

ВОЗМОЖНОСТИ ОТМЕНЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕМИССИИ

Брук Я. А., Трунова Ю. А.

ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 11», Екатеринбург

THE POSSIBILITY OF DISCONTINUATION OF ANTI-INFLAMMA- TORY BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATH- IC ARTHRITIS AGAINST THE BACKGROUND OF LONG-TERM DRUG REMISSION

Brook Ya. A., Trunova Yu.A.

Children's City Clinical Hospital № 11, Yekaterinburg

Анотация. В статье представлен обзор группы пациентов с ювенильным артритом, которым удалось отменить базисный противовоспалительный препарат на фоне лекарственной ремиссии, анализ данных и возможности достижения стадии безлекарственной ремиссии.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, базисные противовоспалительные препараты, безлекарственная ремиссия.

Anotation. The article presents an overview of a group of patients with juvenile arthritis who managed to cancel the basic anti-inflammatory drug against the background of drug remission, an analyses the data and the possibility of achieving the stage of drug-free remission.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, basic anti-inflammatory drugs, drug-free remission.

Согласно определению Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительно-стью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов.

ЮИА – одно из наиболее частых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2-16 на 100000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки [1].

В лечении ювенильного артрита имеется ряд проблем, связанных с самим заболеванием: неизвестность этиологии; сложность звеньев патогенеза, которые различаются на разных стадиях заболевания; сходство иммунопатологических процессов; скрытое начало болезни; развитие эрозий суставов и сужение межсуставных щелей даже в отсутствии клинической активности болезни; очень раннее начало заболевания (до 3-х лет); развитие раннего асимметричного олигоартикулярного варианта, при котором длительно отсутствуют деструктивные изменения в суставах, но прогрессирует увеит. Другая часть проблем связана с лечением ювенильного артрита: непредсказуемая эффективность и токсичность препаратов; снижение эффективности лечения по мере прогрессирования болезни; быстрое развитие необратимых нарушений; «узкое» терапевтическое окно; вторичная лекарственная резистентность; побочные эффекты препаратов [1].

При длительном, успешном на протяжении нескольких лет лечении ювенильного артрита, с ранним началом базисной терапии (возраст пациентов до 3-7 лет), отсутствии обострения заболевания, у родителей и лечащего врача все чаще возникает вопрос о возможности отмены базисной терапии, особенно при плохой ее переносимости.

Поскольку лечение ювенильного артрита патогенетическое, то при отмене базисного противовоспалительного препарата мы вправе ожидать обострение заболевания [3]. Поэтому проблема возможности безлекарственной ремиссии у детей с ЮИА крайне актуальна.

Цель работы: провести анализ группы пациентов с диагнозом ювенильный артрит, которые не получают базисную терапию в связи с наличием длительной ремиссии заболевания.

Пациенты и методы: Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование и анализ данных 10-летнего амбулаторного наблюдения 461 пациента Городского детского кардиоревматологического центра (ГДКЦ) ГАУЗ СО «ДГКБ №11» г. Екатеринбурга с различными субтипами ювенильного артрита. Диагноз установлен в соответствии с классификационными критериями ILAR. Оценивались клинические, лабораторные и инструментальные данные, проводимая терапия. Всем пациентам выполнялось стандартное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по ювенильному идиопатическому артриту. Оценивалась длительность лекарственной и безлекарственной клинической ремиссии по критериям С.Wallace et al., 2011 [2]: отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита; нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ; отсутствие активной болезни по ВАШ (оценка врача по наилучшим значениям по шкале); длительность утренней скованности менее 15 минут. Стадия неактивной болезни определялась при сохранении критериев менее 6 последовательных месяцев. Клиническая ремиссия лекарственная расценивалась при сохранении критериев неактивной болезни минимум в течение 6 последовательных месяцев и более, клиническая ремиссия безлекарственная минимум в течение 12 последовательных месяцев, при отмене всех противоревматических препаратов.

Результаты

С 2011 по 2021 год в ГДКЦ ГАУЗ СО «ДГКБ №11» с диагнозом ЮИА наблюдался 461 ребенок, в том числе из них с увеитом – 23 человека (5,4%). Мальчиков – 179 (38%), дево-

чек – 242 (61%). Возраст пациентов: 1-3 года – 10 человек (2,2%); 4-7 лет – 79 (17,1%); 8-15 лет – 266 (57,7%); 16-17 лет – 166 человек (36%).

Преобладающими субтипами ЮИА в наблюдаемой группе были: ювенильный олигоартрит – 233 человека (50,5%) и полиартрит РФ (-) – 172 человека (37,3%). Остальные субтипы встречались значительно реже: псориазический артрит – 20 человек (4,3%), спондилоартрит – 15 человек (3,2%), юношеский ревматоидный артрит РФ (+) – 11 человек (2,4%), ювенильный артрит с системным началом – 8 человек (1,7%), ювенильный спондилоартрит + воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – 2 человека (0,4%) (рис. 1).

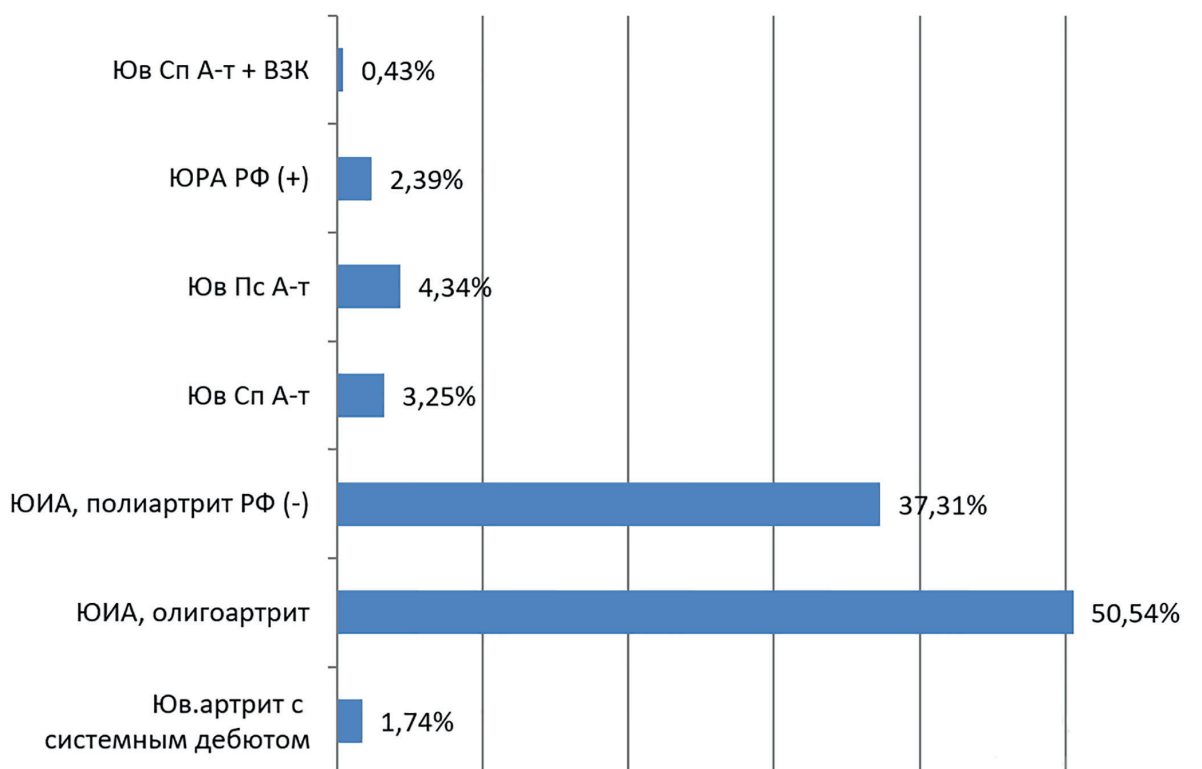


Рис. 1. Распределение пациентов по субтипам ювенильного артрита

Базисная терапия на разных этапах наблюдения проводилась практически всем пациентам с установленным диагнозом ЮИА. В настоящее время монотерапию метотрексатом получает подавляющее большинство наших пациентов – 61,4%. Сульфасалазин в качестве базисного препарата идет у 6% больных, монотерапию ГИБП получают – 1,1%. Комбинированная терапия «метотрексат + ГИБП» назначена – 9,3%, «ГИБП + другой базисный препарат» – 0,9%, «метотрексат + цилоспорин А» – 0,2% (1 человеку).

Без базисной терапии в течение определенного времени находилось – 92 пациента. У 10 из них терапия не проводилась исходно, из-за категорического отказа родителей, поэтому в анализ эти пациенты включены не были.

Таким образом, основную группу нашего исследования составили 82 ребенка (20,9% от общей когорты) с отмененной по различным причинам базисной терапией.

Распределение пациентов, не получающих базисные лекарственные препараты, по субтипам ЮИА представлено на рисунке 2.

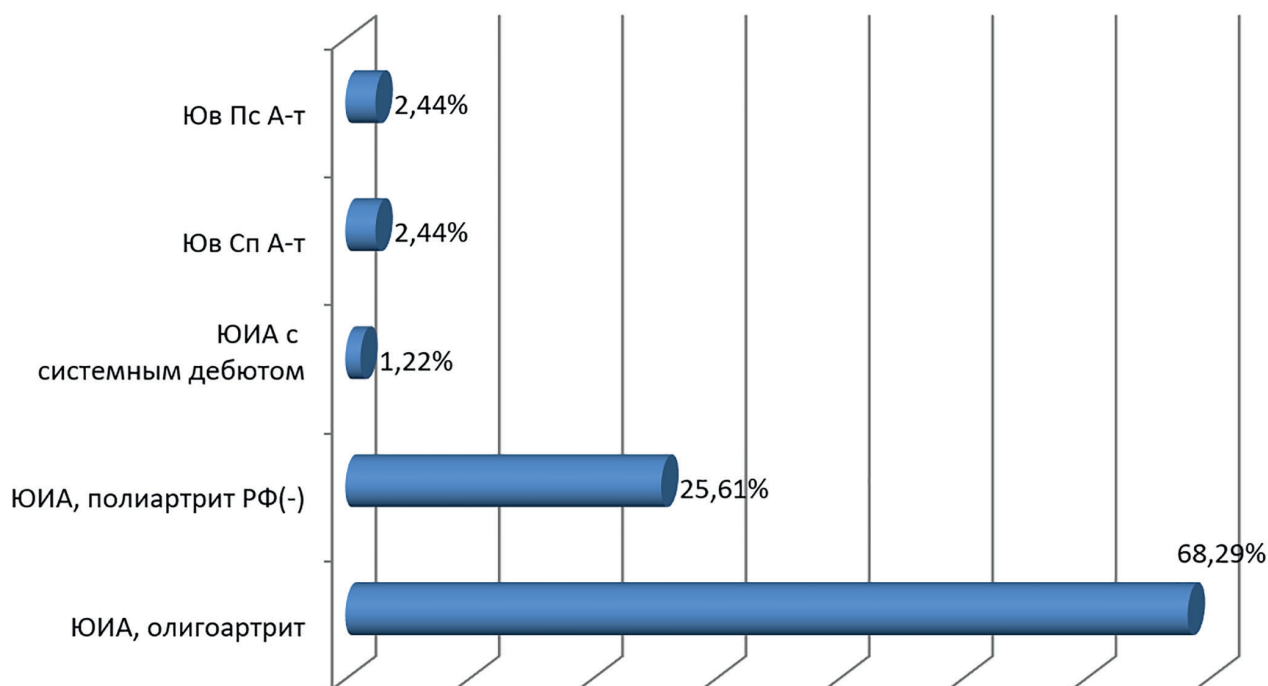


Рис. 2. Безлекарственная ремиссия, распределение по субтипам ЮИА

Как и в основной когорте наблюдаемых детей, среди пациентов с безлекарственной ремиссией преобладали ювенильный олигоартрит – 56 человек (68%) и ювенильный полиартрит РФ (-) – 21 человек (25,6%). Остальные субтипы ЮИА при безмедикаментозной ремиссии встречались в единичных случаях: ювенильный спондилоартрит, псориатический артрит у двух пациентов (по 2,4% каждый вариант), ювенильный артрит с системным началом у 1 ребенка (1,2%).

Самостоятельно отменили лекарственный препарат в период клинико-лабораторной ремиссии (родители пациентов или сам пациент в возрасте от 16 лет) – 53 человека (64,6%), отмена терапии врачом на фоне КЛР у 29 пациентов (35,4%).

Из 82 пациентов с безлекарственной ремиссией 13 человек (15,8%) в разное время обострились. Диагноз ювенильный олигоартрит имели 9 человек, ювенильный полиартрит РФ (-) – 3, псориатический артрит – один ребенок. Длительность терапии до отмены базисного препарата в данной группе у большинства пациентов (10 человек, 76,9%) составила 3 года и менее; терапия более трех лет проводилась у 3 человек (23,1%). Длительность безлекарственной ремиссии до обострения заболевания: менее одного года у двух человек; в течение 1 года у одного ребенка; в течение 2-3 лет у 7; безлекарственная ремиссия в течение 4-5 лет до обострения зафиксирована у троих детей. В свое время из 13 человек самостоятельно отменили препарат 10 пациентов (76,9%), отмена лекарственного препарата врачом была у 3 (23,1%). Всей группе детей с обострением (13 человек) вновь назначена базисная противовоспалительная терапия, все пациенты на момент настоящего исследования находятся в стадии лекарственной ремиссии.

На сегодня из 82 пациентов стадия безлекарственной ремиссии регистрируется у 69 человек. Анализ длительности терапии до отмены препарата показал, что менее одного года базисные препараты получали 9 пациентов (13%), в течение одного года 3 (4,3%), в течение

2-3 лет 29 человек (42%), в течение 4-5 лет лечились 17 человек (24,6 %), получали терапию 5 лет и более 11 детей (15,9%) (рис. 3).

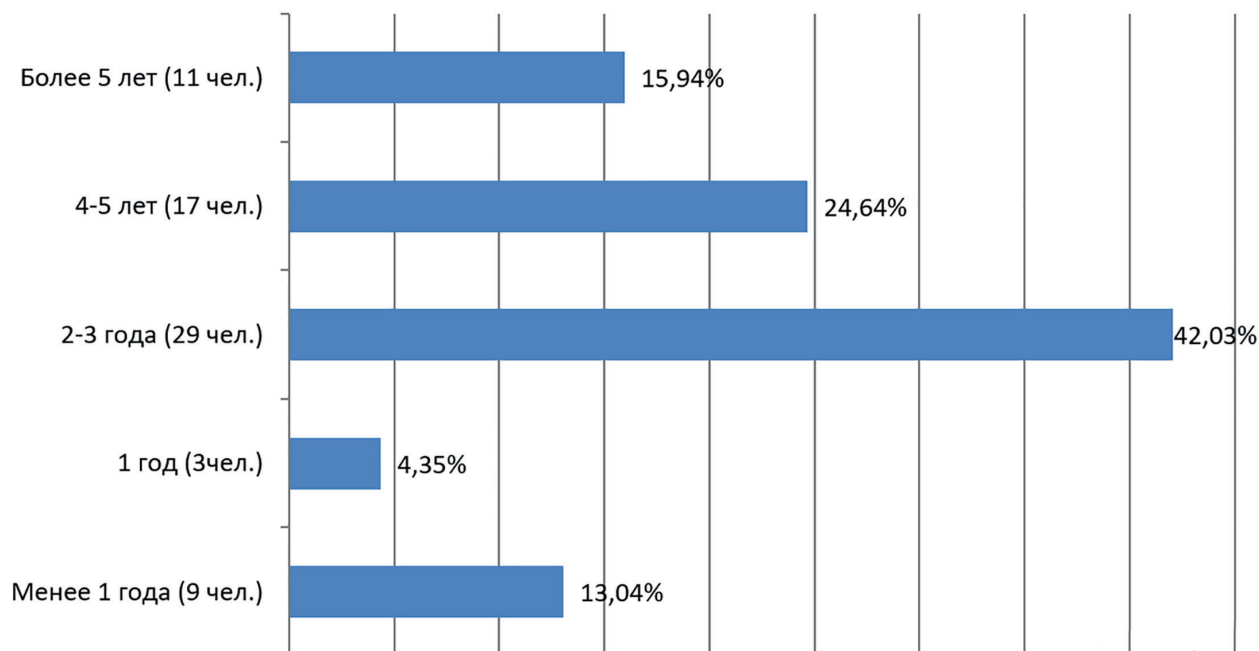


Рис. 3. Длительность терапии до отмены БПВП

Таким образом, у большинства этих пациентов длительность медикаментозной ремиссии до отмены базисного препарата составляла 2-3 года и более.

Из данной группы пациентов самостоятельно отменили базисную терапию 43 человека (62,3%), у 26 человек (37,7%) базисный препарат был отменен врачом.

На сегодня длительность безлекарственной ремиссии в данной группе составляет: менее одного года у 3 человек (4,3%); в течение года у 11 (15,9%); в течение 2-3 лет у 16 детей (23,2%); 4-5 лет у 21 пациента (30,4%); более 5 лет у 18 человек (26%), из них у 11 детей безлекарственная ремиссия составила более 8 лет.

Обсуждение. В группе пациентов с ювенильным артритом, наблюдающихся в ГДКЦ ГАУЗ СО «ДГКБ №11», основную массу составили дети младшего и старшего школьного возраста с преобладанием женского пола. В нашем исследовании, среди субтипов ювенильного артрита закономерно, наиболее часто регистрируемым стал олигоартикулярный вариант. Основным препаратом базисной терапии в анализируемой когорте является метотрексат – «золотой стандарт» в лечении ЮИА.

В исследуемой группе пациентов в стадии безлекарственной ремиссии, не получающих базисную терапию на настоящий момент или не получавших ее какое-то время, находились или находятся 82 человека, что составляет 21% от общего числа пациентов. Основная доля пациентов с безлекарственной ремиссией имеет олигоартикулярный вариант ювенильного артрита (68%). Чаще базисный противовоспалительный препарат отменялся родителями или самим пациентом по достижении 16-летнего возраста (64,6%). Обострение заболевания на фоне безлекарственной ремиссии зарегистрировано у 15,8% пациентов от числа пациентов группы безлекарственной ремиссии. У 76,9% пациентов из группы обострения по за-

болеванью длительность базисной противовоспалительной терапии до отмены препарата составляла 3 года и менее. Если самостоятельная отмена препарата производилась на фоне ремиссии заболевания, то терапия не возобновлялась вплоть до наступления обострения заболевания. Таким образом, проведенный анализ демонстрирует возможность достижения стадии безлекарственной ремиссии у некоторой части пациентов с ювенильным артритом (21% в исследуемой когорте), основная доля которых – это пациенты с олигоартикулярным вариантом и относительно низкой степенью активности в дебюте заболевания.

В данной группе отсутствуют пациенты с агрессивным течением болезни, получающие ГИБП, пациенты с ювенильным ревматоидным артритом, серопозитивным по РФ и АЦЦП. Оптимальной, на наш взгляд, является продолжительность базисной терапии препарата 3 года и более, до возможной ее отмены. Основная доля обострения заболевания после прекращения медикаментозного лечения приходится на срок менее трех лет. При возобновлении терапии возможно успешное достижение стадии неактивной болезни и медикаментозной ремиссии, чаще всего тем же препаратом, который применялся и до отмены терапии (метотрексат).

Заключение

Ювенильный артрит – хроническое неизлечимое заболевание, которое требует длительной патогенетической терапии. Учитывая иммунопатогенез болезни и тип лечения, отмена терапии всегда представляется сложным и дискуссионным вопросом. Каждый пациент индивидуален и требует взвешенного подхода к решению вопроса об отмене препарата, что показано далеко не всем. Для определения возможности отмены терапии и ее успеха необходим поиск предикторов обострения заболевания, лабораторных и клинических маркеров.

Список литературы

1. Алексеева Е.И. Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. – М. : ВЕДИ, 2007 – 368 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров / Союз педиатров России, ФГАУ Науч.центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский гос.мед.ун-т им. И.М. Сеченова Минздрава России; – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 144 с.
3. Каледа М. И. Серопозитивный ювенильный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2021; 15(1): 20-26.