АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО, ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ТА ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ З РОЗВИТКОМ РЕМІСІЇ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Джус М.Б.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
 dzhusm@yahoo.co.uk*

Актуальність. Оскільки ефективність терапії оцінюється частотою досягнення ремісії, тому вивчення частоти досягнення ремісії ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) на фоні терапії згідно “Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит” у дорослому віці, є актуальним.

Метою дослідження було дослідження асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ЮРА.

Матеріали та методи. Обстежено 168 дорослих пацієнтів з ЮРА на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. Проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою клінічної симптоматики та лабораторних даних в дитячому віці та оцінювали клінічний стан, тривалість захворювання, активність за шкалами JADAS та DAS-28, якість життя за SF-36, наявність депресії за PHQ-9, алекситимії за TAS-20, мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та проведене лікування в дитинстві і в дорослому віці.

Результати. Усіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1%), які на момент огляду мали активне захворювання, та II група – 30 пацієнтів (17,9%), які досягли ремісії. Пацієнти, що досягли ремісії, не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок (58,1%) в групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів, що досягли ремісії (31,0%). Пацієнти обох груп не відрізнялися за ростом, однак, пацієнти в ремісії мали більшу масу тіла ($p < 0,01$) та відповідно ІМТ ($p < 0,01$), хоча він не перевищував норми. За рівнем ревматоїдного фактору (РФ) та А-ЦЦП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі $p > 0,05$). Також відмінностей за рівнем загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності, глюкози, як факторів ризику розвитку атеросклерозу, не виявлено (всі $p > 0,05$). У пацієнтів з активним захворюванням встановлено гірші показники стану кісткової тканини за Z-показником в ділянці поперекового відділу хребта, МЩКТ та Z-показником – в ділянці шийки стегнової кістки (ШСК) і за МЩКТ – в ультрадистальному відділі кісток передпліччя (УВКП) (усі $p < 0,05$). При аналізі проведеної медикаментозної терапії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії та з активним захворюванням, встановлено, що вони не відрізнялися за частотою призначення імунобіологічної терапії. Однак, пацієнти з ЮРА, що досягли ремісії, частіше не отримували глюкокортикоїдів як в анамнезі ($p < 0,001$), так і на момент огляду ($p < 0,001$), що пояснюється меншою активністю в дебюті захворювання ($p < 0,05$). Обидві групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому базисної терапії хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами, ні за дозами метотрексату та сульфасалазину. З 53 пацієнтів з найбільш прогностично несприятливим варіантом ЮРА – РФ (+)/(-) поліарткулярними, частіше мали артрит > 3 суглобів ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,05$), вище швидкість осідання еритроцитів на фоні лікування ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей рівнів С-реактивного білку і JADAS, ніж пацієнти з ремісією.

Висновки: Пацієнти з ЮРА в дорослому віці у 82,1% продовжують мати активне захворювання різного ступеня. Встановлено негативний вплив активного захворювання на стан мінеральної щільності кісткової тканини переважно в ділянці ШСК та УВКП у дорослих пацієнтів з активним ЮРА, порівняно з пацієнтами в ремісії. Встановлено значний вплив активного захворювання в дорослому віці на фізичне благополуччя пацієнтів, а також фізичне, рольове та соціальне функціонування, біль у тілі, загальне здоров'я, психічне здоров'я, за результатами анкетування SF-36, порівняно з групою пацієнтів у ремісії. Виявлено підвищення рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9, у групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів у ремісії, хоча за рівнем алекситимії вони не відрізнялися. Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК в дорослому віці та мали вищу дозу метотрексату.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, дорослі, активне захворювання, ремісія, лікування

Актуальність. Вибір лікувальних заходів при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) в дорослому віці залежить від клінічного варіанту за ILAR-класифікацією та активності захворювання. Згідно наказу №832 МОЗ України, в 2012 році затверджено «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний рев-

матоїдний артрит», в якому представлено підходи до діагностики та вибору терапевтичних заходів залежно від клінічного варіанту. Однак у цей протокол не входять рекомендації щодо ведення пацієнтів після досягнення 18-річного віку. Тому часто в дорослій ревматологічній службі лікарі-ревматологи продовжують ті схеми лікування, які були

розроблені в дитячому віці, або ж користуються рекомендаціями щодо лікування тих нозологій, які найбільше клінічно нагадують відповідні варіанти ЮРА в дорослому віці, а саме: ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозівний сподиліт та ін. Тому дослідження частоти досягнення ремісії на фоні терапії ЮРА у дорослому віці, як показника її ефективності, є актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчення асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ЮРА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включено 168 молодих дорослих пацієнтів з ЮРА на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. При включенні в дослідження діагноз ЮРА ставили відповідно до критеріїв Міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR) [5]. В групу хворих увійшли пацієнти з різних регіонів України, віком понад 18 років, яким у дитинстві встановлено діагноз ЮРА, в період між 1984 та 2014 роками. Всі пацієнти з ЮРА обстежені дорослим ревматологом амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської клінічної лікарні міста Києва у період між квітнем 2015 року та груднем 2017 року. Проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту захворювання, часу відтермінування діагнозу, віку менархе, локалізації суглобового синдрому, наявності ентезитів, сакроїліїту, болю в спині, увеїту, інших клінічних проявів та ла-

бораторної активності як в дебюті захворювання, так і на фоні лікування дитячим ревматологом, з врахуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ) у дитинстві на початку захворювання, активності захворювання за JADAS, наявності ревматоїдного фактору (РФ), HLA-B27, АНА. На момент огляду в дорослому віці оцінювали клінічний стан з визначенням зросту, маси, ІМТ, тривалість захворювання, кількість припухлих суглобів, обмеження рухливості у суглобах, наявності ентезитів, сакроїліїту, болю в спині, увеїту, активності захворювання, за шкалою JADAS та DAS-28, оцінку загального стану пацієнтом та лікарем, за ВАШ, якість життя, за SF-36, наявність депресії, за анкету PHQ-9, алекситемії, за анкету TAS-20, та рівень порушення функціональної активності, за HAQ, кількісну оцінку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА, за індексами JADI-A та JADI-E [2], мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). Оцінювали дані поточної терапії та отриманої в дитинстві: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди (ГК), хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП), імунобіологічна терапія (ІБТ): метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорохін, азатіоприн та ІБТ: етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, абатацепт, ритуксимаб і тоцилізумаб.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів з ЮРА переважали хворі з олігоартритом персистивним (n = 44, або 26,2 %), РФ (–) поліартритом (n = 42, або 25 %), ентезит-асоційованим артритом (n = 28, або 16,7 %), системним артритом (n = 22, або 13,1 %), олігоартритом поши-

Таблиця 1
Характеристика молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням

Клінічні прояви		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	P
Вік на момент огляду, роки		23,3±7,5	20,7±3,2	>0,05
Вік дебюту ЮРА, роки		9,0±4,9	10,2±4,9	>0,05
Стать (ж/ч)		79 (58,1%) / 57 (41,9%)	9 (31,0%) / 20 (69,0%)	< 0,01
Зріст, м		1,7±0,1	1,7±0,1	>0,05
Маса, кг		61,5±13,8	68,9±12,0	< 0,01
ІМТ, кг/м ²		21,1±3,7	22,9±2,7	< 0,01
Тривалість захворювання, роки		13,5 [7; 18,2]	7,5 [4,2; 12,7]	< 0,01
Варіант ЮРА, за ILAR класифікацією	Поліартрит РФ(+)	12 (8,8%)	0 (0%)	>0,05
	Олігоартрит персистивний	31 (22,8%)	11 (39,3%)	
	Олігоартрит поширений	17 (12,5%)	4 (14,3%)	
	Поліартрит РФ(–)	35 (25,7%)	4 (14,3%)	
	Системний артрит	19 (14%)	3 (10,7%)	
	Ентезит-асоційований артрит	21 (15,4%)	6 (21,4%)	
Псоріатичний артрит		1 (0,7%)	0 (0%)	

Таблиця 2

Клінічні прояви у дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Клінічні прояви		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	p
Ранкова скутість, хв		10 (5; 30) [0; 240]	5 (0; 7,5) [0; 30]	< 0,01
Системні прояви		24 (17,6%)	2 (6,9%)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		68 (50%)	1 (3,4%)	< 0,01
Артрит кистей		49 (36%)	1 (3,4%)	< 0,01
Симетричний артрит		47 (34,6%)	1 (3,4%)	< 0,01
Лімфаденопатія		11 (8,1%)	1 (3,4%)	>0,05
Увеїт		19 (14%)	3 (10,3%)	>0,05
Ентероколіт		2 (1,5%)	0 (0%)	>0,05
Наявність артриту	Олігоартрит	75 (55,1%)	10 (34,5%)	< 0,01
	Моноартрит	3 (2,2%)	4 (13,8%)	
	Поліартрит	43 (31,6%)	0 (0%)	
	Відсутній артрит	15 (11%)	15 (51,7%)	
Ентезит		31 (22,8%)	0 (0%)	< 0,01
Дактиліти		6 (4,4%)	0 (0%)	>0,05
Сакроїліїт		32 (23,5%)	4 (13,8%)	>0,05
Біль у хребті		74 (54,4%)	5 (17,2%)	< 0,01
Потреба в протезуванні		41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
Болючі суглоби (кількість)		2 (1; 5) [0; 22]	0 (0; 0) [0; 3]	< 0,01
Деформовані суглоби, анкілози/протези (кількість)		0 (0; 1) [0; 11]	0 (0; 0) [0; 4]	< 0,05
Припухлі суглоби (кількість)		1 (0; 2) [0; 16]	0 (0; 0) [0; 1]	< 0,01
Рентгенологічна стадія		1 (1; 3) [0; 4]	1 (0; 1) [0; 2]	< 0,01
Функціональна недостатність суглобів	0	10 (7,4%)	14 (48,3%)	< 0,01
	1	51 (37,5%)	15 (51,7%)	
	2	65 (47,8%)	0 (0%)	
	3	10 (7,4%)	0 (0%)	

реним (n = 20, або 11,9 %), РФ(+) поліартритом (n = 11 або 6,5 %), псоріатичним артритом (n = 1, або 0,6 %).

Усіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1 %), які на момент огляду ревматологом дорослої служби охорони здоров'я мали активне захворювання, та II група – складалася з 30 пацієнтів (17,9 %), які досягли ремісії. Оцінку активного захворювання чи розвитку ремісії проводили залежно від варіанту ЮРА, за DAS-28 та/чи JADAS-10, згідно наших попередніх досліджень [1].

В таблиці 1 представлено характеристику молодих дорослих пацієнтів з ЮРА. Так, пацієнти, що досягли ремісію, не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок (58,1 %) в групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів, що досягли ремісію (31,0 %). Пацієнти обох груп не відрізнялися за ростом, однак пацієнти в ремісії, порівняно з пацієнтами з активним захворюванням, мали більшу масу тіла (p < 0,01) та, відповідно, ІМТ (p < 0,01), хоча він не перевищував норми. Пацієнти I групи мали більшу тривалість захворювання

(p < 0,01), хоча не відрізнялися від II групи за віком дебюту захворювання та за ILAR варіантами ЮРА.

При аналізі клінічних проявів (табл. 2) встановлено, що у пацієнтів II групи рідше спостерігалось ураження більше 3 суглобів (p < 0,01), артрит кистей (p < 0,01), симетричний артрит (p < 0,01), ентезити (p < 0,01), біль у хребті (p < 0,01). В них рідше була потреба в протезуванні суглобів (p < 0,01), менше деформованих та болючих суглобів (p < 0,05, p < 0,001 відповідно). У пацієнтів II групи частіше діагностували відсутність рентгенологічних змін чи I рентгенологічну стадію, за критеріями Штейнброека (p < 0,001).

Логічно, що пацієнти обох груп відрізнялися за DAS-28, JADAS, загальною оцінкою здоров'я за ВАШ пацієнтом та лікарем, С-реактивним білком (С-РБ) та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) (всі p < 0,01), які відповідають за активність процесу (табл. 3). Однак за рівнем РФ та А-ЦЩП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі p > 0,05). Також відмінностей за рівнем загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), глюкози, як фак-

Таблиця 3

Показники активності та деякі лабораторні показники молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Показник		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	P
DAS28, бали		3,4±1,4	1,6±0,7	< 0,01
JADAS, бали		8 (5; 15) [1; 34]	1 (0; 3,5) [0; 13]	< 0,01
ВАШ, мм	Пацієнт	40 (30; 60) [0; 90]	10 (2,5; 20) [0; 40]	< 0,01
	Лікар	40 (20; 50) [0; 90]	0 (0; 10) [0; 30]	< 0,01
С-РБ, мг/л		6 (4; 24) [0; 284]	4 (4; 4) [0; 4]	< 0,01
ШОЕ, мм/год		14 (6; 30) [2; 70]	5 (3; 7) [1; 17]	< 0,01
РФ, МО/мл		0 (0; 0) [0; 64]	0 (0; 0) [0; 1]	>0,05
А-ЦЦП, Од/мл		2 (2; 2) [1; 7,1]	2 (2; 2) [1; 2]	>0,05
АНА		16 (11,7%)	3 (10,3%)	>0,05
HLA-B27		41 (30,1%)	6 (20,7%)	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		2,6±1,1	2,2±0,8	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л		4,6±1,1	4,1±1,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,6	4,7±0,7	>0,05
Вітамін 25-(ОН)D, нг/мл		18 (14,2; 23,1) [6,1; 48,5]	22,8 (20; 23) [20; 28,3]	>0,05
Альбумін, г/л		39,1 (36; 46) [2,5; 49,3]	46 (39,3; 58) [39,3; 50,3]	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		2,4 (2,3; 2,4) [1,3; 2,5]	2,3 (1,4; 2,7) [1,2; 2,9]	>0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л		2,5 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	—	—

торів ризику розвитку атеросклерозу, не виявлено (всі $p > 0,05$).

В таблиці 4 представлено результати обстеження стану МЩКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням. Встановлено гірші показники стану кісткової тканини, за Z-показником, в ділянці поперекового відділу хребта (ПВХ), за МЩКТ та Z-показником – в ділянці шийки стегнової кістки (ШСК), і за МЩКТ – в ультрарадістальному відділі кісток передпліччя (УВКП) (усі $p < 0,05$) у пацієнтів з активним захворюванням.

Аналіз показників якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням (табл. 5) показав значний вплив на них активного захворювання. Так, при досягненні ремісії покращується фізичне благополуччя пацієнтів (PCS $p < 0,001$), хоча загальне психічне благополуччя (MCS) не змінюється. У пацієнтів з ремісією покращуються, за результатами опитувальника якості життя SF-36, такі показники, як фізичне, рольове та соціальне функціонування (PF $p < 0,001$, RF $p < 0,001$, SF $p < 0,001$), біль у тілі (BP $p < 0,001$), загальне здоров'я (GH $p < 0,001$), психічне здоров'я

(MH $p < 0,001$). Також виявлено зменшення до нормальних показників рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9 ($p < 0,05$), хоча в обох групах виявлено підвищені рівні алекситимії (TAS > 60), і за цим показником вони не відрізнялися.

При аналізі проведеної медикаментозної терапії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію, та з активним захворюванням (табл. 6), встановлено, що вони не відрізнялися за частотою призначення ІБТ, хоча ці результати потрібно трактувати з обережністю, оскільки в групі пацієнтів, що досягли ремісію, лише 5 (17,1 %) пацієнтів отримували раніше чи на момент огляду ІБТ. Однак, виявлено, що пацієнти з ЮРА, що досягли ремісії, частіше не отримували ГК в анамнезі ($p < 0,001$), так і на момент огляду ($p < 0,001$), що пояснюється меншою активністю в дебюті захворювання ($p < 0,05$). Обидві групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому базисної терапії ХМПРП, ні за дозами метотрексату та сульфасалазину.

З усіх хворих з ЮРА, ми виділили групу з 53 пацієнтів з найбільш прогностично несприятливим варіантом ЮРА – РФ (+)/(-) поліартикулярними варіантами ЮРА.

Показники стану МЦКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Показники	З активним захворюванням (n = 52)	В ремісії (n = 13)	P
МЦКТ ПВХ, г/см ²	1,04 (0,9; 1,21) [0,36; 1,39]	1,13 (1; 1,28) [0,98; 1,7]	>0,05
T-показник в ділянці ПВХ	-1,02 (-1,5; 0,72) [-3; 1,8]	—	—
Z-показник в ділянці ПВХ	-0,9 (-1,9; 0,32) [-6,3; 2,3]	-0,09 (-0,65; 0,84) [-0,8; 3,5]	< 0,05
МЦКТ ШСК, г/см ²	0,91 (0,8; 1,03) [0,24; 1,32]	0,99 (0,95; 1,31) [0,86; 1,35]	< 0,05
T-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,6; -0,3) [-3,1; 1,14]	—	—
Z-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,38; -0,1) [-5,3; 1,97]	0,35 (0,15; 0,63) [0,1; 0,7]	< 0,05
МЦКТ ВС г/см ²	0,81 (0,66; 0,89) [0,43; 1,06]	0,9 (0,77; 1,04) [0,75; 1,06]	>0,05
T-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,83; 0,18) [-2,4; 1,83]	—	—
Z-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,5; 0,19) [-2,9; 2,38]	-0,2 (-0,2; -0,2) [-0,2; -0,2]	>0,05
МЦКТ УВКП, г/см ²	1,02 (0,88; 1,11) [0,66; 1,29]	1,14 (0,97; 1,28) [0,93; 1,29]	< 0,05
T-показник в ділянці УВКП	-0,45 (-1,58; 0,32) [-2,3; 2,26]	-0,4 (-0,4; -0,4) [-0,4; -0,4]	>0,05
Z-показник в ділянці УВКП	-0,5 (-1,25; 0,39) [-4,8; 2,76]	-0,3 (-0,6;) [-0,6; 0,3]	>0,05

Примітки: ВС – весь скелет; ШСК – шийка стегнової кістки; ПВХ – поперековий відділ хребта; УВКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя.

Встановлено, що за клінічними та лабораторними проявами в дитячому віці, пацієнти, що досягли ремісії в дорослому віці, мали меншу тривалість ранкової скутості ($p < 0,01$), рідше мали артрит більше 3 суглобів ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,05$), нижче ШОЕ на фоні лікування ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей рівнів СРБ і JADAS, ніж пацієнти з активним РФ(+)/(-) поліартритом (табл. 7 та табл. 8).

Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК на момент огляду (3,4 % проти 29,6 %; $p < 0,05$) та мали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 10 [7,5; 15]; $p < 0,05$).

Отже, ЮРА в дитячому віці має як моноциклічний, так і поліциклічний перебіг та може характеризуватися довготривалими ремісіями. Однак, перебіг ЮРА в дорослому віці, та особливості розвитку і

діагностики ремісії в дорослому віці у пацієнтів з ЮРА є недостатньо вивченими. Найбільш сприятливим за прогнозом варіантом ЮРА, при якому найчастіше розвивається ремісія в дитинстві, є олігоартікулярний варіант, тоді як найгірший прогноз спостерігається у пацієнтів з поліартікулярним варіантом ЮРА [3]. В 2006 р. було запропоновано [7] розрізняти поняття неактивної хвороби та клінічної ремісії. Однак, питання ремісії при ЮРА теж є суперечливими та недостатньо вивченими, так само, як і недостатньо вивчені є фактори, з якими асоціюється розвиток ремісії в дорослому віці. В нашій роботі встановлено, що 82,1 % пацієнтів з ЮРА в дорослому віці продовжують мати активне захворювання різного ступеня. Це перевищує дані інших дослідників, які повідомили, що 41 % пацієнтів з ЮРА мають активне захворювання через 30 років спостереження, та з іншим дослідженням [7], в яко-

Таблиця 5

Показники якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Показники	Активне захворювання (n = 104)	Ремісія (n = 28)	p
Оцінка якості життя, за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	43,1±9,6	53±7,3	< 0,01
Оцінка якості життя, за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	44,7±11,2	49,3±9,7	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	67,2±25,4	87,6±14,7	< 0,01
Рольове функціонування (RF)	56,4±33	77,4±27,9	< 0,01
Інтенсивність болю (BP)	50,5±24,4	79,9±22,4	< 0,01
Загальний стан здоров'я (GH)	48,1±21,6	68,7±19,1	< 0,01
Життєва активність (VT)	52,4±21,1	65,8±16,7	< 0,01
Соціальне функціонування (SF)	68,8±23,7	85,3±17,1	< 0,01
Рольове функціонування (RE)	64±33,7	77,5±30,2	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	64,1±20,2	74,2±17,1	< 0,05
TAS-20, бали	67,1±11,2	64±8,5	>0,05
RHQ-9, бали	8,6 (6,8; 9,9)	4,9 (3,6; 6,8)	< 0,05

Таблиця 6

Проведена медикаментозна терапія у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії, та з активним захворюванням

Показники		Активне захворювання (n = 136)	3 ремісією (n = 29)	p
ІБТ	прийом на даний момент	21 (15,4%)	3 (10,3%)	>0,05
	прийом в анамнезі	10 (7,3%)	2 (6,9%)	
	не приймав раніше	105 (77,2%)	24 (82,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	94 (69,1%)	16 (55,2%)	< 0,01
	прийом на даний момент	41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
	середня доза, мг	4 (2,5; 8) [0; 28]	5 (3; 8) [0; 10]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	4 (1; 9,7) [0; 30]	3 (2; 6) [0; 12]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	10 (0; 15) [0; 25]	0 (0; 15) [0; 25]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 (0,6; 2) [0; 3]	2 (2; 2,5) [0; 3]	>0,05

му задокументовано 37-43 % пацієнтів з активним захворюванням, але співпадає з іншим дослідженням [6], де виявлено 67 % пацієнтів з активним захворюванням у дорослому віці. Автори пояснюють отриманий вищий відсоток тим, що вони використовували для оцінки активності захворювання шкали, які запроваджені при відповідних ревматологіч-

них захворюваннях в дорослому віці. Хоча, на відміну від нашої роботи, вони не проводили спостереження за пацієнтами з більш сприятливим прогнозом ЮРА – персистивним олігоартритом, при якому часто розвивається ремісія [6]. Крім того, в наше спостереження включено 16,1 % пацієнтів, які знаходяться в ремісії.

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним поліартрикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Поліартрит активний (n = 54)	p
Клінічні прояви	Ранкова скутість, хв	25 [0; 40] (0; 180)	40 [30; 90] (0; 300)	< 0,05
	Артрит > 3 суглобів	16 (55,2%)	45 (83,3%)	< 0,01
	Артрит суглобів кистей	10 (34,5%)	38 (70,4%)	< 0,01
	Симетричний артрит	7 (24,1%)	29 (53,7%)	< 0,05
	Рентгенологічні зміни	2 (6,9%)	7 (13%)	>0,05
	Наявність ентезитів	3 (10,3%)	3 (5,6%)	>0,05
	Наявність дактилітів	6 (20,7%)	6 (11,1%)	>0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	1 (1,9%)	
	Нема	26 (89,7%)	48 (88,9%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	7 (13%)	>0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	16 (29,6%)	< 0,01
	Моноартрит	2 (6,9%)	0 (0%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	35 (64,8%)	
Позасуглобові прояви	Наявність лімфаденопатії, спленомегалії	12 (23,5%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність висипу	2 (6,9%)	1 (1,9%)	>0,05
	Наявність гарячки	13 (44,8%)	24 (44,4%)	>0,05
	Наявність увеїту	3 (10,3%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність болю у шийному відділі	1 (3,4%)	11 (20,4%)	< 0,05
	Наявність гепатомегалії	0 (0%)	9 (16,7%)	< 0,05

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ЮРА у дорослому віці у 82,1 % продовжують мати активне захворювання різного ступеня.

2. Встановлено негативний вплив активного захворювання на стан мінеральної щільності кісткової тканини переважно в ділянці ШСК та УВКП (усі $p < 0,05$) у дорослих пацієнтів з активним ЮРА порівняно з пацієнтами в ремісії.

3. Встановлено значний вплив активного захворювання в дорослому віці на фізичне благополуччя пацієнтів (PCS $p < 0,001$), а також фізичне, рольове та соціальне функціонування (PF $p < 0,001$, RF $p < 0,001$, SF $p < 0,001$), біль у тілі (BP $p < 0,001$), загальне здоров'я (GH $p < 0,001$), психічне здоров'я (MH $p < 0,001$), за результатами анкетування SF-36, порівняно з групою пацієнтів у ремісії. Виявлено

підвищення рівня депресії, за результатами анкетування PHQ-9 ($p < 0,05$), у групі активного захворювання порівняно з групою пацієнтів у ремісії, хоча за рівнем алекситимії вони не відрізнялися.

4. Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК в дорослому віці (3,4 % проти 29,6 %; $p < 0,05$) та мали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 10 [7,5; 15]; $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

Таблиця 8

Відмінність лабораторних показників у дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним поліартрикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Поліартрит (n = 54)	p
HLA-B27 у дитинстві		5 (17,2%)	7 (12,9%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	6 (11,1%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, МО/мл	0 (0%)	3 (5,6%)	>0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, Од/мл	0 (0%)	1 (1,9%)	>0,05
АНА в дитинстві позитивні		1 (3,4%)	1 (1,9%)	>0,05
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	30 (14,5; 49,8) [2; 100]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мм/год	7 (4; 20) [1; 43]	16 (9,8; 24,3) [4; 80]	< 0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	24 (6; 63,5) [2; 128]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	12 (6; 24) [4; 42]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	62,2±22,1	>0,05
	В дитинстві лікар, мм	53,6±21,3	52,6±18,3	>0,05
JADAS в дитинстві, бали		14,1±7,1	15,9±7,1	>0,05
Чи приймав ГК раніше		16 (55,2%)	38 (70,4%)	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		—	2,4±1,2	—
Загальний ХС, ммоль/л		4,5±1,4	4,4±1,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,8	4,7±0,6	>0,05
Вітамін 25-(ОН)D, нг/мл		46,8 (22,8; 52,3) [22,8; 70,7]	17 (12,5; 21,5) [6,8; 121]	>0,05
Альбумін, г/л		44,8±7,8	25,2±16,9	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	2,3 (2,3; 2,4) [2,3; 2,4]	—
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	11 (20,4%)	>0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	8 (14,8%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	35 (64,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	32 (59,3%)	>0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	16 (29,6%)	< 0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	6 [4; 11,2]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	5 [2; 11]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	10 [7,5; 15]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	2 [0,5; 2]	>0,05

REFERENCES

- Dzhus M.B. Remission and active disease in young adult patients at the stage of transition from pediatric to adult health care service and into adult developmental development // Halyts'kyi Medicinal Bulletin. 2018; 25 (3): 7-10. URL: http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/galitskij-likarskij-visnik/galitskij-likarskij-visnik_2018_3.pdf
- Viola S., Felici E., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Buoncompagni A., Ruperto N., Rossi F., Bartoli M., Martini A., Ravelli A. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. 2005; 52: 2092-102. DOI: 10.1002/art.21119
- Bertilsson L., Andersson-Gare B., Fasth A., Petersson IF, Forsblad-D'elia H. Disease Course, Outcome, and Predictors of Outcome in a Population-based Juvenile Chronic Arthritis Cohort Followed for 17 Years // The Journal of Rheumatology. 2013; 40 (5): 715-24. DOI: 10.3899/jrheum.120602.
- Selvaag A., Aullie H., Lilleby V., Flatun B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (1): 190-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
- 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; 31 (2): 390-2. PMID: 14760812
- Oliveira-Ramos F., Eusembio M., Martins F. [et al.] Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of

classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage // RMD Open. 2016; 2: e000304. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000304

7. Ravelli A., Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2006; 24 (Suppl. 43): 105-10. PMID: 17083772

Отримано: 24.11.2017

АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ХАРАКТЕРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С РАЗВИТИЕМ РЕМИССИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНАЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Джус М.Б.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Эффективность терапии оценивается частотой достижения ремиссии. Изучение ремиссии ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) на фоне терапии, согласно “Унифицированного клинического протокола медицинской помощи детям, больным ювенильным ревматоидным артритом” во взрослом возрасте, является актуальным.

Целью исследования было изучение ассоциации клинического, психоэмоционального состояния и характера патогенетической терапии с развитием ремиссии у взрослых пациентов с ЮРА.

Материалы и методы. Обследовано 168 взрослых пациентов с ЮРА на этапе перехода от детской к взрослой службе здравоохранения и во взрослом возрасте. Проводили ретроспективный анализ медицинской документации с оценкой клинической симптоматики и лабораторных данных в детском возрасте и оценивали клиническое состояние, длительность заболевания, активность по шкалам JADAS и DAS-28, качество жизни – по SF-36, наличие депрессии – по PHQ-9, алекситимии – по TAS-20, минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и проведенное лечение в детстве и во взрослом возрасте.

Результаты. Всех пациентов разделили на 2 группы: I группа – 138 пациентов (82,1%), которые на момент осмотра имели активное заболевание и II группа – 30 пациентов (17,9 %), которые достигли ремиссии. Пациенты, достигшие ремиссии, не отличались по возрасту на момент проведения исследования, хотя по полу обнаружено преобладание женщин (58,1 %) в группе активного заболевания, по сравнению с группой пациентов, достигших ремиссии (31,0 %). Пациенты обеих групп не отличались по росту, однако, пациенты в ремиссии имели большую массу тела ($p < 0,01$) и ИМТ ($p < 0,01$), хотя он не превышал нормы. По уровню ревматоидного фактора (РФ) и А-ЦЦП, АНА и по наличию HLA-B27 различий между группами не выявлено (все $p > 0,05$). Также различий по уровню общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности, глюкозы, как факторов риска развития атеросклероза, не обнаружено (все $p > 0,05$). У пациентов с активным заболеванием установлены худшие показатели состояния костной ткани по Z-показателю – в области поясничного отдела позвоночника, по МПКТ и Z-показателю – в области шейки бедренной кости (ШБК), и по МПКТ – в ультрадистальном отделе костей предплечья (УОКП) (все $p < 0,05$). При анализе проведенной медикаментозной терапии у молодых взрослых пациентов с ЮРА, достигших ремиссии и с активным заболеванием, установлено, что они не отличались по частоте назначения иммунобиологической терапии. Однако, пациенты с ЮРА, достигшие ремиссии, чаще не получали глюкокортикоиды (ГК) как в анамнезе ($p < 0,001$), так и на момент осмотра ($p < 0,001$), что объясняется меньшей активностью в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Обе группы не отличались ни по продолжительности приема базисной терапии болезнемодифицирующими противоревматическими препаратами, ни по дозам метотрексата и сульфосалазина. Из 53 пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным вариантом ЮРА – РФ (+)/(-) полиартикулярными, чаще имели артрит > 3 суставов ($p < 0,01$), симметричный артрит ($p < 0,05$), выше СОЭ на фоне лечения ($p < 0,05$), при отсутствии различий уровней С-реактивного белка и JADAS, чем пациенты с ремиссией.

Выводы. Пациенты с ЮРА во взрослом возрасте в 82,1 % продолжают иметь активное заболевание различной степени. Установлено негативное влияние активного заболевания на состояние минеральной плотности костной ткани преимущественно в области ШБК и УОКП у взрослых пациентов с активным ЮРА по сравнению с пациентами в ремиссии. Установлено значительное влияние активного заболевания во взрослом возрасте на физическое благополучие пациентов, а также физическое, ролевое и социальное функционирование, боль в теле, общее здоровье, психическое здоровье, по результатам анкетирования SF-36, по сравнению с группой пациентов в ремиссии. Выявлено повышение уровня депрессии, по результатам анкетирования PHQ-9, в группе активного заболевания, по сравнению с группой пациентов в ремиссии, хотя по уровню алекситимии они не отличались. Пациенты, достигшие ремиссии, по сравнению с пациентами с активным полиартритом, реже принимали ГК во взрослом возрасте и имели высокую дозу метотрексата.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, взрослые, активное заболевание, ремиссия, лечение

ASSOCIATION OF CLINICAL, PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND THE PATHOGENETIC THERAPY WITH THE DEVELOPMENT OF REMISSION IN ADULT PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Dzhus M.B.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The study of the frequency of remission in adult patients with JRA treated in accordance with the “Unified clinical protocol for medical care for patients with juvenile rheumatoid arthritis” is relevant.

Objective. The aim of our study was to evaluate the association of the clinical, psycho-emotional state and the pathogenetic therapy with the development of remission in adult patients with JRA.

Materials and methods. 168 adult patients with JRA were examined at the transition period of the health care and adolescents. A retrospective analysis of medical records was performed to evaluate clinical symptoms and laboratory data in childhood and evaluated the clinical status, duration of the disease, activity on the JADAS and DAS-28 scales, quality of life, depression and alexithymia by scales SF-36, PHQ-9, TAS- 20, bone mineral density and methods of treatment in childhood and in adulthood.

Results. All patients were divided into 2 groups: Group I - 138 patients (82.1%) with active disease at the time of examination, and II group - 30 patients (17.9%) who achieved remission. Patients who achieved remission did not differ by age at the time of the study, although the prevalence of women (58.1%) in the I group was determined, compared with 31.0% in the II group. Patients in both groups did not differ in height, however, patients with remission had a greater body weight ($p < 0.01$) and BMI ($p < 0.01$). There were no differences between the groups in the level of RF and A-CCP, ANA and the presence of HLA-B27, as well as in total cholesterol, LDL-cholesterol, glucose as risk factors for atherosclerosis (all $p > 0.05$). Patients with active disease had lower BMD in femoral neck and in ultradistal forearm area (all $p < 0.05$). There were no difference in the the appointment of the IBT in both groups. However, patients with remission more often did not receive GC in history ($p < 0.001$) and at the time of examination ($p < 0.001$), which is explained by less activity in the onset of the disease ($p < 0.05$). Both groups did not differ in either the duration of the DMARD therapy, nor on the doses of methotrexate and sulfasalazine. Of the 53 patients with RF(+)/RF(-) polyarthritis - the most prognostically unfavorable variant of JRA, had arthritis > 3 joints ($p < 0.01$), symmetrical arthritis ($p < 0.05$), higher ESR ($p < 0.05$) compared patients with remission, and the absence of differences in the levels of CRP and JADAS.

Conclusions. Patients with JRA in adulthood in 82.1% continue to have an active disease of varying degrees. The negative influence of the active disease on the BMD is found, mainly in the area of femoral neck and ultradistal forearm in adult patients with active JRA compared with patients in remission. The significant influence of active disease in adulthood on the quality of life according to the SF-36 questionnaire was determined such as physical well-being, physical, role and social functioning, bodily pain, general health, and mental health compared with the group of patients in remission. An increase level of depression was found by PHQ-9 questionnaire in the I group compared to II group, although they did not differ in the level of Alexithymia. Patients who achieved remission compared with patients with active polyarthritis, were less likely to take GC in adulthood and received a higher dose of methotrexate.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, adults, active disease, remission, treatment