

Ведення пацієнтів з ЮРА в дорослій ревматології: труднощі та завдання перехідного періоду

Пацієнти з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) потребують постійного моніторингу з боку лікарів і фінансової підтримки держави, оскільки лікування імунобіологічними препаратами, яке дозволяє уникнути інвалідизації і соціально адаптуватися, є недоступним для більшості громадян України. Проблеми, пов'язані з веденням пацієнтів з ЮРА, обговорювалися провідними спеціалістами в галузі дитячої і дорослої ревматології та представниками громадських пацієнтських організацій у рамках науково-практичної конференції «Обґрунтування та напрями інноваційної терапії в ревматології», яка відбулася 24-25 березня в м. Києві.



Доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич та кандидат медичних наук Юлія Вікторівна Білявська (відділ некоронарогенних захворювань серця і ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України) у спільній доповіді розглянули результати програми НАМН України по лікуванню ЮРА імунобіологічними лікарськими засобами.



Ю.В. Білявська

— Координатором цього проекту є ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, співробітники якого розробили процедуру включення хворих з ЮРА до програми на продовження терапії імунобіологічними препаратами. Програма функціонує із серпня 2015 р., і за цей період було обстежено 29 пацієнтів з ЮРА, з яких 27 осіб продовжили лікування імунобіологічними препаратами.

Процедура направлення пацієнтів на розгляд та включення до Програми передбачає такі етапи: 1) клопотання від Департаменту охорони здоров'я обласної держадміністрації; 2) обстеження пацієнта відповідно до Протоколу з ініціації біологічної терапії; 3) направлення обласного ревматолога з оцінкою активності захворювання, соматичного статусу пацієнта та обґрунтування доцільності продовження біологічної терапії.

Рішення про включення пацієнта до програми ухвалюється клініко-експертною комісією, створеною згідно з Наказом ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України № 76/1 від 26.06.2015 р.

Значну роль у підтримці цієї важливої ініціативи відіграла активна позиція обласних фахівців-ревматологів, і особливо слід відзначити Кіровоградську, Львівську та Дніпропетровську області, з яких було направлено найбільшу кількість пацієнтів з ЮРА.

Із самого початку роботи програми виникла необхідність стандартизації визначення діагнозу, а також постало питання щодо необхідності збереження діагнозу ЮРА після досягнення пацієнтом 18-річного віку. В Європі з 2004 р. використовують класифікацію ILAR, яка має розбіжності з класифікацією МКХ-10, згідно з якою в Україні кодують ювенільний артрит (М.08.0). У світі існує практика «переформулювання» діагнозу ЮРА на інші варіанти ревматичних артропатій (зокрема, ревматоїдний артрит або анкілозивний спондилоартрит) після переходу пацієнта під нагляд спеціалістів дорослої ревматологічної служби. Це не зовсім доцільно з огляду на генетичні, патогенетичні та клінічні розбіжності між цими захворюваннями. Крім того, слід пам'ятати про правові аспекти та наслідки зміни цього діагнозу в нашій державі: розбіжність діагнозу у пацієнтів з ЮРА до і після 18 років створює перешкоди для отримання групи інвалідності та доступу до безкоштовного лікування біологічними препаратами. Доцільність збереження діагнозу ЮРА після досягнення 18 років також зумовлена тим, що згідно з Наказом МОЗ України № 778 від 27.10.2014 р. ЮРА було внесено до Переліку

рідкісних (орфанних) захворювань, лікування яких відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 160 від 31.03.2015 р. відбувається повністю за рахунок коштів місцевих та державного бюджетів. Тому дуже важливо, що під час реалізації програми завдяки ініціативі співробітників ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України на рівні МОЗ України було вирішено питання щодо внесення рубрики М.08.0 («ювенільний артрит») у рядок МКХ-10 14.2 «ревматоїдний артрит» у дорослих осіб віком ≥ 18 років.

Ю.В. Білявська також розповіла про результати функціонування українського реєстру хворих на ЮРА, у процесі створення якого використовували досвід європейських країн. Наявність реєстру дає змогу монітувати стан пацієнтів з ЮРА. Крім того, як і інші європейські реєстри, він надає можливість отримати об'єктивну інформацію з реальної клінічної практики, оцінювати ефективність і безпеку препаратів, визначити прогностичні фактори перебігу захворювання, вивчати віддалені наслідки лікування та якість життя пацієнтів з ЮРА, ідентифікувати оптимальний порядок призначення хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, а також визначити алгоритм лікування у разі неефективності одного з біологічних препаратів.

Середній вік пацієнтів, які входять до українського реєстру з ЮРА, становить 11 років, 63% з них отримують імунобіологічну терапію.

Під час доповіді було розглянуто окремі практичні клінічні питання щодо ведення хворих на ЮРА в рамках дорослої ревматологічної служби. Зокрема, було зроблено акцент на розбіжностях у підході до лікування остео-порозу (ОП) в педіатричній та дорослій практиці. Терапія системного ОП у дітей з ЮРА потребує інших підходів, ніж у дорослих пацієнтів. З одного боку, у таких хворих часто спостерігається значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке потребує додаткових заходів, окрім зниження активності основного захворювання і лікування препаратами, що містять кальцій. З іншого боку, у дітей з ЮРА є відкритими зони росту кісток. Отже, існує чимало дискусійних питань щодо медикаментозної терапії ОП у пацієнтів з ЮРА. Згідно з результатами аналізу даних літератури щодо наявності показань і доказів ефективності препаратів, які використовують для лікування ОП у дорослих, у дітей з глюкокортикоїд-індукованим ОП виключається можливість призначення терипаратиду і не рекомендовано застосування кальцитоніну; також відсутні дані щодо ефективності та безпеки стронцію ренелату, денозумабу, гормонів росту, бісфосфонатів. У дітей з ОП також не використовують селективні модулятори естрогенних рецепторів (ралоксифен, лазофоксифен, базедоксифен). У дівчат-підлітків з ОП можуть застосовуватися препарати, що містять естрогени чи естрогени з прогестероном; у хлопців-підлітків — препарати тестостерону (O. Makitie, 2013). Таким чином, актуальним є визначення оптимальних методів лікування ОП у дітей з ЮРА.

Ще одне складне питання, з яким стикаються лікарі під час ведення пацієнтів з ЮРА: які індекси слід використовувати для визначення активності захворювання? Це питання зумовлено різницею в залученні суглобів до патологічного процесу при ЮРА та ревматичному артриті у дорослих. Отже, інструменти оцінки

захворювання, призначені для дорослих пацієнтів, не обов'язково є достовірними, надійними та валідними в педіатричній практиці і навпаки. Наприклад, індекси DAS і BASDAI не можуть бути ефективним тестом щодо активності захворювання у дорослих осіб з ЮРА.

З іншого боку, результати пошуку літературних джерел свідчать, що не існує чіткої кореляції між індексами JADAS-10 (використовується в педіатрії) і DAS-28, особливо у разі високої активності захворювання (Q. Wu, H. Charlin et al., 2016). Таким чином, визначення ефективних інструментів для оцінки захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА є ще одним важливим завданням, яке необхідно вирішити найближчим часом.

Доктор медичних наук, професор Людмила Феодосіївна Богмат та доктор медичних наук Наталя Станіславівна Шевченко (відділення кардіоревматології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, м. Харків) підготували доповідь, у якій було зроблено акцент на важливості забезпечення етапності лікування ЮРА під час переходу пацієнтів з дитячої до дорослої ревматології.



Л.Ф. Богмат

Забезпечення надання висококваліфікованої медичної допомоги підліткам з ЮРА, які досягли 18-річного віку, є одним із пріоритетних напрямів діяльності ВООЗ. Основними проблемами під час переходу дітей з ЮРА під спостереження «дорослих» ревматологів є втрата ефективності лікування; переривання біологічної терапії; припинення вакцинації і моніторингу розвитку туберкульозу та інших хронічних

інфекцій; труднощі ортопедичного супроводу. Згідно з даними зарубіжної літератури 1 із 10 хворих на ЮРА припиняє прийом біологічних препаратів, а 25% пацієнтів не відвідують «дорослих» ревматологів.

У світі існує декілька моделей переходу пацієнтів з ЮРА під нагляд «дорослих» ревматологів. Європейська модель передбачає три стадії: інформаційного обміну (12-15 років), підготовки (15-18 років) і трансферу (18-19 років). Усі стадії потребують активної участі лікарів і встановлення довірливих відносин із пацієнтами. Останнє завдання часто є найбільш складним, оскільки для пацієнтів у підлітковому віці характерні емоційна лабільність, усвідомлення та прагнення до демонстрації своєї ідентичності. Саме в цьому віці часто виникають перші епізоди депресій: доведено, що у 50% пацієнтів з ЮРА і депресивними розладами перший епізод спостерігався у період між 15 та 25 роками. З іншого боку, існує проблема недостатнього рівня знань у «дорослих» лікарів щодо особливостей ведення хворих на ЮРА, нестачі часу для організації перехідного періоду і навіть відсутності бажання займатися «чужими» пацієнтами. Водночас припинення лікування означає втрату всіх ефектів, яких вдається досягти дитячим ревматологам. Унаслідок цього молоді пацієнти втрачають можливість навчатися у вищих навчальних закладах, працювати, вести активний спосіб життя.

Отже, процес переходу пацієнтів з дитячої до дорослої ревматології має бути активним, динамічним і безперервним; головним завданням у цей період є навчання молодих пацієнтів самостійно жити із серйозним захворюванням.

Доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Тетяна Вікторівна Марушко розглянула деякі аспекти національних стандартів і міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування ЮРА.



— Згідно з даними офіційної статистики в Україні нараховується 2218 дітей з ЮРА, а протягом 2015 р. вперше виявлено 372 випадки цього захворювання. Забезпечення медичною допомогою та лікарськими засобами таких пацієнтів регламентовано певними нормативно-правовими документами. Відповідно до Наказу МОЗ від 22.10.2012 р. № 832

розроблено «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА», яким керуються у своїй практичній діяльності не тільки дитячі ревматологи, а й сімейні лікарі та педіатри. Однак дані, отримані за останні роки, диктують необхідність оновлення цього документа.

Сьогодні алгоритм лікування ЮРА передбачає такі кроки:

- крок 1 — «вікно можливостей», коли своєчасно призначене лікування матиме найбільш високу ефективність;
- крок 2 — формування стратегії лікування до досягнення мети (treat to target);
- крок 3 — своєчасний перехід на біологічну терапію;
- крок 4 — персоніфікований підхід до лікування з огляду на індивідуальні особливості конкретного пацієнта.

Таким чином, сучасна стратегія лікування ЮРА базується на ранньому агресивному втручанні та прагненні досягти мінімальної активності захворювання; ідеальною терапевтичною ціллю вважається досягнення повної ремісії.

В українському протоколі 2012 р. виділено 5 груп пацієнтів для лікування ЮРА: 1) пацієнти з анамнезом наявності артриту 4 і менше суглобів; 2) хворі з анамнезом наявності артриту 5 і більше суглобів; 3) пацієнти з активним сакроіліїтом; 4) пацієнти з активними системними проявами, але без активного артриту; 5) хворі з неактивними системними проявами, але з активним артритом. Останні дві групи сьогодні переглядаються на міжнародному рівні, і є пропозиції з боку експертів Американської колегії ревматологів (ACR) щодо створення: 1) групи пацієнтів із системним ЮРА з активними системними проявами і синовітом різного ступеня; 2) групи пацієнтів із системним ЮРА без активних системних проявів із синовітом різного ступеня (у тому числі хворих, у яких спостерігається відповідь системних проявів на терапію). Згідно з цією класифікацією до першої групи входять діти із системними проявами незалежно від кількості уражених суглобів. Щодо пацієнтів, у яких системні прояви (але не артрит) піддаються лікуванню, то подальші терапевтичні рішення мають базуватися на рекомендаціях з розділу «Системний ЮРА без активних системних проявів із синовітом різного ступеня вираження» (S. Ringold et al., 2013).

Крім того, в цьому році за спільної ініціативи Європейської протиревматичної ліги (EULAR), ACR та Міжнародної організації з проведення клінічних досліджень у дитячій ревматології було запропоновано виділити окремо системний ЮРА з проявами синдрому активації макрофагів (SAM). Валідовані класифікаційні критерії SAM як ускладнення системного ЮРА включають рівень феритину >684 нг/мл і будь-які два з таких предикторів: 1) рівень тромбоцитів $\leq 181 \times 10^9$ /л; АСТ >48 Од/л; 2) рівень тригліцеридів >156 мг/дл; 3) рівень фібриногену ≤ 360 мг/дл (A. Ravelli et al., 2016). Ці критерії дозволять прогнозувати розвиток тяжкої форми ЮРА.

Професор Т.В. Марушко зупинилася на декількох важливих моментах з протоколу медикаментозного лікування ЮРА, який був розроблений експертами Британського національного інституту якості медичної допомоги — NICE (2015).

У рекомендаціях NICE з лікування ЮРА привертає увагу значний акцент на використанні глюкокортикоїдів, які пропонується призначати одразу після встановлення діагнозу ЮРА з метою швидкого зниження активності захворювання у вигляді внутрішньосуглобових (за можливості) або внутрішньовенних ін'єкцій. У період «вікна можливостей» рекомендовано також призначення метотрексату; у подальшому, якщо на тлі його застосування не спостерігається зниження активності захворювання або настання ремісії, призначаються біологічні препарати. Було підраховано, що третина всіх дітей, які розпочинають лікування метотрексатом, у майбутньому потребують переходу на біологічну терапію.

Що стосується вибору біологічного препарату, то порівняно з українським протоколом у міжнародних керівництвах для лікування пацієнтів з анамнезом артриту ≥ 4 суглобів пропонується використання інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП) адаліумабу й етанерцепту; для пацієнтів з анамнезом артриту ≥ 5 суглобів — адаліумабу та інгібітора рецепторів IL-6 тоцилізумабу; при активному сакроіліїті — адаліумабу й етанерцепту (до українського протоколу для таких пацієнтів поки що внесено тільки адаліумабу).

Дуже важливо, щоб в оновленому українському протоколі, окрім доповнення переліку препаратів для лікування ЮРА, було зроблено акцент на алгоритмі переходу з одного препарату на інший (у разі неефективності лікування) із зазначенням періодів «вимивання» з організму (для етанерцепту — 3 тижні, адаліумабу та інфліксимабу — 8 тижнів, тоцилізумабу — 4 тижні).

Згідно з даними українського реєстру ЮРА в нашій країні терапію біологічними препаратами отримують 380 пацієнтів, і необхідно зробити все можливе, щоб усі вони продовжували лікування після досягнення 18 років із захищеною юридичною гарантією спадкоємності надання високоспеціалізованої медичної допомоги.

Доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Ярина Євгенівна Бойко присвятила свою доповідь критеріям ефективності терапії інгібіторами ФНП у хворих на ЮРА за даними українського реєстру.



— Результати досліджень, проведених у дітей з ЮРА, свідчать про те, що легший перебіг цього захворювання асоціюється з вищою ймовірністю досягнення періоду ремісії при застосуванні ФНП. Метою нашого дослідження було визначити предиктори позитивної відповіді на лікування інгібітором ФНП адаліумабом (досягнення стану ремісії або мінімальної активності захворювання) у дітей з ЮРА, які отримували лікування впродовж 6–11 міс. Оцінка ефективності терапії здійснювалася за допомогою шкали JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). У дослідження було включено дані 101 хворого на ЮРА з українського реєстру за 2014–2016 рр. Середній вік пацієнтів — 12 років. Слід зазначити, що у згаданому дослідженні переважали хворі з несистемним варіантом перебігу ЮРА (94,1%), який у більшості випадків клінічно проявлявся поліартритом. При цьому ревматоїдний фактор було виявлено лише у 10% пацієнтів.

Перед початком біологічної терапії майже всі хворі (93%) приймали метотрексат і нестероїдні протизапальні



Пацієнти з ЮРА: вже не діти, але й не дорослі

препарати, при цьому більшість із них (67%) отримували системну гормональну терапію. На підставі результатів дослідження було встановлено, що предикторами позитивної відповіді під час лікування адаліумабом у пацієнтів з ЮРА є олігоартикулярний варіант захворювання, нижчі вихідні показники опитувальника СШАQ (Childhood Health assessment Questionnaire), а також молодший вік хворого. Схожі результати були отримані і в одному з подібних американських досліджень. Так, через рік від початку біологічної терапії період ремісії досягався у 41% хворих на ЮРА, яким були притаманні вище перераховані ознаки (K.J. Donnitorne et al., 2011).

У рамках конференції відбулося спільне засідання Асоціації ревматологів України і Громадської пацієнтської організації щодо проблеми медико-соціальних напрямів біологічної терапії.

Голова громадської спілки «Разом в майбутнє» Марина Валеріївна Юзефович висловила подяку співробітникам ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України за активну співпрацю та організаційно-методичну допомогу хворим на ЮРА. Разом із цим вона акцентувала увагу слухачів на важливості забезпечення доступу до біологічної терапії підліткам, для яких це визначає можливість у подальшому реалізувати себе як особистість у сучасному суспільстві і стати повноцінним громадянином нашої держави.

Голова Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація батьків дітей, хворих на ЮРА «Радість руху» Тетяна Рудольфівна Барлас зауважила, що велике значення для подальшого фінансування й отримання біологічної терапії має визнання діагнозу ЮРА у пацієнтів після досягнення ними 18-річного віку. У більшості випадків біологічні препарати є життєво необхідними для таких хворих, і тому піклування про них з боку органів влади як на місцевому, так і на державному рівнях залишається актуальним питанням. У цьому напрямі треба ще багато працювати, щоб пацієнти після досягнення 18 років та їхні батьки не залишалися наодинці зі своєю хворобою.

Власним досвідом життя і боротьби з ЮРА поділилися декілька молодих пацієнтів. Усі вони повідомили, що страждають від цієї хвороби протягом тривалого часу, мали виражені симптоми поліартриту, які значно обмежували їхню фізичну активність. Лікування біологічними препаратами дозволило досягти значного покращення як загального стану, так і функціональної активності суглобів. Діти змогли постійно відвідувати навчальні заклади, дехто отримує вищу освіту. Якщо виникала вимушена перерва в лікуванні через відсутність фінансування, то симптоми захворювання з'являлися знову через деякий час, а отже, пацієнти були змушені припинити навчання та активний спосіб життя. У дитячих висловлюваннях криється головне бажання: «Ми хочемо бути, як усі, і насолоджуватися життям повною мірою».

У рамках засідання було озвучено і низку інших важливих питань. Зокрема, у цьому році вперше до програми «Здоров'я киян», яка стосується різних видів безкоштовної медичної допомоги, було включено такі ревматичні захворювання, як псоріатичний артрит, ЮРА та анкілозуючий спондилоартрит. Сума, яка була зарезервована для її реалізації, становила 15 млн грн. Дуже важливо, щоб подібний досвід перейняли й інші регіони нашої країни, де за рахунок коштів місцевого бюджету пацієнти з ЮРА зможуть отримувати біологічну терапію у відповідному лікувальному закладі за місцем проживання. Цим питанням активно займаються і представники пацієнтських організацій, розширюючи свою структуру та створюючи нові осередки в регіонах. Так, офіційно зареєстровані і входять до громадської спілки «Разом в майбутнє» пацієнтські організації в Кіровограді, Запоріжжі, Сумах, Полтаві, Дніпропетровську. Безумовно, для прискорення цього процесу потрібен інтерактивний зв'язок із фахівцями МОЗ України, які планують забезпечення фінансової підтримки пацієнтів з орфанними захворюваннями.

Підготували Людмила Онішук і Наталя Очеретяна