Оценка эффективности локальной стероидной терапии у детей с олигоартикулярным вариантом ювенильного артрита: результаты ретроспективного исследования

Кожевников А.Н.1, 2, Поздеева Н.А.1, Никитин М.С.1, Маричева О.Н.1, Мурашко Т.В.1, Орлова Н.Ю.1, Богданова С.Л.1, Новик Г.А.2

1 Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера
Россия, 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, 64-68
2 Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении ревматических заболеваний у детей, все еще остается актуальным вопрос выбора противовоспалительной терапии в случае дебюта хронического олигоартрита. Единого мнения на этот счет у детских ревматологов нет и по настоящий день.

Цель. Поиск предикторов ранней неэффективности и оценка целесообразности локальной стероидной монотерапии у пациентов с дебютом олигоартикулярного варианта ювенильного артрита.

Материалы и методы. Основу ретроспективного исследования составили 92 ребенка в возрасте от 11 мес до 9 лет с хроническим олигоартритом без экстраартикулярных проявлений (олиго-ЮА). Были изучены особенности клинико-инструментальной и лабораторной диагностики в дебюте заболевания, динамика суставного синдрома и эффективность внутрисуставного введения глюкокортикостероидного препарата.

Результаты. Проанализированы данные 92 детей со 164 «активными» суставами, которые получили 218 изолированных внутрисуставных манипуляций по введению стероидного препарата (триамцинолон ацетонид). Триамцинолон ацетонид вводился внутрисуставно в дозе 20–40 мг с интервалом 3, 6, 12 мес в зависимости от активности заболевания. Около одной третьи детей с олиго-ЮА достигли неактивной стадии болезни в среднем после двукратного введения данного препарата. Исследование не позволило выявить предикторов ранней неэффективности монотерапии локальными стероидными препаратами у детей. Не выявлено достоверных клинико-инструментальных и лабораторных признаков, которые напрямую указывали бы на необходимость начала ранней терапии препаратом «Метотрексат».

Заключение. Триамцинолон ацетонид является эффективным и безопасным препаратом у детей с олигоартикулярным вариантом ювенильного артрита. Несмотря на популяризацию генно-инженерной биологической терапии, не следует пренебрегать лечением локальными стероидными препаратами как первой линией противоревматической терапии у детей.

Ключевые слова: ювенильный артрит, хронический олигоартрит, триамцинолон ацетонид.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Науч-
Retrospective analysis of the effectiveness of local corticosteroid therapy in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis

Kozhevnikov A.N.¹,², Pozdeeva N.A.¹, Nikitin M.S.¹, Maricheva O.N.¹, Murashko T.V.¹, Orlova N.Yu.¹, Bogdanova S.L.¹, Novik G.A.²

¹H. Turner National Medical Research Center for Children’s Orthopedics and Trauma Surgery
64–68, Str. Parkovaya, Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russian Federation
²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Str. Litovskaya, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Despite the progress in diagnosis and treatment of chronic rheumatic diseases in children, the choice of anti-inflammatory drugs in case of the onset of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) still remains relevant. Till present, pediatric rheumatologists have not reached a consensus on this issue yet.

The aim of this study was to search for predictors of early failure of local steroid therapy and assessment of its feasibility in patients with oligoarticular JIA.

Materials and methods. In a retrospective study, 92 children aged 11 months – 9 years with chronic oligoarticular JIA without extra-articular manifestations were monitored. The features of the clinical, instrumental and laboratory diagnosis during the disease onset were studied, along with the dynamics of the articular syndrome and the effectiveness of intra-articular administration of corticosteroid drugs.

Results and discussion. The data on 92 children with 164 active joints who received 218 local intra-articular injections of triamcinolone acetonide at the onset of the disease were analyzed. Intra-articular injections of triamcinolone acetonide at a dose of 20–40 mg were performed with an interval of 3, 6, and 12 months, depending on the intensity of the disease. In about one third of children with oligoarticular JIA, arthritis became inactive on average after two intra-articular injections of triamcinolone acetonide. The study did not reveal the predictors of early ineffective topical corticosteroid monotherapy in children. No clinical, instrumental, and laboratory signs were identified that would directly indicate the need for early therapy with methotrexate.

Conclusion. Triamcinolone acetonide is an effective and safe drug for children with oligoarticular JIA. Despite the widespread use of biological, gene, and other innovative therapies, application of local corticosteroids as the first-line therapy in children with oligoarticular JIA should not be neglected.

Key words: oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, local steroid therapy, triamcinolone acetonide.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All the representatives signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at H. Turner National Medical Research Center for Children’s Orthopedics and Trauma Surgery (Protocol No. 1 of 20.01.2014).

For citation: Kozhevnikov A.N., Pozdeeva N.A., Nikitin M.S., Maricheva O.N., Murashko T.V., Orlova N.Yu., Bogdanova S.L., Novik G.A. Retrospective analysis of the effectiveness of local corticosteroid therapy in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Bulletin of Siberian Medicine. 2021; 20 (2): 54–64. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-54-64.
ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный артрит (ЮА) причислен к одному из наиболее часто встречающихся и тяжелых воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата детского возраста, течение которого характеризуется как неуклонно прогрессирующее, приводящее к развитию контрактур и потере функции суставов. Прогрессивный рост заболеваемости среди населения детского возраста, стойкие функциональные ограничения подвижности суставов уже на ранней стадии болезни и высокая частота инвалидизации определяют актуальность совершенствования методов диагностики и лечения данного заболевания.

Непрерывный аутоиммунный воспалительный процесс синовиальной оболочки сустава является тем самым движущим механизмом, который неминуемо приводит к формированию такого исхода как, артроз-артрит [1, 2]. Поэтому быстрое достижение неактивной стадии артрита считается приоритетной целью медикаментозной терапии ЮА, средствами которой являются как системные, так и локальные (внутрисуставные) лекарственные препараты. Поводом для изучения данной проблемы послужила высокая частота прямо противоположных точек зрения относительно терапии дебюта ювенильного олигоартрита.

Термин «ювенильный артрит» объединяет группу первично-хронических воспалительных заболеваний суставов детского возраста, ведущим симптомом которых является фиксированный артрит неустановленной причины длительностью более 6 нед. Некая неоднородность группы ЮА обусловлена включением различных по своему характеру клинических форм артропатий, в том числе с экстраартикулярными проявлениями. Вариант суставного поражения типа хронического олигоартрита (ювенильный олигоартрит, олиго-ЮА), при котором имеет место одномерное поражение не более четырех суставов, превалирует у детей с ювенильным артритом [3].

Олигоартрит в структуре ЮА может быть персистирующим (артрит не более четырех суставов на всем протяжении болезни), распространявшимся (по сутки, несимметричный полиартрит, преобразованный из олигоартрита через 6 мес после дебюта), или, реже, иметь кратковременный (абортивный) вариант течения. Наиболее частым проявлением олигоартрита является асимметричный вариант поражения суставов нижних конечностей (за исключением поражения тазобедренного сустава).

Данный подтип встречается преимущественно у девочек с дебютом в возрасте до 6–8 лет (пик в 2–4 года). Помимо коленного и голеностопного суставов, нередко дистанционно могут вовлекаться локтевой, лучезапястный или один-два мелких сустава кисти и (или) стопы. Несколько реже олигоартрит может приобретать симметричный характер суставного поражения или вовсе клинически проявляться стойким поражением одного сустава (моноартрит). Особенностью олиго-ЮА у детей, помимо высокого риска поражения глаз, является нередко «немое» лабораторное сопровождение суставного воспалительного синдрома, а также вариабельность клинических симптомов, характеризующих проявления артрита [4, 5].

В настоящее время большинством детских ревматологов одобрена и признана успешной ступенчатая схема терапии ювенильного артрита, в том числе и олиго-ЮА. Суть данной методики лечения заключается в постепенной необходимости усиления противоревматической терапии, которая продиктована сохранением признаков активного артрита, прогрессированием суставного синдрома или явлениями наличия увеита (исключение составляют дети с системным артритом).

Данный подход в лечении позволяет быстро достичь неактивного артрита и в последующем осуществлять контроль над течением заболевания [6, 7]. Стратегия лечения ювенильного артрита без системных проявлений может быть представлена тремя основными направлениями: первое, наиболее частое, — это терапия «на опережение» болезни; второе — фактическое лечение проявлений артрита; третье — ортопедо-хирургическое устранение последствий заболевания.

Несмотря на убедительность данных о высокой агрессивности воспалительного процесса ревматического происхождения, остается ряд нерешенных вопросов относительно стратегии терапии олиго-ЮА. Хорошо известно, что у части детей с увеит-негативным хроническим олигоартритом имеется опыт контроля над течением заболевания, с выходом в неактивную стадию болезни, без применения системной противоревматической терапии. Именно относительно данного подтипа ювенильного олигоартрита мнения специалистов в большинстве случаев разделяются.

Цель исследования — сравнительный анализ результатов лечения с применением локальных глюкокортикостероидов (ГКС) пациентов с ювенильным олигоартритом без экстраартрикулярных проявлений и выявление ранних предикторов неэффективности данной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 92 ребенка (85% — девочки) со 164 активными суставами, которые получали лечение в ортопедо-ревмато-
логическом отделении № 7 НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера в период 2012–2018 гг. Все дети полностью соответствовали критериям олигоарткулярного варианта ювенильного артрита и не имели экстраарткулярных проявлений (ILAR 1997; 2001; the Edmonton revision 2004). Всё представители добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На момент включения в исследование никто из пациентов не обладал опыт терапии болезньмодифицирующими противоревматическими препаратами (рис. 1). Возраст детей варьировал от 11 мес до 9 лет (средний возраст (4,2 ± 2,6) года). Из них пациенты до 2 лет составили 32,7% случаев (30/92; все девочки), группу от 2 до 6 лет – 54,3% (50/92; 40 девочек и 10 мальчиков) и 13% (12/92; все девочки) – группу более старшего возраста.

В лечении применялся ГКС-препарат «Триамцинолон ацетонид». Манипуляции по внутрисуставному введению триамцинолона получили все дети. ГКС-препарат вводился внутрисуставно без ультразвуковой навигации с предварительным разведением в дозе 20–40 мг/сустав, не более чем в три сустава одновременно. Не допускалось экстраарткулярной инъекции препарата. Максимально допустимое количество изолированных поэтапных внутрисуставных инъекций в один сустав не превышало четырех инъекций, интервал между введениями варьировал от 2 до 12 мес.

В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две группы. Перву группу составили дети с неактивной стадией заболевания, которая была достигнута на фоне изолированного внутрисуставного введения ГКС-препарата; вторую – дети, которым была назначена болезньмодифицирующая противоревматическая терапия в связи с малой эффективностью локальных инъекций стероидных средств. Присоединение поражения глаз и (или) последующее увеличение числа активных суставов на два и более на этапе лечения считались основаниями для старта парентеральной терапии препаратом «Метотрексат» (из расчета 15 мг/м²/нед), равно как и неэффективность трех или четырех посему внутрисуставных инъекций ГКС-препарата в один сустав.

В ходе исследования оценивались степень активности заболевания и динамика числа активных суставов на фоне лечения, маркеры активного воспаления сыворотки крови и синовиальной жидкости, а также характер суставного поражения по данным инструментальной картины на момент первичного обращения. Достижение и поддержание неактивной стадии ЮА оценивались по критериям С. Wallace и соавт., 2011 (достоверным считалась неактивная фаза заболевания, длительность которой была не менее 24 мес). Для оценки характера рентгенанатомических изменений при ювенильном артрите использовали модифицированные критерии ревматоидного артрита по Штейнбрюкера (2000).

Для оценки степени активности заболевания и эффективности проводимого лечения были применены шкалы Disease activity levels of oligo-JIA и
Установки диагноза «ювенильный артрит» в средоточившие данные. Стаж заболевания к моменту терапии 92 детей олиго-ЮА и представлены ре-
17,4% (16/92) – три и более сустава.
один сустав, у 39,1% (36/92) – два разных сустава, у
(40/92) пациентов был подвергнут лечебной пункции
тов, трехкратное и более – у 34,8% (32/92). У 43,5%
амицинолона было проведено у 65,2% (60/92) пациен-
манипуляция). Одно- или двукратное введение три-
моментное введение в два и более сустава – одна
была применена практически у трети детей (одно-
му введению ГКС-препарата в два и более сустава
ностопные. При этом процедура по одномоментно-
98 мес. Всего проведено 218 манипуляций по вну-
ность наблюдения за пациентом составила 48 [38;62]
не превышали 10%. Иных осложнений отмечено не
было. Сравнительный анализ числа активных суста-
вов и клинической шкалы активности заболевания
(cJADAS10 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score)

| Показатель       | Первая группа, n = 32 | Вторая группа, n = 60 | p   |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| Моноартрит       | 20♂ (62,5%) 0♀ (0%)   | 20♂ (33,3%) 4♀ (6,7%) | <0,01|
| Асимметричный олигоартрит | 8♀ (25%)       | 16♀ (26,7%)         | >0,05|
| Симметричный олигоартрит | 4♀ (12,5%) 0♂ (0%) | 12♀ (20%) 4♂ (6,7%) | <0,05|
| Псориатический олигоартрит | 0♀ (0%)         | 2♀ (3,3%)           | <0,05|
| Примечание. ♀ – девочки, ♂ – мальчики. |

Всем остальным 65,2% (60/92) детей не удалось достичь ремиссии заболевания на фоне изолирован-
ных локальных инъекций триамцинолона, что потребо-
вало применения базисной противоревматической терапии. Из них 23,9% детей (22/92; 16 девочек и
шесть мальчиков) имели прогрессирование заболевания с переходом в полиартрит после двукратного
введения триамцинолона, у 6,5% (6/92; все девочки) отмечено отсроченное поражение глаз, остальные
34,8% (32/92; 26 девочек и четыре мальчика) сохра-
нили активный олигоартрит после неоднократного (≥3) внутрисуставного введения ГКС-препаратов. Медиана количества внутрисуставных инъекций у детей второй группы составила 3 [2;4]. Средняя продолжительность неактивной фазы артрита между первыми двумя последовательными инъекциями была равна 5,5 [4,25;7] мес.

| Tаблица 1 | Клиническая характеристика вариантов дебюта олиго-ЮА у детей, абс. (%) |
|-----------|-----------------------------------------------------------|
| Показатель       | Первая группа, n = 32 | Вторая группа, n = 60 | p   |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| Моноартрит       | 20♂ (62,5%) 0♀ (0%)   | 20♂ (33,3%) 4♀ (6,7%) | <0,01|
| Асимметричный олигоартрит | 8♀ (25%)       | 16♀ (26,7%)         | >0,05|
| Симметричный олигоартрит | 4♀ (12,5%) 0♂ (0%) | 12♀ (20%) 4♂ (6,7%) | <0,05|
| Псориатический олигоартрит | 0♀ (0%)         | 2♀ (3,3%)           | <0,05|
| Примечание. ♀ – девочки, ♂ – мальчики. |

Основными проявлениями нежелательных реак-
ций, обусловленных терапией, были постинъекцион-
ные обратимые (транзиторные) явления локальной
атрофии и гипопигментации кожи, которые встре-
чались с одинаковой частотой в обеих группах, и в слу-
чае пункции коленного и голеностопного суставов
не превышали 10%. Иных осложнений отмечено не
было. Сравнительный анализ числа активных суста-
вов и клинической шкалы активности заболевания
(cJADAS10 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score)
у детей обеих групп с олиго-ЮА не выявил достоверных различий в дебюте заболевания.

Основные лабораторные показатели воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), C-реактивный белок (СРБ), уровень тромбоцитов и лейкоцитов) у детей двух групп в дебюте олиго-ЮА были идентичны. Концентрация основных провоспалительных цитокинов сыворотки крови (TNFα и IL-6), а также степень агрессивности заболевания, которая определялась по титру АНФ, были сопоставимы (табл. 2).

Анализ синовиальной жидкости, который включал оценку цитологического состава и определение концентрации основных провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6) в дебюте заболевания, также не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Проведена попытка поиска вариантов суставного поражения в дебюте олигоартрита, при которых возможно было бы прогнозировать высокую эффективность и выход в неактивную стадию артрита на фоне несистемной стероидной терапии у детей. На первый взгляд, сравнительный анализ выявил статистически значимые различия у детей с некоторыми подвариантами ювенильного артрита. Выяснилось, что в группе детей с неактивной стадией олиго-ЮА личные исходы заболевания. При этом считающийся весьма агрессивным такой вариант суставного поражения, как «сухой» синовит, встречался практически с одинаковой частотой в обеих группах (табл. 4).

### Таблица 2

| Показатель | Первая группа, n = 32 | Вторая группа, n = 60 | p     |
|------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Девочки, абс. (%) | 20 (83,3%) | 50 (92,6%) | <0,01 |
| Возраст дебюта ЮА, лет, Ме [25;75] | 2 [2;3] | 4 [3;7] | >0,05 |
| Число активных суставов, Ме [25;75] | 1 [1;2] | 1 [1;2] | >0,05 |
| JADAS, Ме [25;75] | 10 [8;12] | 11 [8,5;14] | >0,05 |
| СОЭ, мм/ч, Ме [25;75] | 14 [6;28] | 17 [10;25] | >0,05 |
| СРБ, мг/л, Ме [25;75] | 2,7 [1,3;4,5] | 2,2 [1,8;9,5] | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л, Ме [25;75] | 114 [110;128] | 112 [108;124] | >0,05 |
| Лейкоциты, 10⁹/л, Ме [25;75] | 8,0 [6,8;10,6] | 7,4 [6,2;10,8] | >0,05 |
| Тромбоциты, 10⁹/л, Ме [25;75] | 442 [416;476] | 438 [408;466] | >0,05 |
| Гаммаглобулины, %, Ме [25;75] | 21,6 [19,6;22,3] | 22,3 [20,4;23,5] | >0,05 |
| IL-6, пг/мл, Ме [25;75] | 4,1 [2,5;6,75] | 5,8 [3;4;10,5] | >0,05 |
| TNFα сыворотки, пг/мл, Ме [25;75] | 0,65 [0,2;0,85] | 0,6 [0,1;0,9] | >0,05 |
| АНФ в титре ≥ 1/160, абс. (%) | 26 (81,25%) | 45 (75%) | >0,05 |
| АНФ в титре ≥ 1/280, абс. (%) | 12 (37,5%) | 14 (23,3%) | >0,05 |

Примечание. Здесь и в табл. 5: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; IL-6 – интерлейкин 6; АНФ – антинуклеарный фактор, JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) – педиатрическая шкала оценки активности заболевания на фоне лечения.

### Таблица 3

| Показатель | Первая группа, n = 32 | Вторая группа, n = 60 |
|------------|-----------------------|-----------------------|
| Цитоз, 10⁹/л | 4,3 [3,5;7] | 4,35 [3,7;6,35] |
| Лимфоциты, % | 54 [31,75;66,5] | 32 [26,5;53,5] |
| Нейтрофилы, % | 18 [12,7;37,5] | 40 [6;57,3] |
| Моноциты, % | 16 [10;21,75] | 14 [9,2;19,3] |
| Синовиоциты, % | 1 [0;7] | 1 [0;4] |
| Рагоциты, % | 3 [2,4] | 3 [2,7] |
| IL-6 синовии, пг/мл | 2 208 [710;4 564] | 3 234 [1 265;16 902] |
| TNFα синовии, пг/мл | 3,3 [2,5;3,8] | 1,1 [0,6;3,7] |

Примечание. Рагоциты – клетки (макрофаги, нейтрофилы), содержащие крупные гранулы – фаголизосомы, включающие иммунные комплексы, различные иммуно глобулины, в том числе ревматоидный фактор; p > 0,05.

### Таблица 4

| Показатель | Первая группа, n = 32 | Вторая группа, n = 60 |
|------------|-----------------------|-----------------------|
| Эксудативный синовит | 16 (50%) | 28 (46,7%) |
| Эксудативно-пролиферативный незероизивный синовит | 9 (28,125%) | 18 (30,0%) |
| Эксудативно-пролиферативный эрозивный синовит | 1 (3,125%) | 2 (3,3%) |
| Сухой незероизивный синовит | 4 (12,5%) | 8 (13,3%) |
| Сухой эрозивный синовит | 2 (6,25%) | 4 (6,7%) |

Примечание. Уровень значимости p > 0,05.
преобладали девочки с моноартритом (20/62,5% – неактивный артрит и 20/33,3% – активный; \( p = 0,0087; \chi^2 = 2,8 \)). Методом корреляционно-регрессионного анализа, однако, не получено достоверных данных, которые бы напрямую указывали на наличие сцепленности моноартрита и неактивной стадии болезни на фоне локальной стероидной терапии \( (R^2 (коэффициент детерминации) 0,158; T 1,23); \) отношение шансов (ОР) 4,01; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,57–27,69; \( p = 0,227 \))

Методом логистической и множественной линейной регрессии у детей с ЮА не было выявлено информативных прогностических признаков вероятности формирования неактивного артрита в зависимости от уровня основных воспалительных лабораторных показателей (табл. 5). В ходе исследования методом линейного регрессионного анализа выявлена прямая связь между уровнем СОЭ (мм/ч) и IL-6 синовиальной жидкости \( (p < 0,001; \text{рис. 2}) \).

Учитывая различный период продолжительности неактивной фазы заболевания у детей двух исследуемых групп между последовательными внутрисуставными инъекциями ГКС-препарата, методом корреляционно-регрессионного анализа была произведена попытка оценки сцепленности данного временного промежутка с активностью артрита (табл. 6).

Результаты построения модели «неактивный артрит» методом логистической и множественной линейной регрессии у детей с ЮА на основании лабораторных данных

| Показатель | \( R^2 \) | Стандартная ошибка | \( T \)-критерий | OR | 95%-й ДИ | \( p \) |
|------------|----------|---------------------|------------------|----|------------|------|
| СРБ, мг/л  | –0,003841| 0,009596            | –0,400           | 0,9913  | 0,8934–1,0998 | 0,8638 |
| IL-6 сыворотки, пг/мл | –0,01390 | 0,02447              | –0,568           | 0,9443  | 0,7508–1,1878 | 0,6246 |
| TNFα сыворотки, пг/мл | 0,1144   | 0,06898              | 1,659            | 2,2208  | 0,7480–6,5938 | 0,1507 |
| IL-6 синовии, пг/мл | –0,000009239 | 0,00000764             | –1,209          | 0,999    | 0,9997–1,0001 | 0,2913 |
| TNFα синовии, пг/мл | 0,02611 | 0,01474              | –1,772           | 1,1221  | 0,6138–1,1007 | 0,1882 |

Таблица 5

Результаты построения модели «активный артрит» методом логистической и множественной линейной регрессии у детей с ЮА на основании длительности неактивной стадии между внутрисуставными инъекциями препарата «Триамцинолон ацетонид»

| Срок, мес | \( R^2 \) | Стандартная ошибка | \( T \)-критерий | OR | 95%-й ДИ | \( p \) |
|----------|----------|---------------------|------------------|----|------------|------|
| Более 6 | –0,7745 | 0,04702             | –16,470          | 5,09  | 0,956–1,000 | < 0,001 |
| 3–5      | 0,1311 | 0,09810             | 1,337            | 2,03  | 0,393–4,643 | 0,1312 |
| Менее 3 | 0,5849 | 0,1249               | 4,683            | 2,09  | 0,534–0,749 | < 0,001 |
| Менее 2 | 0,5849 | 0,1151               | 5,081            | 8,9   | 0,680–0,868 | < 0,001 |

Таблица 6

Рис. 2. Линейный регрессионный анализ прямой связи уровня СОЭ (мм/ч) и IL-6 синовиальной жидкости (пг/мл)
В ходе анализа обнаружена прямая регрессионная связь между коротким промежутком неактивной фазы заболевания при последовательных внутрисуставных инъекциях и риском формирования активного артрита (при неактивной фазе заболевания менее 3 мес OR = 2,09; \( p < 0,001 \); при неактивной фазе менее 2 мес – OR = 8,9; \( p < 0,001 \)).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании была проанализирована эффективность внутрисуставного введения ГКС-препарата (триамцинолон ацетонид) у детей с дебютом олиго-ЮА. Приоритетной задачей исследования был поиск возможных предикторов (клинических, инструментальных, лабораторных) ранней неэффективности локальной ГКС-терапии у детей с хроническим олигоартритом. Однородность выборки, объем лабораторной и инструментальной диагностики, а также наблюдение в одном медицинском учреждении были факторами, которые позволили более подробно изучить характер дебюта и динамику суставного синдрома у большого числа детей, равно как и эффективность монотерапии ГКС-препаратами.

Кроме того, ход исследования, помимо научно-практической составляющей, имел большой родительский интерес. Не секрет, что родители не всегда охотно соглашаются на раннюю агрессивную терапию препаратом «Метотрексат» в случае выявления у ребенка хронического олигоартрита. Эта позиция, как правило, опирается на большое количество общедоступной информации из интернет-источников о пагубном влиянии метотрексата на организм, мнениях врачей неревматологического профиля и страхе пожизненной терапии. Кроме того, небольшое число пораженных суставов и кажущаяся невысокая степень агрессивности заболевания оставляют надежду на относительно благоприятный исход заболевания или, возможно, ошибочный диагноз, по мнению большинства родителей. Детским ревматологам хорошо известна ситуация, при которой часто бывает проще от законного представителя ребенка добиться согласия на очередное внутрисуставное введение ГКС-препарата, чем на старт терапии препаратом «Метотрексат».

Поэтому данное исследование было направлено на поиск тех клинико-инструментальных и лабораторных предикторов, опираясь на которые можно было бы заранее прогнозировать раннюю неэффективность локальной стероидной терапии. Однако следует учитывать, что выводы и заключения никак не отражают степень агрессивности самого заболевания, возможные риски прогрессирования суставного синдрома и вовлечение глаз, равно как и собственно неблагоприятные исходы болезни.

В русскоязычной литературе необходимость применения локальной ГКС-терапии у детей с ювенильным артритом в основном освещена в публикациях, датированных до 2010 гг., несмотря на то, что данный вариант лечения присутствует в отечественных клинических руководствах и федеральных рекомендациях по профилю «ревматология» [8, 9]. В своих работах И.М. Воронцов и Н.Н. Кузьмина указывали на наличие относительно доброявственных вариантов течения хронического олигоартрита у детей, и, иногда, с возможностью полного выздоровления [10, 11]. Метаанализ, объединивший данные различных рандомизированных исследований, продемонстрировал высокую эффективность ГКС-терапии как метода локального воздействия.

О данных результатах ретроспективных исследований эффективности несистемной ГКС-терапии у детей можно ознакомиться в основном в англоязычных публикациях [12–14]. В настоящее время препаратом, одобренным для внутрисуставного введения у детей с ЮА в странах континентальной Европы и США, является триамцинолон гексацетонид. Аналогом данной формы лекарственного средства, зарегистрированной и допустимой для внутрисуставного введения, в том числе и детям, на территории Российской Федерации является триамцинолон ацетонид (Регистр лекарственных средств России).

Триамцинолон – это синтетический кристаллический кортикостероид, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом. Фармакологическая композиция в форме суспензии с замедленным высвобождением является плохо растворимой, что позволяет депонироваться препарату в полости сустава и обеспечивать длительное воздействие вещества непосредственно на воспалительную инфильтрацию. Уменьшение клеточной инфильтрации за счет торможения миграции клеток (Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов), подавление экспрессии провоспалительных цитокинов (TNFα, ILβ, IL-6), хемоатрактантов и некоторых факторов роста (эндоцелиальный, тромбоцитарный, колониестимулирующий, инсулиноподобный), а также блокирование секреции агрессивных ферментов группы матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-3, MMP-9) являются ключевыми механизмами редукции локальной воспалительной реакции. Кроме того, триамцинолон обратимо ингибирует пролиферативную активность клеток синовиальной оболочки без цитотоксического эффекта, за счет снижения внутриклеточной концентрации NF-κappa B [15–17].
В большинстве многоцентровых исследований были продемонстрированы высокая эффективность, хорошая переносимость, безопасность, а главное, преимущество формы триамцинолон гексацетонид. Препарат «Триамцинолон ацетонид» в исследовании позиционировался как альтернативная форма, допустимая для внутрисуставных инъекций с хорошим клиническим эффектом [18–20]. Пролонгированная эффективность ранней локальной ГКС-терапии препаратом «Триамцинолон ацетонид/гексацетонид» при ЮА также нашла отражение и в более современных исследованиях, однако предпочтение отдавалось препарату «Триамцинолон гексацетонид» [21–23].

В нашем исследовании высокая эффективность несистемной кортикостероидной терапии была достигнута благодаря ряду определяющих факторов. Ключевым из них можно считать введение триамцинолона в ранние сроки с момента установки диагноза, исключительно внутрисуставная инъекция лекарственного препарата с предварительным его разведением и «постинъекционный» режим. Обсуждая оптимальные сроки наиболее эффективного применения изолированной локальной стероидной терапии, можно отметить, что «терапевтическое окно» строго ограничено 6–12 мес с момента дебюта заболевания. Последующие инъекции целесообразно проводить при условии отсутствия признаков прогрессирования суставного синдрома [24].

Преимущества внутрисуставного введения триамцинолона и принудительный режим с применением активных/пассивных движений в суставе увеличивают площадь воздействия на воспалительную синовиальную оболочку и способствуют более глубокому проникновению лекарственного средства. Ограниченная осевая нагрузка на конечность уменьшает риск развития асептических некрозов и способствует уменьшению резорбции препарата из полости сустава [25]. Пролонгированная эффективность внутрисуставного введения триамцинолона у детей, кроме антипрофилактической и противовоспалительной активности, основана на способности вызывать атрофию и в конечном итоге склероз синовиальной оболочки. «Обжигающий» механизм данного воздействия на синовиальную ткань триамцинолона не совсем ясен. Не исключены влияние эффекта вазоконстрикции сосудов субсиновиального слоя и возврат чувствительности клеток к проапоптотическим механизмам [26].

Настоящее исследование показало эффективность и состоятельность «терапевтической ступени» несистемной стероидной терапии препаратом «Триамцинолон ацетонид» у детей с дебютом хронического олигоартрита. Проведенное исследование не позволило выявить тех предикторов в структуре олиго-ЮА, которые заранее напрямую указывали о возможной неэффективности ГКС-терапии. Однако отмечено, что степень агрессивности заболевания обратно пропорциональна длительности неактивной фазы артрита между последовательными внутрисуставными инъекциями ГКС-препаратов. В ходе исследования выявлена прямая взаимосвязь между уровнем СОЭ и концентрацией IL-6 синовиальной жидкости. Обобщая полученные данные 7-летнего периода наблюдения за детьми с олигоартрикулярным вариантом ЮА, можно с уверенностью утверждать, что около трети пациентов достигают стойкой ремиссии артрита на фоне локальной стероидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение топических кортикостероидных препаратов у детей с дебютом олиго-ЮА и определение чувствительности артрита к этой терапии позволяют оценить степень агрессивности заболевания. Современная популяризация и внедрение терапевтических схем с ранним применением противовоспалительных болезнедеформирующих препаратов искусственно несколько уменьшают эффективность ГКС-терапии для практического применения в детской ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Бырова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (6): 78–104.
2. Колевников А.Н., Поздеева Н.А., Конев М.А., Марченко О.Н., Афоничев К.А., Новик Г.А. Рентгенодиагностика хронического олигоартрита у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (3): 224–234. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-224–234.
3. Young Dae Kim, Alan V Job, Woojin Cho. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. J. Rheum. Dis. 2017; 24 (3): 131–137. DOI: 10.4078/jrd.2017.24.3.131.
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. International League of Associations for R. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. 2001. J. Rheumatol. 2004; 31 (2): 390–392.
5. Цирухова Н.А., Лигостаева Е.А., Жолобова Е.С. Олигоартрикулярный вариант ювенильного неинфекционного артрита на ранних этапах заболевания: путь к верификации диагноза. Вопросы практической педиатрии. 2017; 2: 33–38. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-2-33-38.
6. Ringold S., Angeles-Han Sh.T., Beukelman T., Lovell D., Cuello C.A., Becker M.L., Colbert R.A., Feldman B.M., Ferguson P.J., Gewanter H., Guzman J., Horonjeff J., Nigro-
10. Кузьмина Н.Н., Шелепина Т.А. Реабилитационная и медикаментозная терапия при системной красной волчанке. Клиническ. 2013; 7 (3-4): 14–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-14-26.

11. Новик Г.А., Абакумова Л.Н., Летенкова Н.М., Слизовская Е.Л. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанке. Клиническ. 2013; 7 (3-4): 55–64. DOI: 10.1002/acr.20460.

12. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Каледа М.И., Никишина И.П. Современный взгляд на внутрисуставное применение глюкокортикоидов в комплексной терапии системной красной волчанке. Клиническ. 2013; 7 (3-4): 1288–1291. DOI: 10.1093/rheumatology/keh313/ker165.

13. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care & Research. 2011; 63 (4): 465–482. DOI: 10.1002/arc.20460.

14. Каледа М.И., Никишина И.П. Современный взгляд на внутрисуставное применение глюкокортикоидов в комплексной терапии системной красной волчанке. Клиническ. 2013; 7 (3-4): 55–64. DOI: 10.1002/acr.20460.

15. Олюнин Ю.А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015; 9 (1): 78–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83.

16. Решетник Т.М., Середавкина Н.В., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды в терапии системной красной волчанке. Клиническ. 2013; 7 (3-4): 14–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-14-26.
Сведения об авторах

Кожевников Алексей Николаевич, канд. мед. наук, врач-ревматолог, отделение последствий травм и ревматоидного артрита, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-0509-6198.

Поздеева Нина Анатольевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог, зам. гл. врача по лечебной работе, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-7324-3332.

Никитин Максим Сергеевич, зав. отделением последствий травм и ревматоидного артрита, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-8987-3489.

Маричева Ольга Николаевна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-1688-7569.

Мурашко Татьяна Валерьевна, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-0596-3741.

Орлова Наталья Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-1467-202X.

Богданова Светлана Леонидовна, зав. отделением лабораторной диагностики, НМИЦ детской ортопедии и травматологии им. Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-9948-3345.

(✉) Кожевников Алексей Николаевич, e-mail: Infant_doc@mail.ru

Поступила в редакцию 30.04.2020
Подписана в печать 29.09.2020