

УДК: 615.036.8-002-053.2

В.М. Дудник, Ю.В. Вижга

Оцінка фармакологічної ефективності базисної терапії ювенільного ревматоїдного артриту

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):115–118

Мета: оцінити динаміку окремих показників запальної відповіді та вміст нуклеарного фактора-кВ у відповідь на базисну терапію ювенільного ревматоїдного артриту.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 68 дітей з ЮРА. Першу групу склали 32 дитини, які в якості ХМПРП отримували метотрексат. Другу групу склали 25 пацієнтів, які в якості базисної терапії отримували ХМПРП — сульфасалазин. До третьої групи увійшло 11 пацієнтів, які в якості ХМПРП отримували лефлуномід. Групи були репрезентативними за віком, статтю та тривалістю захворювання.

Результати. Перебіг ЮРА у дітей характеризується значним підвищенням показників запальної відповіді. Пригнічення активності запального процесу спостерігалось у дітей усіх груп, однак достовірно краща терапевтична відповідь спостерігалась на фоні застосування метотрексату, що проявлялось зниженням показників ІЛ-1 β (на 63,7 \pm 3,7%) та особливо ІЛ-6 (на 66,6 \pm 3,8%), NF-kB (на 30,3 \pm 1,12%) порівняно з показниками до лікування та перевищувало такі у дітей другої та третьої груп.

Висновки. У результаті дослідження виявлено вищу терапевтичну ефективність метотрексату в якості препарату базисної терапії ЮРА за динамікою клінічних та лабораторних показників.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, лікування, діти.

Вступ

За статистичними даними, в Україні нараховується понад три тисячі дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), захворюваність становить від 2 до 16 осіб на 10000 дитячого населення віком до 16 років; від 30% до 50% хворих втрачають працездатність після трьох-п'яти років хвороби. Незважаючи на активну терапію, до 25 років життя у 30% пацієнтів, які захворіли на ЮРА у ранньому віці, зберігається висока активність запального процесу. Саме активність запального процесу визначає швидкість прогресування захворювання, інтенсивність його клінічних проявів, ефективність проведеної терапії.

Відомо, що основою патогенезу захворювання є взаємодія на молекулярному рівні між імуніцитами, пов'язаними з ними прозапальними цитокінами та клітинами мезенхімального матриксу (макрофагами та фібробластами), що призводить до надлишкової активації запальної відповіді, опосередкованої транскрипційним нуклеарним фактором-кВ (NF-kB). У дослідженнях *in vitro* продемонстрована вагом роль NF-kB у формуванні відповіді на медикаментозну терапію за умови відтворення захворювання, що перебігає з активною хронічною запальною реакцією.

Незважаючи на значні успіхи у лікуванні ЮРА, не завжди вдається досягти гальмування активності та довготривалого терапевтичного ефекту з відчутним пригніченням деструктивних змін в суглобах. Завданнями фармакотерапії ЮРА є пригнічення запальної та імунітологічної ланок патогенезу, купірування небезпечних для життя системних проявів захворювання, попередження розвитку деструктивних процесів у суглобах, інвалідизації хворих та ятрогенних впливів і, таким чином, досягнення та підтримка клініко-лабораторної ремісії або клінічного покращання. Обсяг та якісний склад фармакотерапії ЮРА залежить від форми і ступеня активності запального процесу, швидкості прогресування патологічного стану, супутніх захворювань. Оцінка впливу фармакологічних засобів базисної терапії на ключові медіатори запалення, транскрипційні фактори, маркери імунітологічної відповіді дає можливість моніторувати ефективність

лікування з визначенням засобів щодо утримання клініко-лабораторної ремісії ЮРА.

Метою дослідження було оцінити динаміку окремих показників запальної відповіді та вміст нуклеарного фактора-кВ у відповідь на базисну терапію ЮРА.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 68 дітей з ЮРА, що перебували на диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькій, Житомирській та Хмельницькій обласних дитячих лікарнях. Першу групу склали 32 дитини, які в якості ХМПРП отримували метотрексат. Другу групу склали 25 пацієнтів, які в якості базисної терапії (БТ) отримували ХМПРП — сульфасалазин. До третьої групи увійшло 11 пацієнтів, які в якості ХМПРП у складі БТ отримували лефлуномід. Групи були репрезентативними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Середня тривалість захворювання у обстежених дітей становила 18,2 \pm 1,3 місяці. У дітей першої групи показаннями до призначення метотрексату в якості стартового препарату БТ були: висока активність процесу, суглобово-вісцеральна форма ураження, відсутність застосування інших ХМПРП в анамнезі, а також будь-яких протипоказань до терапії. У дітей другої та третьої груп показаннями до призначення такої схеми лікування були: мінімальна чи помірна активність процесу, суглобова форма враження переважно за типом моно- чи олігоартриту, протипоказання до призначення, а також відмова батьків від терапії із застосуванням метотрексату. Метотрексат діти першої групи отримували у дозуванні від 7,5 до 15 мг/м²/тиждень, по 2,5 мг через кожні 12 годин. На фоні прийому метотрексату діти отримували фолієву кислоту у дозі не менше 5 мг/тиждень. Терапевтична доза сульфасалазину у дітей з ЮРА була в межах від 20 до 50 мг/кг/добу, однак не більше 2 г/добу, лефлуноміду 20–30 мг/добу. Системних глюкокортикоїдів (метилпреднізолон) діти отримували у дозуваннях не більш як 0,2 мг/кг/добу за преднізолоном. Також діти отримували короткими курсами нестероїдні протизапальні препарати тривалістю 14 днів у вікових дозуваннях.

У ході дослідження пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів за такими пара-

Таблиця 1

Характеристика показників активності запальної відповіді у дітей, хворих на ЮРА

Показник	Група	1 група – ХМПРП МТ (n=32)	2 група – ХМПРП сульфасалазин (n=25)	3 група – ХМПРП лефлуномід (n=11)	Контрольна група – здорові діти (n=30)
СРП, мг/л		10,73±0,89*	7,99±0,61*	7,15±0,78*	2,1±0,63
ІЛ-1β, пг/л		7,55±0,61*	5,85±0,8*	4,12±0,77*	0,38±0,09
ІЛ-6, пг/л		6,38±0,68*	4,19±0,61*	4,1±1,2*	0,13±0,06
NF-κB, пг/л		7,13±0,42*	6,54±0,82*	6,67±0,76*	1,28±0,23

Примітка: *p<0,05 – з контрольною групою здорових дітей.

метрами: оцінка скарг дитини та об'єктивне обстеження, визначення активності запального процесу та ступеня дегенеративно-деструктивних змін на момент дослідження. Оцінка суглобового синдрому проводилась з використанням шкали Річі. Оцінка загального стану пацієнта проводилась із використанням візуальних аналогових шкал, запитальника оцінки якості життя (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ). Лабораторно-інструментальні дослідження полягали у виконанні загальноклінічних досліджень за встановленими стандартними методиками. Вміст показників активності запального процесу – прозапальних цитокінів у сироватці крові (інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Вектор-Бест», Росія. Вміст нуклеарного фактора-κB у сироватці крові визначали за допомогою тест-систем «Elabscience», Китай (ELISA).

Оцінку ефективності БТ ЮРА проводили відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology – ACR), за якими оцінюється динаміка клінічних та лабораторних показників запалення. Критерії, що оцінювались у дітей обох підгруп, включали визначення: кількості болісних та набряклих суглобів як показників, що відображають клінічну активність процесу, ступінь функціональної недостатності за результатами запитальника CHAQ, оцінку болю за 10-бальною шкалою, а також загальну оцінку стану пацієнта за 10-бальною шкалою за версією дитини та лікаря – як показників, що відображають вплив захворювання на якість життя та функціональні можливості, та показників ШОЕ і вмісту СРП в якості критеріїв активності запального процесу. Динамічне спостереження за дітьми обох підгруп тривало рік, з проведенням контрольного обстеження через 6 та 12 місяців після початку БТ.

Дані досліджень проаналізовано згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень та з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Для кожної групи показників визначали середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінювали за таблицею критеріїв Стьюдента для непараметричних показників. Різницю вважали достовірною при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

У обстежених дітей перебіг ЮРА характеризувався переважно суглобовою формою ураження у 52 (76,4±2,6%) дітей, за типом моноартриту (41,2±3,4%). Суглобово-вісцеральна форма ураження спостерігалась у 16 (23,6±3,6%) дітей з ЮРА. У 29 (42,6±3,2%) дітей захворювання характеризувалося високою активністю процесу, у 28 (41,2±3,2%) та 11 (16,2±2,1%) дітей встановлена помірна та мінімальна активність ЮРА.

Лабораторна активність запальної відповіді характеризувалась підвищенням вмісту С-реактивного протеїну

(71,2±3,7%), прозапальних цитокінів – ІЛ-1β (54,8±4,1%) та ІЛ-6 (56,2±2,4%), а також високими показниками транскрипційного фактора-κB (70,5±3,1%). Підвищення вмісту С-реактивного протеїну спостерігалось у дітей незалежно від тривалості процесу, частіше при моноартриті (61,7±3,5%), з помірними показниками клінічної активності (72,05±2,8%), функціональної недостатності (80,9±1,9%) та мінімальним ступенем дегенеративно-деструктивних змін (83,8±2,3%). У дітей з меншою тривалістю ЮРА частіше (на 19,4±1,2%) відзначали підвищення вмісту ІЛ-1β, натомість вміст ІЛ-6 перевищував референтні значення практично здорових дітей у пацієнтів з більшою давністю процесу (на 26,1±1,8%). Слід зазначити, що вищі значення NF-κB (на 14,0±1,1%) відзначались у дітей з меншою тривалістю захворювання та залежали від кількості уражених та набряклих суглобів, активності захворювання, ступеня дегенеративно-деструктивних змін (r_{xy}=+0,34 до 0,62, p<0,01). Зі зростанням давності процесу відмічалась тенденція до зростання частоти виявлення NF-κB (на 16,0±1,3%) зі зниженням його вмісту.

Залежно від форми та активності захворювання, темпів прогресування діти з ЮРА були розподілені на три терапевтичні групи. Слід зазначити, що клінічний перебіг ЮРА у дітей першої групи був важчим, з вищими показниками активності захворювання (на 19,2±1,4%), ступенем функціональної недостатності (на 26,4±2,1%) та дегенеративно-деструктивних змін (на 41,3±3,5%) порівняно з показниками дітей другої та третьої груп. Щодо лабораторної характеристики активності запальної відповіді у дітей з ЮРА, то вона так само вказувала на достовірно вищу активність захворювання до призначення БТ у дітей першої групи (p<0,05) (табл. 1).

Нами спостерігалась висока клінічна ефективність фармакотерапії за 6 позиціями з 8 досліджуваних у дітей першої групи, які в якості ХМПРП отримували метотрексат: знизилась кількість болісних суглобів (на 24,2±2,8%), індекс болю (на 23,7±2,1%), оцінки загального стану на думку пацієнта (на 16,6±1,9%) та лікаря (на 12,8±1,8%), а також суттєво знизилась лабораторні показники активності запального процесу – ШОЕ (на 35,4±4,9%), вміст СРП (на 30,8±3,7%). У дітей другої групи динаміка спостерігалась за 4 показниками з 8, а у дітей третьої групи, де ХМПРП був лефлуномід, зміни були встановлені за 5 показниками з 6.

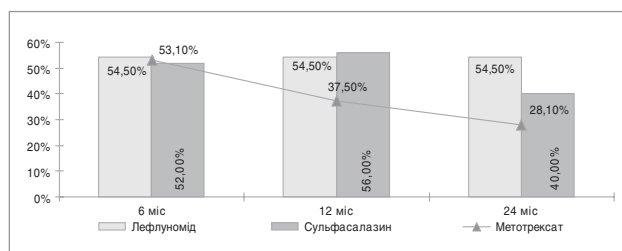


Рис. 1. Моніторинг 24-місячної фармакотерапії ЮРА (АКР 30)

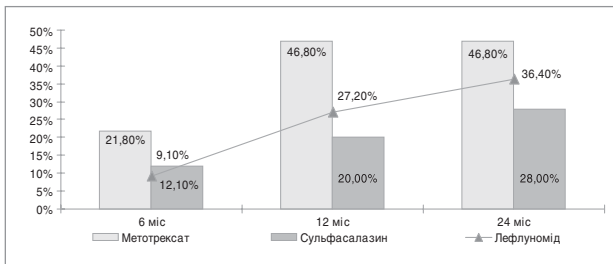


Рис. 2. Моніторинг 24-місячної фармакотерапії ЮРА (АКР 50)

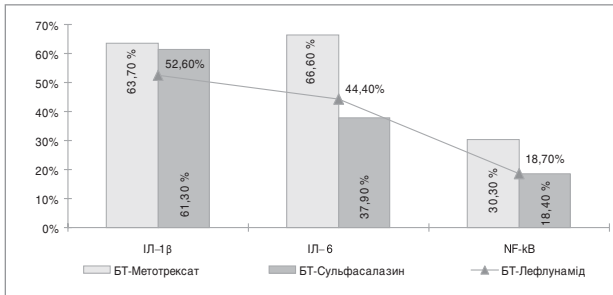


Рис. 3. Динаміка прозапальних показників у відповідь на проведеному базисну терапію

Серед дітей першої групи клінічна ефективність 24-місячної фармакотерапії на рівні АКР 30 була досягнута у 9 (28,12±7,74 %) дітей з ЮРА (рис. 1), у 15 (46,87±8,59%) — АКР 50 та у 6 (18,75±6,76 %) пацієнтів отримали результат АКР 70.

У другій групі за 24 місяці БТ досягнути рівня АКР 30 вдалось у 10 (40,0±9,79%) пацієнтів, у 7 (28,0±8,97%) — АКР 50 (рис. 2) та у 3 (12,0±6,49%) пацієнтів досяг значення АКР 70.

У третій групі терапевтичний ефект на рівні АСР 30 був встановлений у 6 (54,55±15,57%) хворих, у 4 (36,42±15,02%) — АКР 50 та у 1 (9,13±8,34%) пацієнта досяг значення АКР 70.

Ефект пригнічення активності запального процесу спостерігався у дітей усіх груп під впливом БТ. Однак достовірно краща терапевтична відповідь спостерігалася саме у дітей першої групи, на фоні застосування метотрексату, що проявлялось зниженням показників ІЛ-1β (на 63,7±3,7%) та особливо ІЛ-6 (на 66,6±3,8%), NF-kB (на 30,3±1,12%) порівняно з показниками до лікування та перевищувала такі у дітей другої та третьої груп (рис. 3).

Інтенсивне пригнічення синтезу ІЛ-6 свідчить про активну патогенетично спрямовану дію метотрексату, оскільки саме ІЛ-6 є одним з ключових прозапальних цитокінів, що регулює синтез ІЛ-1β та СРП. А зниження вмісту NF-kB підтверджує більш виразну цілеспрямовану протизапальну активність метотрексату порівняно з іншими препаратами БТ.

Висновки

1. Перебіг ЮРА у дітей характеризується значним підвищенням показників запальної відповіді — С-реактивного протеїну (6,55(4,2;9,8)), ІЛ-1β (7,3(3,5;11,9)), ІЛ-6 (6,8(4,5;10,6)) та NF-kB (6,76 (4,8; 9,1)), що знаходяться у кореляційному зразку з клінічними показниками (кількість уражених, набряклих суглобів, оцінка загального стану за версією лікаря та пацієнта) активності процесу ($r_{xy}=+0,34$ до 0,62, $p<0,01$).

2. У результаті проведеного лікування серед усіх хворих на ЮРА у 32 (47,0±5,1%) пацієнтів був досягнутий терапевтичний ефект на рівні АСР 30, у 23 (33,8±4,8%) дітей він відповідав АСР 50 та у 4 (5,9±1,9%) встановлено АСР 70.

3. Під час проведення базисної терапії у хворих на ЮРА спостерігається зниження вмісту ІЛ-1β у дітей першої групи із застосуванням метотрексату (63,7±1,28%), другої з призначенням сульфасалазину (61,3±1,17%) та третьої з використанням лефлунаміду (52,6±1,12%), однак достовірне зниження вмісту ІЛ-6, котрий є одним з ключових медіаторів запалення, та NF-kB спостерігалось лише у групі хворих, які отримували метотрексат (на 66,6±3,8% та 30,3±2,4% відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

- Алексеева Е. И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова // Вопр. совр. педиатрии. — 2010. — № 6. — С. 78—104.
- Бережний В. В. Клінічна ревматологія дитячого віку / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, Ю. В. Марушко. — Черкаси : Видавець Чабаненко Ю., 2009. — 192 с.
- Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом / Е. С. Жолобова, С. Н. Чебышева, Н. А. Геппе [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 4. — С. 83—85.
- Цитокины при аутоиммунных и аллергических заболеваниях у детей / А. Б. Бакиров, А. У. Шагалина, Л. А. Фукалова, Л. М. Мясуготова // Цитокины и воспаление. — 2009. — № 7. — С. 92—94.
- Castro-Rueda Heman. Biologic Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: The Latest Evidence / Hernan Castro-Rueda, Arthur Kavanaugh // Current opinion in rheumatology. — 2008. — Vol. 3. — P. 314—319.
- Dosa Laszlo. IL-6 Receptor Antibody Shows Promise for Juvenile Rheumatoid Arthritis / Laszlo Dosa // ACR 67th Annual Scientific Meeting. — 2009. — Abstract 1070.
- German evidence and consensus based guidelines 2010 for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) / G. Dueckers, N. Guellac, M. Arbogast [et al.] // Pediatrics Rheumatology. — 2011. — Vol. 9. — P. 181.
- Miric M. Inhibition of IL6 in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis / M. Miric, A. Kavanaugh // Expert Cell Research. — 2011. — Vol. 9. — P. 1286—1292.
- Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients / Spirchez M., Samasca G., Iancu M. [et al.] // Clinical Laboratory. — 2012. — Vol. 58. — P. 253—260.
- Sandborg C. Pediatric rheumatic disease: Standards of care for JIA — the basic foundation for quality / C. Sandborg // National Review Rheumatology. — 2010. — Vol. 7. — P. 389—390.
- Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis / Alex R Kemper, Heather A Van Mater, Remy R Coeytaux [et al.] // BMC Pediatrics. — 2012. — Vol. 29. — P. 1471—1479.

Оценка фармакологической эффективности базисной терапии ювенильного ревматоидного артрита

В.М. Дудник, Ю.В. Выжга

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина

Цель: оценить динамику отдельных показателей воспалительного ответа и содержание нуклеарного фактора-кВ в ответ на базисную терапию ювенильного ревматоидного артрита.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 68 детей с ЮРА. Первую группу составили 32 ребенка, которые в качестве болезни-модифицирующих противоревматических препаратов (БМРП) получали метотрексат. Вторую группу составили 25 пациентов, которые в качестве базисной терапии получали БМРП — сульфасалазин. В третью группу вошли 11 пациентов, которые в качестве БМРП получали лефлуномид. Группы были репрезентативными по возрасту, полу и длительности заболевания.

Результаты. Течение ЮРА у детей характеризуется значительным повышением показателей воспалительного ответа. Угнетение активности воспалительного процесса наблюдалось у детей всех групп, однако достоверно лучший терапевтический ответ наблюдался на фоне применения метотрексата, что проявлялось снижением показателей ИЛ-1 β (на 63,7 \pm 3,7%) и особенно ИЛ-6 (на 66,6 \pm 3,8%), NF-кВ (на 30,3 \pm 1,12%) по сравнению с показателем до лечения и превышало таковые у детей второй и третьей групп.

Выводы. В результате исследования выявлена высшая терапевтическая эффективность метотрексата в качестве препарата базисной терапии ЮРА по динамике клинических и лабораторных показателей.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, лечение, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):115–118

The pharmacological efficiency rate of the basic therapy the juvenile rheumatoid arthritis

V.M. Dudnik, Y.V. Vyzhga

National Medical University named after M.I Pirogov, Vinnitsya, Ukraine

Purpose: the dynamic estimation of the individual indicators of inflammatory response and the nuclear factor-кВ content in response to basic therapy of the juvenile rheumatoid arthritis.

Patients and methods: There were 68 children with JRA under the observation. The first group of 32 children who got a methotrexate as a disease-modifying anti-rheumatic drugs. The second one of 25 patients who got a sulfasalazine as a basis therapy. The third group consist of 11 patients got a leflunomide as a DMAR. All the groups were presented according to the age, gender and disease duration.

Results: JRA duration among children is characterized with the significant increasing of the inflammatory response. The activity inhibition of the inflammatory process was observed among all groups of children. The answer was observed during the methotrexate treatment that got the decreasing indicators ИЛ-1 β (на 63,7 \pm 3,7%), NF-кВ (на 30,3 \pm 1,12%) in comparison with the treatment before and exceeded among the second and the third groups of children.

Conclusion: researching result identified the highest methotrexate therapeutic efficacy as JRA therapy basis drug according to clinical and laboratory indicators.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Выжга Ю.В. — каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 29.05.2014 г.