

# Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) —

иммуноагрессивное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, сопровождающееся экстраартикулярными проявлениями, приводящее к инвалидации больных, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет.

# Этиология

До настоящего времени не ясна, обсуждаются следующие возможные этиологические факторы:

□ **Генетические факторы.** Доказана тесная корреляция между развитием ревматоидного артрита и антигенами системы гистосовместимости HLA DR<sub>1</sub> DR<sub>4</sub>, DRW<sub>4</sub>, DW<sub>4</sub>, DW<sub>14</sub>.

□ **Инфекционные агенты**

- вирус Эпштейн-Барра, ретровирусы, вирусы краснухи, герпеса, парвовирус В<sub>19</sub>, цитомегаловирус, микоплазма и др.
- Микобактерии туберкулеза

# Патогенез РА



# Патогенез ЮРА



# Классификация ювенильного ревматоидного артрита

(А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.А. Исаева, 1981)

Клинико-анатомическая характеристика ЮРА

- 1. Суставная форма** (с поражением или без поражения глаз):
  - полиартрит (поражены  $\geq 5$  суставов)
  - олигоартрит (поражены 1-4 сустава)

- 2. Суставно-висцеральная (системная) форма**

- синдром Стилла
- аллергосептический синдром (Висслера-Фанкони)
- с ограниченными висцеритами

Иммунологическая характеристика

- 1. РФ +**
- 2. РФ —**

Рентгенологическая стадия  
(Штейнброккер О.,  
1988)

- I. Эпифизарный остеопороз
- II. Эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии
- III. Деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах
- IV. Критерии III стадии с фиброзным или костным анкилозов

## Функциональн ый класс

I класс. Полностью сохранены профессиональная деятельность (учеба в школе) и самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой и т. д.).

II класс. Умеренное ограничение профессиональной деятельности, но полное сохранение самообслуживания

III класс. Лишение способности выполнять профессиональную деятельность и умеренное ограничение самообслуживания.

IV класс. Утрата возможности

- Степень активности**
1. Высокая (III степень)
  2. Средняя (II степень)
  3. Низкая (I степень)

**Ремиссия (0 степень) — критерии ремиссии (ACR):**

- Продолжительность утренней скованности <15 минут
- Отсутствие болей
- Отсутствие слабости
- Отсутствие ограничения подвижности суставов или болей при движении
- Отсутствие отека мягких тканей и выпота в сустав
- СОЭ <15 мм/час
- 5 из 6 критериев должны присутствовать не менее 2 мес

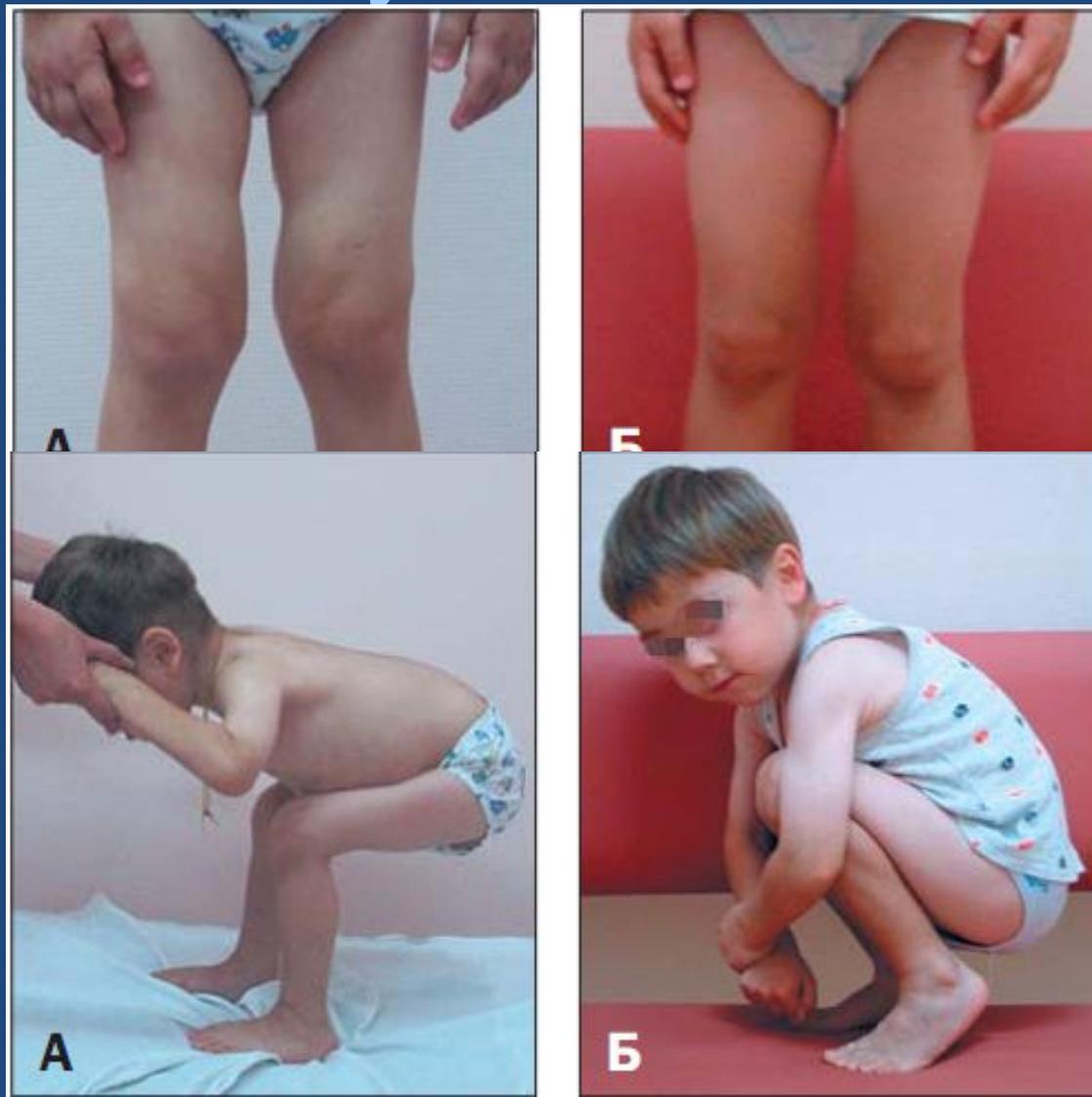
# Клинико-лабораторная характеристика степеней активности ЮРА

Активность	Клинико-лабораторная характеристика
<p>Низкая (I степень) DAS &lt; 2,4</p>	<p>Артралгии припухлость/болезненность &lt; 5 суставов Отсутствие внесуставных проявлений РФ- СОЭ до 20 мм/час и СРБ + Отсутствие эрозий в суставах</p>
<p>Средняя (II степень) DAS 2,4-3,7</p>	<p>Артрит 6-10 суставов. Отсутствие внесуставных проявлений РФ — умеренный титр СОЭ до 40 мм/час и СРБ ++ Небольшие единичные эрозии в суставах</p>
<p>Высокая (III степень) DAS &gt; 3,7</p>	<p>Артрит &gt; 20 суставов. Быстрое нарушение функции суставов РФ — умеренные титры СОЭ &gt; 40 мм/час и СРБ +++ РФ — высокий титр Внесуставные проявления</p>

# Диагностические критерии ЮРА (Восточно-Европейские, 1979)

<b>Клинические признаки</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Артрит продолжительностью &gt; 3 месяцев</li><li>2. Артрит второго сустава, развившийся через 3 месяцев или позже</li><li>3. Симметричное поражение мелких суставов</li><li>4. Контрактура</li><li>5. Теносиновит или бурсит</li><li>6. Мышечная атрофия</li><li>7. Утренняя скованность</li><li>8. Ревматоидное поражение глаз</li><li>9. Ревматоидные узелки</li><li>10. Выпот в полости сустава</li></ol>
<b>Рентгенологические признаки:</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>11. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза</li><li>12. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз сустава</li><li>13. Нарушение роста костей</li><li>14. Поражение шейного отдела позвоночника</li></ol>
<b>Лабораторные признаки:</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>15. РФ+</li><li>16. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки</li></ol>

# Экссудативные изменения и функциональные возможности коленных суставов

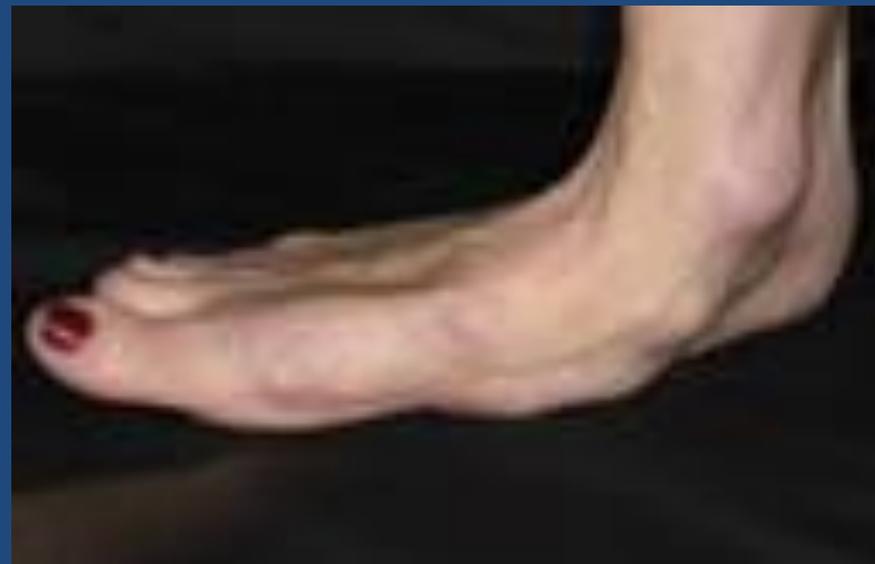


# Функциональная активность лучезапястных суставов



# Припухлость и функциональные возможности суставов кистей





Ревматоидный артрит  
(последняя  
стадия)



Деформация  
большого  
пальца

Отклонение  
фаланг в локтевую  
сторону

S-образная деформация

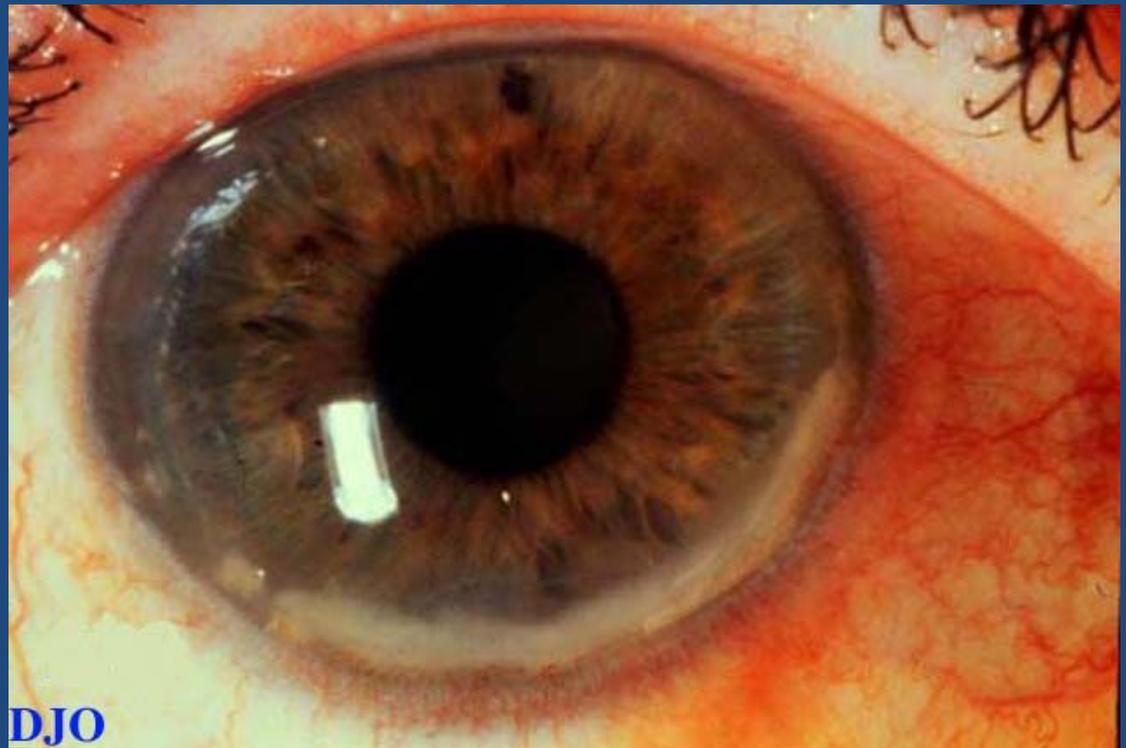


# Ревматоидные узелки



## Поражение глаз при ЮРА

- Склерит при ревматоидном артрите (дилатация поверхностных и глубоких сосудов склеры, отек конъюнктивы)
- Иридоциклит («запотелость» роговицы)
- Увеит



# Системная форма ЮРА

Основные клинические симптомы	Синдром Стилла	Синдром Висслера-Фанкони
Острое начало	+	+
Умеренная лихорадка	+	—
Высокая упорная лихорадка	—	+
Полиартрит с поражением мелких суставов	+	—
Полиартрит с поражением крупных суставов, в том числе тазобедренных	—	+
Длительные артралгии	—	+
Лимфаденопатия	+	+
Гепатоспленомегалия	+	+
Полисерозит	+	+
Миокардит	+	+
Анемия	+	
Нейтрофильный	—	+

# Осложнения ЮРА

- Амилоидоз
- Синдром активации макрофагов (MAS).
- Задержка роста.
- Инфекционные осложнения (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).
- Сердечно-легочная недостаточность.

# План обследования

1. Сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза
2. Сбор анамнеза заболевания
3. Физикальное обследование
4. Лабораторное исследование:
  - клинический анализ крови: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ
  - биохимический анализ крови: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, кальций, трансаминазы (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза
  - иммунологические показатели: СРБ, IgG, IgM, IgA, комплемент, РФ, АНФ, АТ к ДНК
  - обследование на инфекции, которые могут играть триггерную или поддерживающую роль в манифестации и рецидивировании заболевания

5. Инструментальное исследование: ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки и наиболее пораженных суставов.
6. Консультация офтальмолога и осмотр с помощью щелевой лампы.
7. ФГДС с биопсией, морфологической диагностикой и выявлением *H.pylori* у пациентов, получающих НПВС, ГКС.
8. При возможности необходимо провести иммуногенетическое обследование по локусам A, B и DR

# Рентгенография коленных суставов при РА



# Рентгенография кисти при РА



Figure 1



Figure 2

## Поражение шейного отдела позвоночника при ЮРА

*Отмечаются срастание дуг позвонков между С5—С6, сужение и эрозии других дуг позвонков, в результате чего возникла патологическая кривизна.*

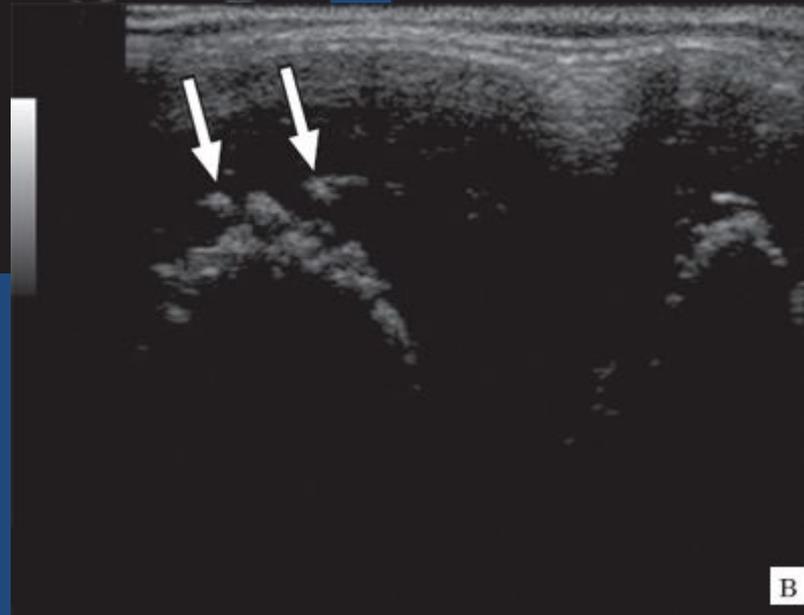
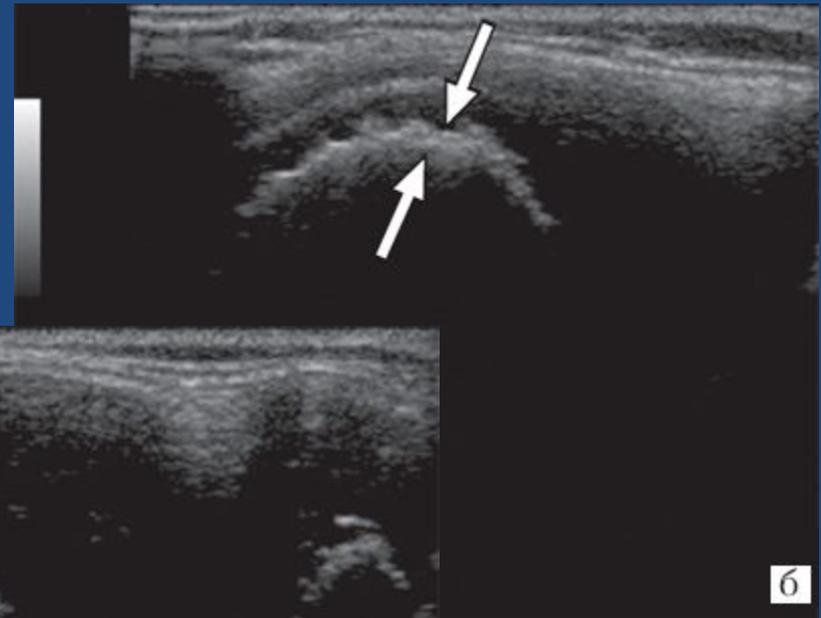
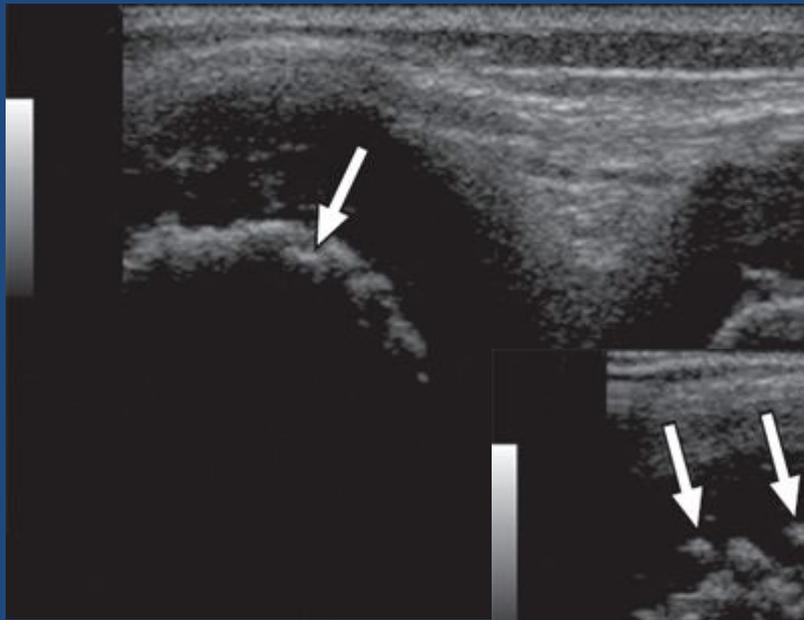


# Эхограммы коленного сустава при ювенильном ревматоидном артрите II-III стадии.

а - кортикальный слой с формированием "псевдоэрозий";

б - "псевдоутолщение" кортикального слоя;

в - хрящевая ткань в виде "древовидных разрастаний".



б

в

# Лечение ЮРА

## *Цели терапии ЮРА*

- Подавление воспалительной и иммунологической активности процесса
- Купирование системных проявлений и суставного синдрома
- Сохранение функциональной способности суставов
- Предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов
- Достижение ремиссии
- Повышение качества жизни больных
- Минимизация побочных эффектов терапии

# НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

## 1. Режим

- В период обострения ограничивается двигательный режим.

(полная иммобилизация противопоказана, так как способствует развитию контрактур, остеопороза, анкилоза, а физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов)

- Полезны: езда на велосипеде, плавание, прогулки.
- Нежелательны: бег, прыжки, активные игры.
- Исключают пребывание на солнце и психоэмоциональные перегрузки.

**2. Лечебная физкультура** — важнейший компонент лечения ЮРА

## 3. Ортопедическая коррекция

- Применяют статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде легких съемных аппаратов.

# МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

## 1. Симптоммодифицирующая терапия (противовоспалительная, симптоматическая):

- Нестероидные противовоспалительные препараты
- ГКС: per os, локальная терапия (внутрисуставно), пульс-терапия.

## 2. Болезньмодифицирующая терапия (патогенетическая, базисная)

- Цитотоксические препараты: метотрексат, циклоспорин А, лефлуномид,
- Биологические агенты: инфликсимаб, ритуксимаб.

# НПВС, применяемые для лечения артритов у детей

Международное название	Торговое название	Доза мг/кг/сут	Кратность приема	Применение с возраста
Диклофенак	Вольтарен Диклофенак	2-3	2-3	5 лет
Напроксен	Напроксен Апронакс	15-20	2	5 лет
Ибупрофен	Ибупрофен Ибуфен Нурофен	35-40	2-4	3 мес
Пироксикам	Пироксифер Фелдорал	0,3-0,6	1-2	12 лет
<b>Селективные ингибиторы ЦОГ-2</b>				
Нимесулид	Найз, Нимулид	3-5	2-3	до 6 лет с осторожностью
Мелоксикам	Мовалис, Малоксам	0,3-0,5	1	15 лет

# Глюкокортикостероиды (ГКС) per os

## Показания:

- Неэффективность НПВП, включая комбинированную, локальной и пульс-терапии ГК.
- Некупирующиеся на фоне пульс-терапии ГК системные проявления ЮРА.

## Доза:

- Высокие дозы — 0,6-1,0 мг/кг/сутки
- Средние дозы — 0,3-0,6 мг/ксутки
- Низкие дозы — 0,3-0,1 мг/кг/сутки

Начальная доза 0,2-0,5 мг/кг/сутки (15 мг/сутки) не более 1 месяца до достижения ремиссии, затем дозу снижают до поддерживающей (0,1-0,15 мг/кг) с последующей отменой

# Пульс-терапия ГКС

## Показания:

- Тяжелые системные проявления при ЮРА
  - миоперикардит
  - пневмонит, плевропневмонит
  - полисерозит, васкулит
- Осложнения ЮРА
  - сердечно-легочная недостаточность
  - синдром активации макрофагов
- Неэффективность предшествующей терапии

# *Режим пульс-терапии:*

Метилпреднизолон 5-10 мг/кг/введение (не более 500 мг) в 200 мл физ.раствора в течение 35-40 мин 2-5 дней подряд

- При неэффективности
  - увеличить длительность проведения пульс-терапии ГК
  - повторить курс пульс-терапии ГК

# *Локальная терапия ГКС (внутрисуставная)*

## Показания:

- Моно- , олигоартрит умеренной или высокой местной активности
- Преимущественное поражение 1 или 2 суставов при полиартрите
- При ЮРА в начале базисной терапии при высокой местной активности 1-2 суставов
- При наличии противопоказаний для базисной терапии в качестве временного паллиативного метода
- Предотвращение деформация в качестве компонента программы реабилитации

# *Препараты для локальной терапии*

- ГКС средней продолжительности действия
  - Метилпреднизолон (депо-медрол)
  - Триамцинолон (кеналог, аристокорт, аристоспан)
- ГКС пролонгированного действия
  - Бетаметазон (дипроспан)
  - Дексаметазон (декадрон-ЛА)

# Цитотоксическая терапия

**Метотрексат** - 10 мг/м<sup>2</sup>/неделю (0,3-0,5 мг/кг)

- Назначение на ранних стадиях заболевания.
- Применение в течение длительного срока.
- Коррекция терапии в случае неэффективности при адекватных сроках лечения.

**Профилактика побочных действий метотрексата** — назначение фолиевой кислоты — 5 мг/неделю.

# Циклоспорин А

## Достоинства циклоспорина

- Не влияет на функцию макрофагов и не вызывает инфекционных осложнений.
- Не вызывает цитопенические реакции.
- Приостанавливает развитие деструкции хрящевой и костной ткани.
- Эффективен при тяжелых системных вариантах ЮРА.
- Не оказывает побочных эффектов при длительном контролируемом использовании.
- Может применяться без НПВП.
- Позволит отменить преднизолон гормонозависимым больным.
- Индуцирует развитие ремиссии увеита.
- Стимулирует репарацию головок бедренных костей при их асептическом некрозе.

# Лефлуноמיד (Арава)

Механизм действия лефлуномида

- действует как иммуномодулятор
- Ингибирует активацию NF- $\kappa$ B (медиатора провоспалительных генов).
- Блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии.
- Снижает продукцию свободных радикалов.
- Влияние на ЦОГ.

Наиболее эффективен на ранних стадиях ЮРА у больных с олиго- и полиартикулярными вариантами.

# Биологические агенты

**Инфликсимаб (Ремикейд)** — моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ .

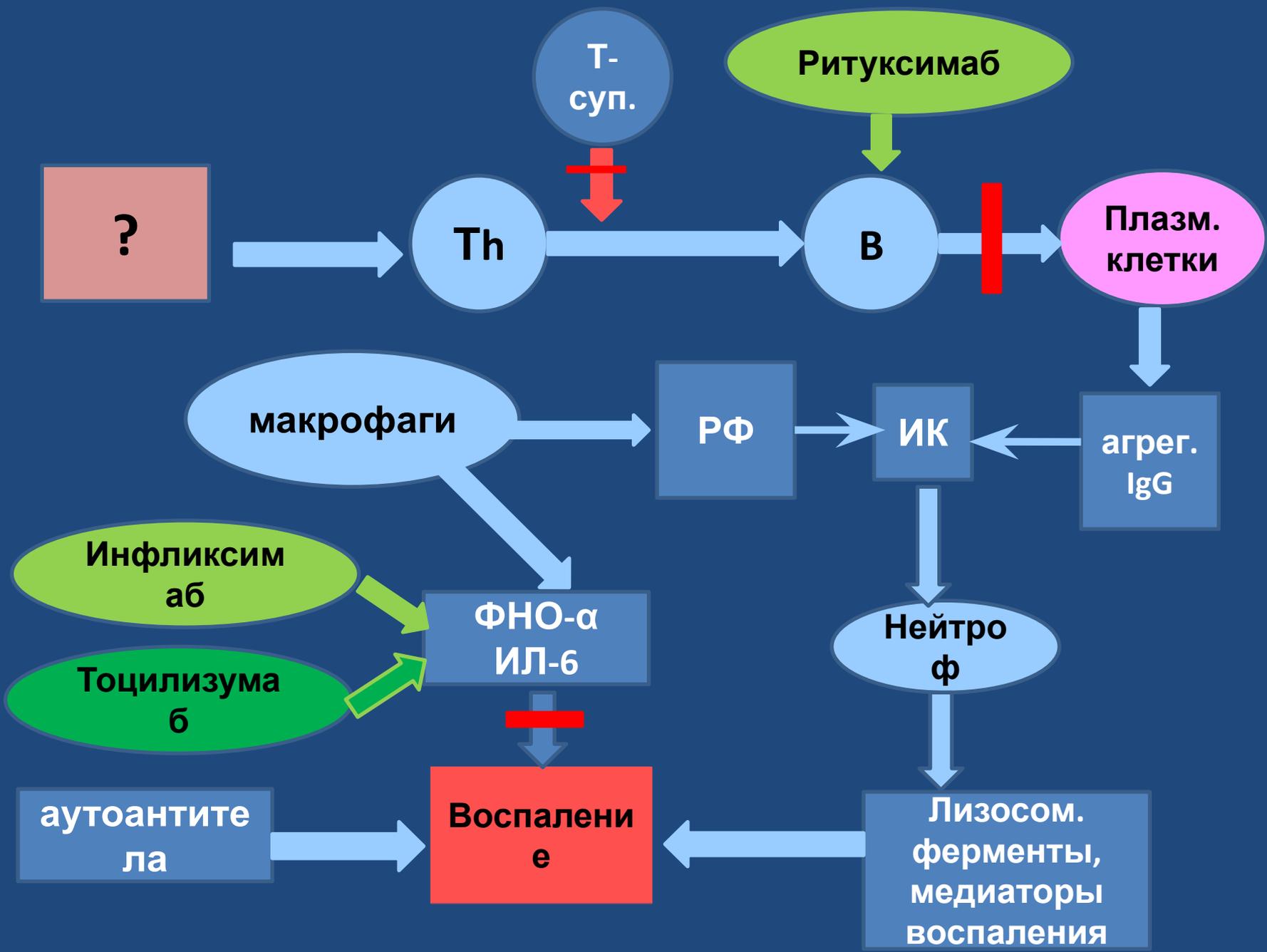
- Доза: 3-6 мг/кг на введение по схеме: 0, 2, 6-я и далее каждые 8 недель.

**Ритуксимаб (Маб Тера)** — моноклональные антитела к рецепторам CD20 на поверхности В-лимфоцитов.

- Доза: 375 мг/м<sup>2</sup> на введение по схеме: 0, 1, 2,3 неделя.

Использование в детской практике: при тяжелых системных вариантах ЮРА, рефрактерных к стандартной терапии.

**Тоцилизумаб (Актемра)** - первое гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее человеческие рецепторы интерлейкина-6 (ИЛ-6)



# Комбинированная иммуносупрессивная терапия ЮРА

**Показания:** тяжелые системные варианты ЮРА, рефрактерные к монотерапии цитостатическими препаратами.

## Варианты комбинированной терапии:

1. Комбинированная пульс-терапия высокими дозами метотрексата и метилпреднизолона
2. Комбинированная терапия метотрексат + циклоспорин.
3. Комбинированная терапия лефлуномид + метотрексатом.

# Диспансерное наблюдение

- Физикальное обследование проводят 1 раз в месяц.
- При лечении иммунодепрессантами 1 раз в 2 недели проводят клинический и биохимический анализы крови (белок и фракции, мочеви́на, креатинин, билирубин. АЛТ, АСТ, ЩФ, кальций, калий, натрий).
- Анализ иммунологических показателей проводят 1 раз в 3 мес (IgG, IgM, IgA, СРБ, РФ, АНФ).
- ЭКГ 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенография грудной клетки, пораженных суставов проводят 1 раз в 6 мес, при обострении — по показаниям.
- Больным, получающим НПВС и ГК — 1 раз в 6 мес проводят ФГДС с биопсией слизистой (*H.pylori* и морфологическое исследование).
- Консультация окулиста и осмотр щелевой лампой 1 раз в 3 месяцев.