

children are stabilized emotional sotoyaniyu patients develop their psychological instincts and enhance their self-esteem.

Key words: borderline mental disorders, children, primary school age, methodology, psychological adjustment.

Відомості про автора:

Древіцька Оксана Остапівна – к. мед. н., доцент кафедри дитячої, соціальної та судової психіатрії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Фрунзе, 103 А, тел.: (044) 468-32-17.

УДК 616-053.2

© О.В.ПОНОЧЕВНА, 2014

О.В.Поночевна

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика

Вступ. Розглянуто питання поширеності ювенільного ідіопатичного артриту в світі і в Україні, соціальні наслідки цієї хвороби, а також поліморфізм симптомів, що призводить до діагностичних помилок і пізньої діагностики. Виходячи з патогенезу ювенільного ідіопатичного артриту, його різні підтипи не однаково реагують на лікування. Пригнічення дії фактору некрозу пухлини дозволяє розраховувати на усунення патологічного процесу і забезпечити попередження необоротних структурних змін суглобів. Загальний підхід, який поєднує якісну діагностику і ранню інтенсивну фармакологічну стратегію, спрямований на досягнення довготривалої ремісії, буде покращувати якість життя у дітей з ювенільним артритом.

Мета. Оцінити ефективність інтенсифікації лікування біологічними препаратами деяких клінічних варіантів ювенільного ідіопатичного артриту.

Матеріали і методи. Серед 79 дітей, що знаходилися на лікуванні в НДСЛ «Охматдит» на протязі 2013 року з діагнозом ювенільний ідіопатичний артрит семи було призначено біологічний препарат адалімумаб, що є інгібітором фактору некрозу пухлини. На початку лікування визначалася активність хвороби згідно з критеріями Протоколу лікування ювенільного ідіопатичного артриту у дітей, ефективність терапії визначалася за критеріями ACR, що є показником зменшення симптомів артриту на певний відсоток.

Результати. Після 16 тижнів терапії всі діти продемонстрували ефективність лікування ACR30, знизивши кількість «активних» суглобів і показники візуальної аналогової шкали для пацієнта. Всі діти добре переносили введення препарату, побічних реакцій та ускладнень терапії не було. Наші результати спостереження узгоджуються з даними європейських рандомізованих клінічних досліджень.

Висновки. Своєчасне призначення біологічної терапії скорочує частоту рецидивів, покращує прогноз захворювання і якість життя пацієнтів, що підтверджують наші спостереження.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, діти, біологічні препарати, адалімумаб.

ВСТУП

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) - хронічне системне запальне захворювання або гетерогенна група захворювань сполучної тканини із

складним автоімунним патогенезом, що характеризується прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів, яке являє собою ерозивно-деструктивний поліартрит і призводить до порушення функції суглобів, їх деформації, а в майбутньому — до інвалідизації хворого [1]. В США ЮІА є найпоширенішою ревматичною хворобою у дітей і вражає від 40000 до 95000 дітей віком до 16 років [6]. Поширеність захворювання в Україні, згідно з даними різних авторів [1,2], становить 0,41 на 1 тисячу дитячого населення, і на сьогодні по Україні нараховується близько 3 тисяч хворих дітей. Захворювання вражає дітей усіх вікових груп, але найчастіше дебют припадає на вік до 7 років, приблизно в 50% випадків - до 5 років. Соціальне значення захворювання пов'язане не тільки з прогресуючим характером захворювання та поширеністю його серед дітей, а і з його наслідками. Через 3–5 років майже в 50% випадків захворювання призводить до значної втрати активності та зниження якості життя та в 25–60% - до інвалідності [6]. Смертність від ЮІА серед дітей сягає 0,5–1% випадків. Окрім того, на відміну від ревматоїдного артриту дорослих, ЮІА характеризується значним поліморфізмом первинних проявів, перебігу, уражень внутрішніх органів, що в 27,5% приводить до помилкової діагностики навіть через рік після початку захворювання [6].

Рекомендації щодо лікування ЮІА еволюціонували від «пірамідного» підходу, котрий передбачав застосування нестероїдних протизапальних препаратів і кортикостероїдів як початкової терапії, з наступним поступовим переходом до більш агресивних методів по мірі прогресування хвороби. Але ЮІА не можна розцінювати як доброякісне захворювання і на сьогоднішній день чітко показано, що раннє розпізнавання та інтенсивне лікування призводить до покращення результатів [4,7].

Метотрексат є найпоширенішим із базисних препаратів, що можуть модифікувати перебіг ЮІА та іноді його ефективність обмежена токсичністю при тривалому застосуванні. І хоча метотрексат все ще вважається “золотим стандартом” для більшості випадків ЮІА, біологічні агенти і, особливо інгібітори фактору некрозу пухлини, значно підвищили стандарти лікування і повинні застосовуватися як тільки стає зрозумілим, що застосування метотрексату у пацієнта є малоефективним. У дітей після недостатньої відповіді на лікування метотрексатом, подальше лікування біологічними препаратами сприяє зниженню ризику виникнення загострень захворювання на 54%[4].

В останнє десятиріччя зросло розуміння важливої ролі прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін (ІЛ)-1 та ІЛ-6, в патогенезі ЮІА. ФНП — це природний цитокін, який бере участь у фізіологічних запальних та імунних реакціях організму. Пригнічення дії ФНП дозволяє розраховувати на усунення патологічного специфічного запалення і забезпечити попередження необоротних структурних змін суглобів.

ФНП є основним прозапальним цитокіном при олігоарткулярних і поліарткулярних варіантах ЮІА, а ІЛ-1 та ІЛ-6 є основними цитокінами, задіяними в патогенезі системних артритів, тому різні підтипи ЮІА по - різному реагують на лікування. Максимальні труднощі представляють пацієнти з клінічними варіантами ЮІА, що не мають еквівалентів в дорослому віці: системний варіант; ЮІА, асоційований з увеїтом; HLA B27- асоційований оліго / поліартрит без залучення аксіального скелету [8].

Адалімумаб — це рекомбінантне моноклональне антитіло, амінокислотна послідовність в якому ідентична людській. Адалімумаб має специфічність і високий ступінь спорідненості до розчинного фактору некрозу пухлини (ФНП- α), але не зв'язується з лімфотоксином (ФНП- β). Препарат нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з p55 і p75 рецепторами на поверхні клітин [6].

У дослідженні ефективності адалімумабу виявлено істотно вищі показники ефективності лікування за критеріями ACR 30, 50 і 70 (60%, 59% і 56%, відповідно), у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (35%, 35% і 38%, відповідно)[7].

Поява нової стратегії лікування — біологічної терапії — надала можливість досягнути суттєвого прогресу у контролі симптомів і темпів прогресування ювенільного ідіопатичного артриту.

Мета. Оцінити ефективність інтенсифікації лікування біологічним препаратом адалімумаб деяких клінічних варіантів ЮІА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Серед 79 дітей, що знаходилися на лікуванні в НДСЛ «Охматдит» на протязі 2013 року з діагнозом ювенільний ідіопатичний артрит, семи дітям було призначено адалімумаб. Покази до зміни базисної терапії визначалися згідно уніфікованого протоколу лікування дітей з ювенільним артритом[3]. Призначався препарат підшкірно по 20 мг 1 раз на два тижні для дітей з вагою менше ніж 30 кг і по 40 мг 1 раз на два тижні для дітей вагою більше 30 кг. В групу дітей, що отримували адалімумаб, входили 7 дітей: хлопці віком від 9 до 16 років (медіана — 12,7 років). Клінічні варіанти представлені наступним чином: 6 дітей мали поліарткулярний варіант, з них 1 - позитивний по ревматоїдному фактору (РФ), один мав ЮІА, асоційований з увеїтом, у одного визначений HLA-B27 антиген; одна дитина мала системний артрит. До початку лікування адалімумабом діти хворіли вже 3-10 років (в середньому 5,4 роки) і отримували базисну терапію у складі нестероїдних протизапальних препаратів, метотрексату або сульфасалазину і циклоспорину А. Всім дітям до початку анти-ФНП терапії, після отримання інформованої добровільної згоди від батьків, було проведено комплексне обстеження для стартової оцінки загального стану, оцінка за шкалою активності DAS28, що є комбінованим показником активності патологічного процесу і візуальної аналогової шкали (ВАШ) для пацієнтів, були проведені проба Манту і діаскінтест для виключення латентної туберкульозної інфекції. Ефективність лікування адалімумабом оцінювалася через 4 місяці згідно критеріям ефективності лікування ACR, що враховують “активні” суглоби, біль, оцінку загального стану і деякі лабораторні дані (С-реактивний білок, швидкість зсідання еритроцитів та ін.) і зменшення цих симптомів на певний відсоток від початкового рівня.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Після визначення показань для проведення анти-ФНП терапії згідно уніфікованого протоколу лікування дітей з ювенільним артритом (табл.1), семи пацієнтам розпочата терапія адалімумабом в комбінації з препаратами базисної терапії.

Клінічна характеристика пацієнтів, що отримували адаліумаб

Характеристика пацієнтів	
Вік, роки	12,7±3,2
Хлопчики/дівчатка,п	7/0
Тривалість ЮІА, роки	5,4±3,7
Кількість попередніх курсів лікування,п	3±1
Активність хвороби до початку біологічної терапії	
DAS28, бали	4,7±0,3
Кількість болючих суглобів,п	8±3
Кількість припухлих суглобів,п	5±2
Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год	22±12
С-реактивний білок, мг/дл	5,6±3,1
Оцінка пацієнта за візуальною аналоговою шкалою,мм	7±2

Шість пацієнтів, що мали анамнез хвороби 3-10 років (медіана 5,4 років) отримали адаліумаб третьою лінією лікування, один хлопчик, з тривалістю хвороби 2 роки, отримав препарат у другій лінії терапії. Після 16 тижнів лікування у всіх дітей досягнуто ефективність терапії ACR30: зменшилась кількість «активних» суглобів, показники шкали ВАШ знизилися на 43%. На фоні терапії 4 пацієнтам вдалося знизити дози кортикостероїдів і одному – дозу циклоспорину А, що значно зменшило органну токсичність лікування: відмічено редукцію проявів гіперкортицизму, в двох хворих на соматогенний нанізм з'явилася тенденція до збільшення зросту. У пацієнта з поліартритом, асоційованим з увеїтом, стабілізувалися прояви очних ускладнень (глаукоми), стабілізувалися показники гемоглобіну. У двох хлопців зберігався незначний суглобовий синдром, один з них мав позитивний ревматоїдний фактор, який є фактором несприятливого прогнозу. Всі діти добре переносили введення препарату, місцевих реакцій не було. Інфекційних ускладнень, пов'язаних з терапією, не відмічалось.

На сьогоднішній день, строк спостереження за пацієнтами, які отримують анти-ФНП терапію, складає 4-7 місяців. Наші результати спостереження узгоджуються з даними попередніх рандомізованих клінічних досліджень. Так, в дослідженнях Lovell D.J. et al.(2008) зафіксовано, що 28% пацієнтів, які отримували адаліумаб у відкритій вступній фазі, досягли відповіді ACR 90 до 16 тижня дослідження. В дослідженні також не спостерігалось випадків смерті, опортуністичних інфекцій, туберкульозу, малігнізацій, демієлінізуючих захворювань та вовчакоподібного синдрому[5]. В дослідженні Imagawa T. et al. (2012) 100% пацієнтів, що отримували комбіновану терапію метотрексатом і адаліумабом, досягли терапевтичної відповіді ACR30 до 16 тижня дослідження[7].

Оцінка ефективності лікування ЮІА з включенням адалімумабу

Характеристики	До початку терапії адалімумабом	Через 4 місяці
Кількість болючих суглобів, п	8±3	3±1
Кількість припухлих суглобів, п	5±2	3±1
Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год.	22±12	15±5
С-реактивний білок, мг/дл	5,6±3,1	2,6±1,1
Оцінка пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, мм	7±2	3±2
Середнє значення DAS28, бали	4,7±0,3	2,6±0,3
Зміна середнього значення DAS28 від початкового, бали	-	1,3±0,2
Ремісія за DAS28, %	0%	43%
Низький ступінь активності за DAS28, %	0%	57%
ACR30, %	-	100%

Кількість хворих замала, але, виходячи з нашого досвіду використання адалімумабу для хворих на ЮІА дітей, можна зробити попередні висновки: своєчасне призначення біологічної терапії скорочує частоту рецидивів, покращує прогноз захворювання і якість життя пацієнтів, що підтверджують наші спостереження: через 4 місяці терапії адалімумабом в комбінації з препаратами базисної терапії у 100% пацієнтів відмічено мінімізацію активності хвороби (57%-низька активність, 43%-ремісія), у всіх пацієнтів зменшилась вираженість суглобового синдрому і лабораторних показників на 30% (ACR30), що значно покращило якість життя: згідно оцінки стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, її показники знизилися на 43% .

Література

1. Бережний В.В. Характеристика клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту на сучасному етапі / Бережний В.В., Марушко Т.В. // Здоровье женщины. - 2005. - № 4(25). - С.26-29.
2. Бережний В.В. Роль аутоантитіл до тканинних антигенів у розвитку патологічного процесу при ювенільному ревматоїдному артриті / Бережний В.В., Марушко Т.В., Гавриленко Т.І. // Перинатология и педиатрия. —2006.— № 1(25).— С. 109-113.

3. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 832 від 22.10.2012. - 38с.

4. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset JRA. A multicenter cohort study / Spiegel L.R., Schneider R., Lang B.A. [et al.] // Arthr. Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 2402-2409.

5. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents / Raychaudhuri S.P., Nguen C.T., Raychaudhuri S.K., Gershwin M.E. // Autoimmuniti reviews.—2009.—P.67–81.

6. Juvenile rheumatoid arthritis / J.T. Cassidy, Ruddy S., Harris E.D. Jr., Sledge C.B. // Kelley's text- book of rheumatology.(Philadelphia: W.B. Saunders Co.)— 2001. — 6th ed. — P. 1297-1313.

7. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic / McMahan R., Balfe L.M., Greene L. // Arthritis. J.Manag. Care Pharm.—2012.—№18(1). — Suppl. B. — P.1–16.

8. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis / Klein A., Hornef G. // Expert Opin. Pharmacother. — 2009.— №10 (18). — P. 3049–306.

Е.В.Поночевная

Опыт использования биологической терапии у детей с ювенильным ревматоидным артритом

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Введение. Рассмотрены вопросы распространенности ювенильного идиопатического артрита в мире и в Украине, социальные последствия заболевания, а также полиморфизм симптомов, что приводит к диагностическим ошибкам и поздней диагностике. Исходя из патогенеза ювенильного идиопатического артрита, его различные подтипы по-разному реагируют на лечение. Угнетение фактора некроза опухоли позволяет рассчитывать на устранение патологического процесса и обеспечить профилактику необратимых структурных изменений суставов. Общий подход, который сочетает качественную диагностику и раннюю интенсивную фармакологическую стратегию, направленную на достижение длительной ремиссии, будет улучшать качество жизни детей, больных ювенильным идиопатическим артритом.

Цель. Оценить эффективность интенсификации лечения биологическими препаратами некоторых клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Материалы и методы. В течение 2013 года в НДСБ «Охматдет» находилось 79 детей с диагнозом ювенильный идиопатический артрит; семи детям был назначен профилактический препарат адалимумаб, являющийся ингибитором фактора некроза опухоли. Перед началом лечения определялась активность болезни, согласно критериям протокола лечения ювенильного артрита у детей; эффективность терапии определялась по критериям ACR, что является показателем уменьшения симптомов артрита и некоторых лабораторных показателей на определенный процент.

Результаты. После 16 недель терапии у всех детей определена эффективность лечения как ACR30, что означало снижение показателей активности болезни на 30%. Все дети хорошо переносили введение препарата, побочных реакций и осложнений терапии не отмечалось. Наши наблюдения согласуются с данными европейских рандомизированных клинических исследований.

Выводы. Раннее назначение биологических препаратов сокращает частоту рецидивов, улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов с ювенильным артритом.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, биологические препараты, адалимумаб.

O.V. Ponochevna

Experience of using biological medicines in children with juvenile idiopathic arthritis

National Medical Academy of Postgraduate Education Introduction.

Introduction. These were saw questiones of the prevalence of JIA in the world and in Ukraine, the social consequences of the disease and polymorphism of symptoms leading to diagnostic errors and late diagnosis. Based on the pathogenesis of JIA, its subtypes respond differently to treatment. Inhibition of TNF action can count on the removal of the pathological process and to ensure the prevention of irreversible structural changes in the joints. The general approach that combines qualified diagnostic and early intensive pharmacological strategies will improve the quality of life in remote children with this disease.

Aim. To determine evaluate the effectiveness of treatment intensification biological agents some clinical variants of juvenile idiopathic arthritis.

Materials and methods. Among 79 children who were treated at the hospital "Okhmatdyt" during 2013, with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, seven patients were appointed biological agent adalimumab.

Results. After 16 weeks of treatment, all children had the effectiveness of ACR30, reducing the number of "active" joints and scale parameters yours. All children are well tolerated drug administration, local reactions were not. Infectious complications associated with therapy was not observed. Our results are consistent with the observation anime previous randomized clinical trials.

Conclusions. Timely administration of biologicals reduces relapse rate and improves prognosis and quality of life in these patients.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, children, genetically engineered biological agents, adalimumab.

Відомості про автора:

Поночевна Олена Вікторівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Чорновола, 28/1, тел.: (044) 238-77-11.

УДК 616-053.2

© С. Г. РІДКОВЕЦЬ, 2014

С. Г. Рідковець

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ФІЗИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ТА ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ 19-20 РОКІВ

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ**

Вступ. В даній роботі досліджено індивідуальні особливості психічного стану практично здорових дівчат залежно від рівня фізичного здоров'я, який був визначений за допомогою методів експрес-оцінки.

Зб. наук. спраць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 23 (4)/2014