом ІБТ. Хоча виявлена відмінність як в прийомі ХМППП, так і в тривалості терапії ХМППП та кількості призначених послідовно чи паралельно ХМППП у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями ($p < 0,05$). Встановлено, що в цієї групи пацієнтів частіше є потреба в інтенсифікації терапії ІБТ ($p < 0,05$).

Висновки: Наявність ЮРА в дитячому віці призводить до розвитку в дорослому віці суглобових пошкоджень частіше у пацієнтів з РФ-позитивним та РФ-негативним поліартритом, ніж з ентезит-асоційованим артритом чи з поширеним олігоартритом. ЮРА призводить до розвитку позасуглобових пошкоджень при РФ-позитивному та РФ-негативному поліартриті в більший мірі ніж при персистивному, поширеному олігоартриті та ентезит-асоційованому артриті. Розвиток віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці пов'язано з прийомом ГК в анамнезі ($p < 0,01$) та на момент огляду ($p < 0,01$), з більшою тривалістю прийому ГК ($p < 0,01$) та вищою кумулятивною дозою ГК ($p < 0,01$). З метою зменшення розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці слід частіше призначати ХМППП та ІБТ, а також уникати тривалого прийому та у високих дозах ГК

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, дорослі, віддалені наслідки, терапія, глюкокортикоїди

1. Вступ

Під назвою ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) об'єднано ряд захворювань, які дебютують в дитячому віці та нерідко продовжуються дорослому віці з розвитком різних віддалених наслідків. У 2005 р. було опубліковано шкалу кількісної оцінки віддалених наслідків ЮРА – JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) [1]. Вона містить оцінку суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА. Для обрахунку суглобових пошкоджень оцінюють в балах значні функціональні порушення або наявність анкілозів/протезів у певних суглобах. Позасуглобові пошкодження оцінюють також в балах за наявності певних уражень очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покривів, ендокринної

системи та розвитку амілоїдозу. На розвиток побічних ефектів негативно впливає терапія глюкокортикоїдами (ГК), оскільки вони, як відомо, спричиняють розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, стероїдної катаракти та ендокринним порушенням. Однак, висока активність захворювання та відсутність достатньо агресивної терапії теж можуть сприяти розвитку віддалених наслідків. Тому вивчення впливу хворобомодифікуючої, імунобіологічної та глюкокортикоїдної терапії на розвиток віддалених наслідків є актуальним.

2. Обґрунтування дослідження

Лікування ЮРА залежить від його ILAR-варіанту варіанту та активності захворювання та вклю-

чає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ГК, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП), імунобіологічну терапію (ІБТ) та лікувальну фізкультуру [2–4]. Особливостями лікування в дитинстві є те, що не всі ХМПРП, які використовуються в дорослому віці, є дозволені. Також в дорослому віці апробовано та рекомендовано для використання більше препаратів ІБТ, що дає можливість розширити терапевтичний діапазон з переходом до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я. В 2011 році опубліковані рекомендації Американської колегії ревматологів щодо ініціювання та моніторингу безпеки терапевтичних агентів при лікуванні ЮРА на основі систематичного огляду літератури та оцінки групою експертів [2]. Однак, як зазначено, ці рекомендації розроблені в якості керівництва для медичних працівників, які ведуть спостереження за дітьми з ЮРА та не призначені, для індивідуалізованого догляду. Тому, залишаються відкритими питання персоналізованої терапії у молодих дорослих з ЮРА.

З іншого боку залишаються дискусійними питання впливу ХМПРП та їх комбінацій і ІБТ на стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у дорослих пацієнтів з ЮРА та віддалені суглобові і позасуглобові наслідки ЮРА. Так у дослідженні впливу терапії на якість життя 180 дітей з ЮРА (середній вік 11,2 роки) встановлено, що майже дві третини (63,3 %) батьків зазначили, що серйозні довготривалі побічні ефекти ліків є основною проблемою в лікуванні їх дитини, а на якість життя пацієнта впливає не лише отримана терапія, а й клінічні прояви захворювання. Однак це дослідження стосувалося дитячого віку та не обстежували дорослих з ЮРА [5].

Вплив ГК на організм пацієнтів є достатньо вивченим, однак залишаються питання щодо безпеки дози та тривалості терапії. Одним з побічних ефектів ГК є затримка в рості дітей, які тривало приймають препарати. В дослідженні [6, 7] проводили оцінку росту дорослих пацієнтів залежно від тривалості прийому ГК. Показано, що тривалість безперервної терапії ГК менше 1 року не впливає на ріст пацієнта в дорослому віці, однак наявність безперервної терапії ГК більше 1 року може призвести до незворотніх змін, однак ці твердження слід трактувати з обережністю, оскільки висновки зроблені базуючись на дослідженні 30 дорослих пацієнтів з ЮРА [8].

Вплив різних методів терапії на МЩКТ у пацієнтів з ЮРА до кінця не вивчений. Так в літературі є дані про негативний вплив різних доз ГК [9, 10], нейтральний вплив метотрексату [11] та позитивний вплив деяких препаратів ІБТ [12] і гормону росту [13] на стан МЩКТ пацієнтів з ЮРА. Однак, автори стверджують, що подальше вивчення впливу терапії на МЩКТ є необхідне [10, 12, 13].

Отже, існує проблема ведення хворих з ЮРА у дорослому віці. Немає на сучасний момент розробленої стратегії перехідної медицини від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я, не достатньо вивчені прогностичні маркери негативних віддалених

наслідків ЮРА та вплив лікування на їх розвиток у дорослих пацієнтів з ЮРА.

3. Мета дослідження

Оцінити вплив терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ЮРА.

4. Матеріали та методи

В дослідження включено 163 дорослих пацієнти, віком старше 16 років, яким встановлено діагноз ЮРА за класифікаційними критеріями міжнародної ліги асоціації ревматологів (ILAR) [14] в період між 1984 та 2015 р. Середній вік хворих $23,3 \pm 1,8$ років. Середня тривалість захворювання $8,7 \pm 5,1$ років. Пацієнтів з тривалістю захворювання менше, ніж 3 роки у дослідження не включали.

Всі пацієнти були обстежені на базі Олександрівської міської клінічної лікарні (м. Київ) у період між квітнем 2015 та березнем 2018 р. Активність захворювання оцінювали за JADAS-10 [15], оцінку загального стану пацієнта лікарем та самим пацієнтом здійснювали за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), функціональну здатність – за HAQ [16], віддалені наслідки оцінювали за індексами пошкодження суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [1]. Аналізували отриману терапію, тривалість прийому ГК, ХМПРП, наявність в анамнезі та на момент обстеження ІБТ.

Статистичний аналіз

При статистичному аналізі використовували методи описової статистики, критерії Стьюдента для незв'язаних перемінних та однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Дані представлені як середнє \pm стандартне відхилення (SD) для безперервних змінних та чисел (відсотків) для категорійних змінних. Значення вважалося статистично значимим при імовірності $p < 0,05$. Для аналізу використовували пакети програми “Statistica 6.0” Copyright StatSoft, Inc. 1984–2001.

5. Результати дослідження

При обстеженні 163 молодих дорослих з ЮРА встановлено, що середній вік пацієнтів був $23,3 \pm 1,8$ років, дебют захворювання був у віці $10,2 \pm 4,9$ років, середня тривалість захворювання становила $8,7 \pm 5,1$ років, відтермінування встановлення діагнозу – $15,6 \pm 25,9$ місяців. При розподілі за ILAR варіантами виявлено, що олігоарткулярна форма ЮРА діагностована у 62 пацієнтів (з них 42 пацієнти мали персистивний та 20 – поширений олігоартрит). Поліарткулярний варіант виявлено у 51 пацієнтів (10 пацієнтів з РФ-позитивним поліартритом та 41 – з РФ-негативним поліартритом). Ентезит-асоційований артрит та псоріатичний артрит діагностовано у 28 пацієнтів, системний варіант ЮРА – у 22 пацієнтів. При аналізі використання глюкокортикоїдної терапії, виявлено, що 67 % пацієнтів приймали ГК раніше, тоді як на момент огляду в дорослому віці лише 25 % пацієнтів отримували ГК. Лише НПЗП

отримувало 28 (17,2 %) пацієнтів. Тоді як хворобомодифікуючу терапію одержувало 82,2 % (134) пацієнти, з них метотрексат – 58,9 % пацієнтів, амінохінолінові препарати – 34,4 % пацієнтів, сульфасалазин – 20,9 %, лефлуномід 7,4 % пацієнтів, азатиоприн – 1,8 % пацієнтів. Імунобіологічну терапію отримували раніше або на момент огляду 23,9 % пацієнтів, з них моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) – 29 пацієнтів (етанерцепт (ЕТА) – 28 пацієнтів, адалімумаб (АДА) – 4 пацієнтів, голімумаб (ГОЛ) – 1 пацієнт), тоцилізумаб – 2 пацієнтів, ритуксимаб – 2 пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів з та аналіз терапії ЮРА

Показники	Пацієнти з ЮРА (n=163)
Жінки	90 (55,2 %)
Середній вік	23,3±1,8
Тривалість захворювання, роки	8,7±5,1
Вік дебюту ЮРА, роки	10,2±4,9
Відтермінування діагнозу, місяці	15,6±25,9
Персистивний олігоартрит	42 (25,8 %)
Поширений олігоартрит	20 (12,3 %)
Поліартрит РФ+	10 (6,1 %)
Поліартрит РФ-	41 (25,2 %)
Ентезит-асоційований артрит + псоріатичний артрит	27 (16,6 %)
Псоріатичний артрит	1 (0,6 %)
Системний ЮРА	22 (13,5 %)
JADI-A<1	103 (63,1 %)
JADI-E<1	113 (69,3 %)
Ремісія	37 (41,6 %)
Отримана терапія	
ГК приймав раніше/ на момент обстеження	109 (67 %)/41(25 %)
НПЗП	28 (17,2 %)
ХМПРП	134 (82,2 %)
Метотрексат	96 (58,9 %)
Амінохінолінові препарати	56 (34,4 %)
Сульфасалазин	34 (20,9 %)
Лефлунамід	12 (7,4 %)
Циклоспорин	5 (3,1 %)
Азатиоприн	3 (1,8 %)
ІБТ	39 (23,9 %)
Анти-ФНП (ЕТА/АДА/ГОЛ)	29 (17,8 %) (28/4/1)
Тоцилізумаб	7 (4,3 %)
Ритуксимаб	3 (1,8 %)
Необхідність в інтенсифікації терапії	79 (48,5 %)

Всім пацієнтам з ЮРА проводили оцінку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА (JADI-A та JADI-E), а також оцінювали актив-

ність захворювання за JADAS-10 та функціональний стан за HAQ (табл. 2). Так наявність більше одного віддаленого суглобового ураження за JADI-A виявлено у 36,9 %, а позасуглобового ураження за JADI-E – у 30,7 % пацієнтів. Ремісію чи низьку активність ЮРА діагностовано у 37 (41,6 %) пацієнтів з ЮРА.

Таблиця 2
Оцінка активності та віддалених наслідків молодих дорослих з ЮРА

Показники	Пацієнти з ЮРА (n=163)
HAQ, бали	0,3±0,4
ВАШ пацієнт, мм	34,6±23,3
ВАШ лікар, мм	27,9±24,3
JADAS-10, бали	11,39±7,83
JADI-A, бали	4,02±6,27
JADI-E, бали	1,17±1,55

При розподілі за варіантами ЮРА, встановлено, що віддалені суглобові пошкодження ЮРА в дорослих пацієнтів виявлено, у 6 (60,0 %) пацієнтів з РФ ”+” поліартритом, у 23 (56,1 %) пацієнтів з РФ ”-“ поліартритом, у 9 (40,9 %) пацієнтів з системним варіантом, у 10 (16,7 %) – з персистивним олігоартритом, 8 (29,6 %) – з ентезит-асоційованим артритом і 4 (6,7 %) з поширеним олігоартритом. Тоді як позасуглобові пошкодження виявлені у меншому відсотку: у 6 (60,0 %) пацієнтів з РФ ”+” поліартритом, у 16 (39,0 %) пацієнтів з РФ ”-“ поліартритом, у 10 (45,5 %) пацієнтів з системним варіантом, у 8 (19,0 %) – з персистивним олігоартритом, у 6 (22,2 %) – з ентезит-асоційованим артритом і у 4 (20 %) – з поширеним олігоартритом.

Одне з основних завдань лікування ЮРА є досягнення ефекту без розвитку побічних дій та суглобових і позасуглобових пошкоджень. Тому нами проведено аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з та без віддалених пошкоджень ЮРА (табл. 3–6). Аналізуючи клінічну характеристику пацієнтів виявлено, що серед хворих з віддаленими як суглобовими (табл. 3), так і позасуглобовими (табл. 4) пошкодженнями домінували жінки (65 % та 68 % відповідно). Пацієнти з суглобовими і позасуглобовими пошкодженнями були старшими: середній вік пацієнтів з суглобовими пошкодженнями (табл. 3) становив 24,7±8,7 років, порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень 21,6±5,1 років ($p<0,05$), а середній вік пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями (табл. 4) становив 24,8±8,2 років, порівняно з пацієнтами без позасуглобових пошкоджень 21,9±5,9 років ($p<0,05$). Пацієнти з суглобовими і позасуглобовими пошкодженнями також мали більшу тривалість захворювання: тривалість захворювання пацієнтів з суглобовими пошкодженнями становила 15,5±9,2 років, порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень 11,2±7,1 ($p<0,05$), а середня тривалість ЮРА у пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями становила 15,8±8,8 ро-

ків, порівняно з пацієнтами без позасуглобових пошкоджень 11,5±7,6 років ($p<0,05$) (табл. 4). Однак, групи не відрізнялися за віком дебюту захворювання та відтермінуванням встановлення діагнозу, що свідчить про негативний вплив тривалогоактивного захворювання на віддалені наслідки. Віддалені суглобові пошкодження частіше спостерігалися при РФ-негативному поліартриті (47,1 % пацієнтів vs 15,5 %, $p<0,05$), тоді як при персистивному олігоартриті частіше не виникали суглобові пошкодження (31,1 % пацієнтів проти 16,7 % пацієнтів, $p<0,05$). Позасуглобові пошкодження також частіше розвивалися при РФ-негативному поліартриті (у 36 % пацієнтів vs 20,4 %, $p<0,05$). Інші варіанти ЮРА не відрізнялися між собою, ні за суглобовими, ні за позасуглобовими пошкодженнями. Важливо відмітити, що у пацієнтів без суглобових та позасуглобових пошкоджень частіше

діагностували ремісію (33,0 % проти 5 %, $p<0,05$ та 30,1 % проти 6 %, $p<0,05$ відповідно). Пацієнти з суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями мали вищу активність за JADAS ($p<0,05$) та гіршу функціональну здатність за HAQ ($p<0,05$).

Пацієнти з віддаленими суглобовими пошкодженнями в дорослому віці (табл. 5) частіше продовжували приймати ГК, ніж пацієнти без сформованих суглобових пошкоджень ($p<0,01$), відповідно в них була більша тривалість прийому ГК ($p<0,01$), та вища кумулятивна доза ГК ($p<0,01$). У 69,4 % пацієнтів з суглобовими пошкодженнями була необхідність в інтенсифікації терапії ($p<0,01$), при чому 65,9 % пацієнтів рекомендовано інтенсифікація терапії за допомогою ІБТ ($p<0,01$). Однак відмінностей щодо прийому ІБТ на момент огляду чи в анамнезі та різних комбінацій ХМПРП не встановлено.

Таблиця 3

Клінічна характеристика пацієнтів з та без віддалених суглобових пошкоджень ЮРА (JADI-A)

Показники	без JADI-A	JADI-A \geq 1	p
Жінки	47 (45,6 %)	39 (65 %)	0,035
Середній вік	21,6±5,1	24,7±8,7	0,014
Тривалість захворювання, роки	11,2±7,1	15,5±9,2	0,003
Вік дебюту ЮРА, роки	9,1±5,0	9,1±4,8	0,811
Відтермінування діагнозу, місяці	4 (2; 12)	6 (1,4; 22,5)	0,802
Персистивний олігоартрит	32 (31,1 %)	10 (16,7 %)	0,043
Поширений олігоартрит	16 (15,5 %)	4 (6,7 %)	0,075
Поліартрит РФ+	5 (4,9 %)	5 (8,3 %)	0,284
Поліартрит РФ-	16 (15,5 %)	25 (41,7 %)	0,001
Ентезит-асоційований артрит	19 (18,4 %)	8 (13,3 %)	0,268
Псоріатичний артрит	1 (1 %)	0 (0 %)	–
Системний ЮРА	14 (13,6 %)	8 (13,3 %)	0,786
Ремісія	34 (33,0 %)	3 (5 %)	0,001
JADAS	6 (2; 12)	10 (6; 16)	0,001
HAQ	0,13 (0; 0,5)	0,38 (0,13; 0,94)	0,001

Таблиця 4

Клінічна характеристика пацієнтів з та без віддалених позасуглобових пошкоджень ЮРА (JADI-E)

Показники	без JADI-E	JADI-E \geq 1	p
Жінки	52 (46 %)	34 (68 %)	0,014
Середній вік	21,9±5,9	24,8±8,2	0,006
Тривалість захворювання, роки	11,5±7,6	15,8±8,8	0,001
Вік дебюту ЮРА, роки	9,3±4,0	8,9±4,9	0,548
Відтермінування діагнозу, місяці	4 (1; 12)	6 (2; 33)	0,181
Персистивний олігоартрит	33 (29,2 %)	9 (18 %)	0,093
Поширений олігоартрит	17 (15 %)	3 (6 %)	0,105
Поліартрит РФ+	6 (5,3 %)	4 (8 %)	0,452
Поліартрит РФ-	23 (20,4 %)	18 (36 %)	0,029
Ентезит-асоційований артрит	21 (18,6 %)	6 (12 %)	0,312
Псоріатичний артрит	1 (0,9 %)	0 (0 %)	–
Системний ЮРА	12 (10,6 %)	10 (20 %)	0,088
Ремісія	34 (30,1 %)	3 (6 %)	0,001
JADAS	6 (3; 11)	13 (7; 16)	0,001
HAQ	0,13 (0; 0,5)	0,38 (0; 1)	0,037

Таблиця 5

Аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з та без віддалених суглобових пошкоджень ЮРА (JADI-A)

Дані про лікування	без JADI A	JADI A \geq 1	p
Приєм ГК:			
В анамнезі	57 (67,1 %)	42 (76,4 %)	0,161
На момент огляду	16 (18,8 %)	25 (46,3 %)	0,001
Постійна доза ГК, мг	4 (0; 8)	4 (2,5; 8)	0,113
Тривалість прийому ГК, місяці	1 (0; 12)	24 (1,5; 62)	0,001
Максимальна доза ГК, мг	13,5 (8; 28)	11 (8; 25,5)	0,678
Середня доза ГК, мг	4 (1; 8)	4,5 (3,6; 10,5)	0,462
Кумулятивна доза ГК	96 (0; 2560)	1890 (40; 10600)	0,001
Необхідність в інтенсифікації терапії	37 (38,9 %)	43 (69,4 %)	0,001
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію:			
ІБТ	13 (34,2 %)	29 (65,9 %)	0,009
Інші ХМПРП	23 (60,5 %)	12 (27,3 %)	
Комбінація ХМПРП	2 (5,3 %)	3 (6,8 %)	
Приєм ІБТ:			
На момент огляду	11 (12,2 %)	12 (21,8 %)	0,120
В анамнезі	5 (5,6 %)	7 (12,7 %)	
Види призначеної ІБТ:			
Анти-ФНП	13 (72,2 %)	17 (73,9 %)	0,027*
Тоцилізумаб (ІЛ6)	4 (22,2 %)	4 (17,4 %)	
Ритуксимаб (CD20)	1 (5,6 %)	2 (8,7 %)	
Приєм ХМПРП:			
Метотрексат, мг	15 (10; 18,1)	15 (10;15)	0,539
СФ, г	2 (1; 2,5)	2 (0,7; 2)	0,305
Лише НПЗП	21 (20,8 %)	7 (11,5 %)	0,027*
1 ХМПРП+НПЗП	34 (33,7 %)	17 (27,9 %)	
2 ХМПРП	25 (24,8 %)	9 (14,8 %)	
3 ХМПРП	4 (4 %)	6 (9,8 %)	
1 ХМПРП+ІБТ	10 (9,9 %)	8 (13,1 %)	
2 ХМПРП+ІБТ	4 (4 %)	7 (11,5 %)	
>3 ХМПРП/>2 ІБТ	3 (3 %)	7 (11,5 %)	
Тривалість ХМПРП, роки	3 (0,5; 6)	6 (3; 10)	0,001
JADAS<6	53 (76,8 %)	16 (23,2 %)	0,024

Таблиця 6

Аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з та без віддалених позасуглобових пошкоджень ЮРА (JADI-E)

Дані про лікування	без JADI E	JADI E \geq 1	p
Приєм ГК:			
В анамнезі	57 (62,0 %)	42 (87,5 %)	0,002
На момент огляду	17 (18,3 %)	24 (52,2 %)	0,001
Постійна доза ГК, мг	4 (0;8)	5 (2,5; 8)	0,074
Тривалість прийому ГК, місяці	1 (0; 12)	24 (1; 61,2)	0,001
Максимальна доза ГК, мг	12 (7,7; 22)	15 (8; 21)	0,515
Середня доза ГК, мг	4 (0; 7,5)	5 (4; 8)	0,465
Кумулятивна доза ГК	100 (0; 2240)	2880 (280; 11060)	0,001
Приєм ІБТ:			
На момент огляду	11 (11,2 %)	12 (25,5 %)	0,147
В анамнезі	8 (8,2 %)	4 (8,5 %)	
Анти-ФНП	17 (80,9 %)	13 (65 %)	0,514
Тоцилізумаб (ІЛ6)	3 (14,3 %)	5 (25 %)	
Ритуксимаб (CD20)	1 (4,8 %)	2 (10 %)	
Приєм ХМПРП			
Метотрексат, мг	15 (10; 20)	12,2 (7,5; 15)	0,079
СФ, г	2 (0,9; 2,1)	2 (0,5; 2)	0,644
Лише НПЗП	23 (20,9 %)	5 (9,6 %)	0,043
1 ХМПРП+НПЗП	37 (33,6 %)	14 (26,9 %)	0,043
2 ХМПРП	25 (22,7 %)	9 (17,3 %)	
3 ХМПРП	5 (4,5 %)	5 (9,6 %)	
1 ХМПРП+ІБТ	10 (9,1 %)	8 (15,4 %)	
2 ХМПРП+ІБТ	7 (6,4 %)	4 (7,7 %)	0,001
>3 ХМПРП/>2 ІБТ	3 (2,7 %)	7 (13,5 %)	
Тривалість ХМПРП, роки	3 (0,5; 6)	5 (3; 11)	0,001
Необхідність в інтенсифікації терапії	44 (41,5 %)	36 (70,6 %)	0,001
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію			
ІБТ	18 (38,3 %)	24 (68,6 %)	0,024
Інші ХМПРП	25 (53,2 %)	10 (28,6 %)	
Комбінація ХМПРП	4 (8,5 %)	1 (2,9 %)	
JADAS<6	58 (84,1 %)	11 (15,9 %)	0,024

Як видно з наведених даних, пацієнти з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці мали вищу активність

захворювання за JADAS. Відповідно, пацієнти з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці (табл. 6) частіше приймали ГК в анамнезі та продовжували приймати ГК, ніж пацієнти без сформованих позасуглобових пошкоджень ($p < 0,01$). В них була більша тривалість прийому ГК ($p < 0,01$) та вища кумулятивна доза ГК ($p < 0,01$). Однак обидві групи не відрізнялися за прийомом ІБТ. Хоча виявлена відмінність як в прийомі ХМПРП, так і в тривалості терапії ХМПРП та кількості призначених послідовно чи паралельно ХМПРП у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями ($p < 0,05$). Встановлено, що в цієї групи пацієнтів частіше є потреба в інтенсифікації терапії ІБТ ($p < 0,05$). Отже, для зменшення кількості віддалених як суглобових, так і позасуглобових пошкоджень у дорослих пацієнтів з ЮРА, слід проводити більш агресивну терапію з залученням ХМПРП та ІБТ та уникати тривалого прийому ГК та їх високих доз.

6. Обговорення результатів

В нашій роботі проведено дослідження впливу лікувальних заходів на формування віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у 167 пацієнтів з ЮРА в дорослому віці. На даний момент для ЮРА не існує чітких рекомендацій щодо цілей терапії та фіксованих часових рамок (cut-offs) лікування ні в дитячому, ні в дорослому віці. В ревматологічній службі охорони здоров'я дорослого населення існують докази, що при ревматоїдному артриті (РА) вироблення лікувальної стратегії є більш важливим, ніж використання якогось конкретного імунобіологічного препарату чи ХМПРП [17], а в оновлених рекомендаціях EULAR 2016 року щодо лікування РА (EULAR-RA), стверджується, що лікування має бути спрямоване на досягнення тривалої ремісії або низької активності захворювання у кожного пацієнта і моніторинг слід проводити кожні 1–3 місяці при активному захворюванні [18]. Трайли з дослідження РА свідчать про важливе значення періодичного кількісного моніторингу індексу активності [19], та про доцільність коригування терапії, якщо немає по-

ліпшення не більше ніж через 3 місяці після початку лікування або якщо ціль не досягнуто через 6 місяців [18]. Кількісний індекс активності JADAS може використовуватися при оцінці терапевтичної ефективності ЮРА в клінічних випробуваннях та для моніторингу активності захворювання у окремих пацієнтів у стандартній клінічній практиці [19, 20]. Однак немає достатньо даних щодо його цінності. В роботі [20], показано, що як JADAS71, так і sJADAS можуть бути використані в клінічній практиці для прогнозування неадекватності чи недостатності лікування через 12 місяців після початку терапії метотрексатом. Автори вважають, що sJADAS можна використовувати для прийняття рішення щодо вибору лікувальної тактики для досягнення мети лікування – низької активності або ремісії при ЮРА. В нашому дослідженні вперше використано індекси віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень (JADI-A, JADI-E) у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці та оцінено їх розвиток залежно від активності захворювання та проведеного лікування.

7. Висновки

1. Наявність ЮРА в дитячому віці призводить до розвитку в дорослому віці суглобових пошкоджень частіше у пацієнтів з РФ-позитивним та РФ-негативним поліартритом, ніж з ентезит-асоційованим артритом чи з поширеним олігоартритом. ЮРА призводить до розвитку позасуглобових пошкоджень при РФ-позитивному та РФ-негативному поліартриті в більшій мірі ніж при персистивному, поширеному олігоартриті та ентезит-асоційованому артриті.

2. Розвиток віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці пов'язаний з прийомом ГК в анамнезі ($p < 0,01$) та на момент огляду ($p < 0,01$), з більшою тривалістю прийому ГК ($p < 0,01$) та вищою кумулятивною дозою ГК ($p < 0,01$)

3. З метою зменшення розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці слід частіше призначати ХМПРП та ІБТ, а також уникати тривалого прийому та у високих дозах ГК.

Література

1. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis / Viola S. et. al. // *Arthritis & Rheumatism*. 2005. Vol. 52, Issue 7. P. 2092–2102. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21119>
2. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features / Beukelman T. et. al. // *Arthritis Care & Research*. 2011. Vol. 63, Issue 4. P. 465–482. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20460>
3. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra / Kearsley-Fleet L. et. al. // *Rheumatology*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key262>
4. Fellas A., Coda A., Hawke F. Physical and Mechanical Therapies for Lower-Limb Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2017. Vol. 107, Issue 5. P. 399–412. doi: <https://doi.org/10.7547/15-213>
5. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis / Weitzman E. R. et. al. // *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2018. Vol. 2, Issue 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s41687-017-0025-2>
6. Attained Adult Height in Juvenile Rheumatoid Arthritis with or without Corticosteroid Treatment / Wang S.-J. // *Clinical Rheumatology*. 2002. Vol. 21, Issue 5. P. 363–368. doi: <https://doi.org/10.1007/s100670200098>

7. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study / Saha M. T. // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31, Issue 7. P. 1413–1417.
8. Alsulami R. A., Alsulami A. O., Muzaffer M. A. Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study // Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases. 2017. Vol. 07, Issue 01. P. 80–95. doi: <https://doi.org/10.4236/ojra.2017.71007>
9. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone // Current Osteoporosis Reports. 2005. Vol. 3, Issue 3. P. 98–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-005-0017-7>
10. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography / Stagi S. // Arthritis Research & Therapy. 2014. Vol. 16, Issue 2. P. R83. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4525>
11. Brabnikova Maresova K. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis // Journal of Osteoporosis. 2011. Vol. 2011. P. 1–7. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/569417>
12. Bone mineral density in children with juvenile idiopathic arthritis after one year of treatment with etanercept / Susic G. et. al. // Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2018. Vol. 146, Issue 5-6. P. 297–302. doi: <https://doi.org/10.2298/sarh170811175s>
13. Effects of the use of growth hormone in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / Frittoli R. B. et. al. // Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition). 2017. Vol. 57, Issue 2. P. 100–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.009>
14. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001 / Petty R. E. et. al. // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31, Issue 2. P. 390–392.
15. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis / Bulatovic Calasan M. et. al. // Rheumatology. 2013. Vol. 53, Issue 2. P. 307–312. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket310>
16. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients / Anderson J. et. al. // Arthritis Care & Research. 2010. Vol. 62, Issue 10. P. 1481–1488. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20265>
17. Pincus T., Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target // Bull Hosp Jt Dis. 2013. Vol. 71. P. S33–S40.
18. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / Smolen J. S. et. al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 76, Issue 6. P. 960–977. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
19. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis / Consolaro A. et. al. // Arthritis & Rheumatism. 2009. Vol. 61, Issue 5. P. 658–666. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24516>
20. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis / Swart J. F. et. al. // Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 77, Issue 3. P. 336–342. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212104>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Бойко Я.Є.
Дата надходження рукопису 21.08.2018*

Джус Марта Борисівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет ім. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: dzhusm@yahoo.co.uk