

ювенильный артрит (ЮА), тофусозный идиопатический артрит (ЮИА), ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) —

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



Эпидемиология

- На территории Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детского населения, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс.
- Чаще болеют девочки.
- Смертность — в пределах 0,5–1 %.

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 DR₁ DR₄, DRW₄, DW₄, DW₁₄.

□ **Инфекционные агенты**

- вирус Эпштейн-Барра, ретровирусы, вирусы краснухи, герпеса, парвовирус В₁₉, цитомегаловирус, микоплазма и др.
- Микобактерии туберкулеза

Патогенез ЮА



Патогенез ЮА



Классификация ювенильного артрита (А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.А. Исаева, 1981)

<p>Клинико-анатомическая характеристика ЮРА</p>	<p>1. Суставная форма (с поражением или без поражения глаз):</p> <ul style="list-style-type: none">- полиартрит (поражены ≥ 5 суставов)- олигоартрит (поражены 2-4 сустава)- моноартрит <p>2. Суставно-висцеральная (системная) форма</p> <ul style="list-style-type: none">- синдром Стилла- с ограниченными висцеритами
<p>Иммунологическая характеристика ЮРА</p>	<p>1. РФ + 2. РФ —</p>

**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

Дагностика

Анамнез жизни

Факторы внутриутробного инфицирования:

- наличия урогенитальных инфекций до и во время беременности у матери (хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, вируса Эпштейна-Барр и др.).
- данные о течение предыдущих беременностей. (внутриутробная гибель плода, хроническое невынашивание беременности, преждевременные роды, первичное или вторичное бесплодие)
- данные о течении настоящей беременности (вредности, с которыми мать имела дело во время беременности, гестозы первой и второй половины, угрозы прерывания на ранних и поздних сроках, анемия беременных, перенесенные заболевания во время беременности).
- данные о течение родов (своевременность родов, длительность безводного промежутка, длительность первого и второго периодов родов, характер околоплодных вод, своевременность отделения плаценты и ее качество).

□ **Наличие клинические проявления инфекций:**

- *конъюнктивит*
- *омфалит*
- *баланит, баланопостит*
- *лейкоцитурия, дизурические явления, цистит (у девочек)*
- *частые отиты*
- *бронхиты, пневмонии, частые острые респираторные инфекции (ОРИ)*
- *герпетические высыпания на лице*

□ **Наличие аллергических реакций, реакций на профилактические прививки**

Наследственный анамнез

- ревматические болезни (ревматоидным артритом, острой ревматической лихорадкой, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, склеродермией и др.),
- болезни, ассоциированными с HLA B27 (болезнь Рейтера, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, язвенный колит, псориатическая артропатия)
- псориаз
- увеит

Анамнез заболевания

Выделение провоцирующих факторов:

- *травма*
- *ОРИ*
- *бактериальная инфекция (урогенитальная, кишечная инфекция, конъюнктивит, бронхолегочная инфекция, отит)*
- *прививка*
- *инсоляция*
- *психологическая травма*

Клинико-лабораторная характеристика степеней активности ЮА

Активность	Клинико-лабораторная характеристика
<p>Низкая (I степень) DAS < 2,4</p>	<p>Артралгии припухлость/болезненность < 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 > 3,7</p>	<p>Артрит > 10 суставов. Быстрое нарушение функции суставов РФ — умеренные титры СОЭ > 40 мм/час и СРБ +++ РФ — высокий титр Внесуставные проявления</p>

Физикальный осмотр

- оценка общего состояния, физического развития
- осмотр, пальпация всех групп суставов, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли
- проверить объем пассивных и активных движений в суставах
- оценить походку
- оценить наличие лихорадки
- осмотр кожных покровов (высыпания, ревматоидные узелки)
- оценить степень поражения мышц
- осмотр других систем (пневмонит, облитерирующий бронхолит, острая сердечная недостаточность, поражение аортального клапана, увеличение л/у, гепатолиенальный синдром, амилоидоз почек)

Экссудативные изменения и функциональные возможности коленных суставов



Функциональная активность лучезапястных суставов



Припухлость и функциональные возможности

суставов кисти





Ревматоидный артрит
(последняя
стадия)



Деформация
большого
пальца

Отклонение
фаланг в локтевую
сторону

S-образная деформация



Больная С., 14л.



Ревматоидные узелки

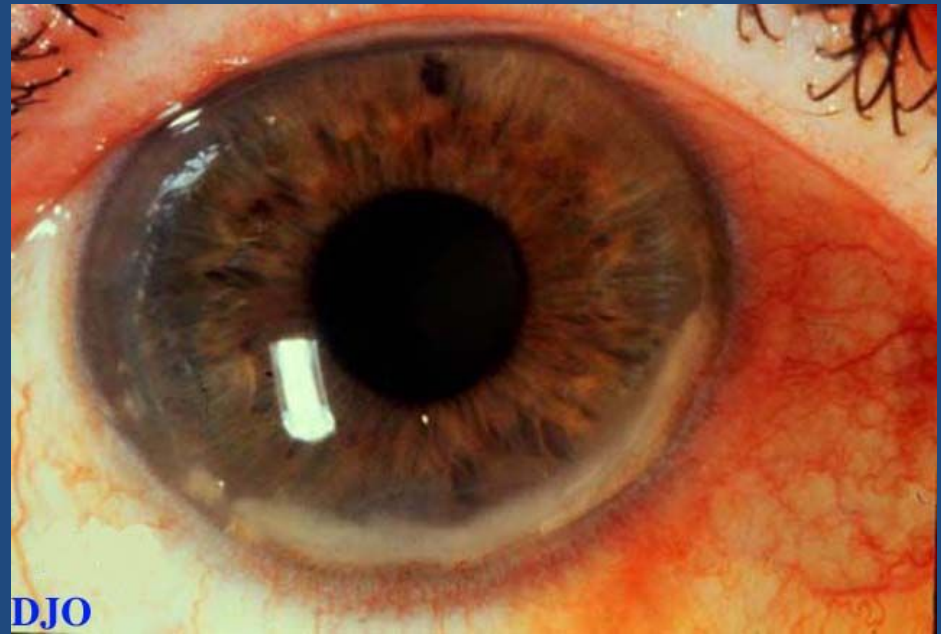


Поражение глаз при ЮА

- Склерит (дилатация поверхностных и глубоких сосудов склеры, отек конъюнктивы)

По локализации увеит может быть:

- передним (ирит, передний циклит, иридоциклит) — воспаление радужной оболочки и (или) цилиарного тела;
- периферическим с вовлечением цилиарного тела, периферических отделов собственно сосудистой оболочки;
- задним (хориоидит, хориоретинит) — воспаление собственно сосудистой оболочки.
- панувеит.



Лабораторная диагностика ЮА

- **Общий анализ крови**
- **Коагулограмма** (признаки гиперкоагуляции)
- **Биохимия крови:** общий белок, альбумин, общий билирубин (прямая, непрямая фракции), креатинин, мочевины, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, электролиты, триглицериды, ферритин.
- **Иммунологический и иммуногенетический анализы:** концентрация Ig G, A, M, СРБ, РФ, общего компонента, АСЛ-О, АНФ, антител к двуспиральной ДНК, антител к циклическому цитруллиннированному пептиду (АЦЦП), антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), SLC70 и HLA-B27
- **Общий анализ мочи, определение суточной экскреции белка**

- **Молекулярно-генетическое исследование** для диф.диагностики с моногенными аутовоспалительными синдромами.
- **Прокальцитонин** при фебрильной лихорадке: для диф. диагностики с сепсисом
- **Кожная проба с туберкулином** (реакция Манту, Диаскинтест): проводится для исключения туберкулеза
- **Определение антител** к возбудителям кишечных, микоплазменных и хламидийных инфекций, токсоплазмозу, боррелиозу.
- **Исследование кала на кальпротектин**: проводится пациентам с клиническими признаками воспалительных заболеваний

Инструментальная диагностики

- УЗИ брюшной области, забрюшинного пространства, л/у
- ЭхоКГ
- ЭКГ
- Исследование функции внешнего дыхания (при поражении легких)
- УЗИ суставов
- Рентгенография пораженных суставов
- КТ, МРТ суставов (по показаниям)
- ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и определением Н.р.
- КТ органов грудной полости
- Консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза

Диагностические критерии ЮА (Восточно-Европейские, 1979)

Клинические признаки	<ol style="list-style-type: none">1. Артрит продолжительностью > 3 месяцев2. Артрит второго сустава, развившийся через 3 месяцев или позже3. Симметричное поражение мелких суставов4. Контрактура5. Теносиновит или бурсит6. Мышечная атрофия7. Утренняя скованность8. Ревматоидное поражение глаз9. Ревматоидные узелки10. Выпот в полости сустава
Рентгенологические признаки:	<ol style="list-style-type: none">11. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза12. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз сустава13. Нарушение роста костей14. Поражение шейного отдела позвоночника
Лабораторные признаки:	<ol style="list-style-type: none">15. РФ+16. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки

Осложнения ЮРА

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

Синдром активации макрофагов (MAS)

- Гектическая лихорадка
- Полиорганная недостаточность
- Геморрагический синдром
- Нарушение сознания
- Лимфоаденопатия
- Гепатоспленомегалия
- Тромбоцитопения, лейкопения, снижение СОЭ
- Повышение фибриногена, снижение уровня факторов II, VII, X.
- В миелограмме – макрофаги, фагоцитирующие гемопоэтические клетки.

Рентгенография коленных суставов при РА



Поражение шейного отдела позвоночника при ЮРА

Отмечаются сращение дуг позвонков между C5—C6, сужение и эрозии других дуг позвонков, в результате чего возникла патологическая кривизна.

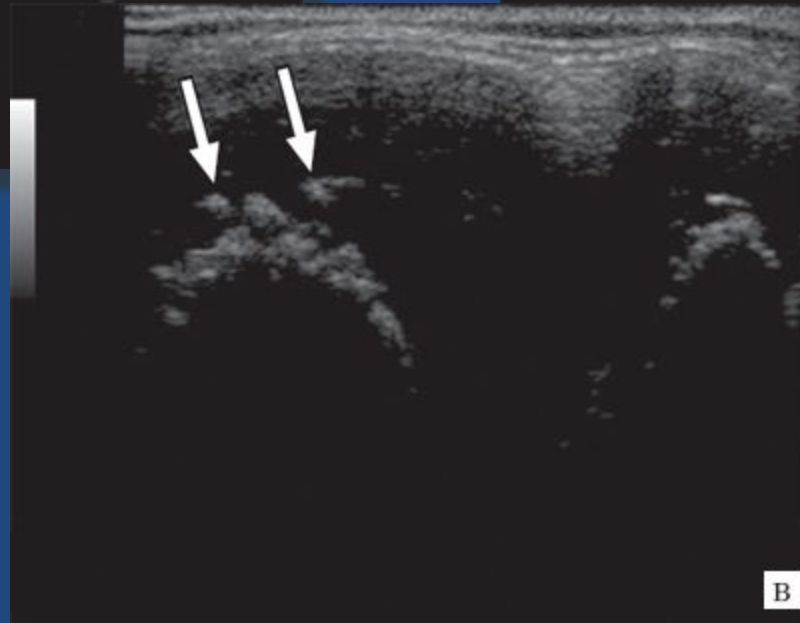
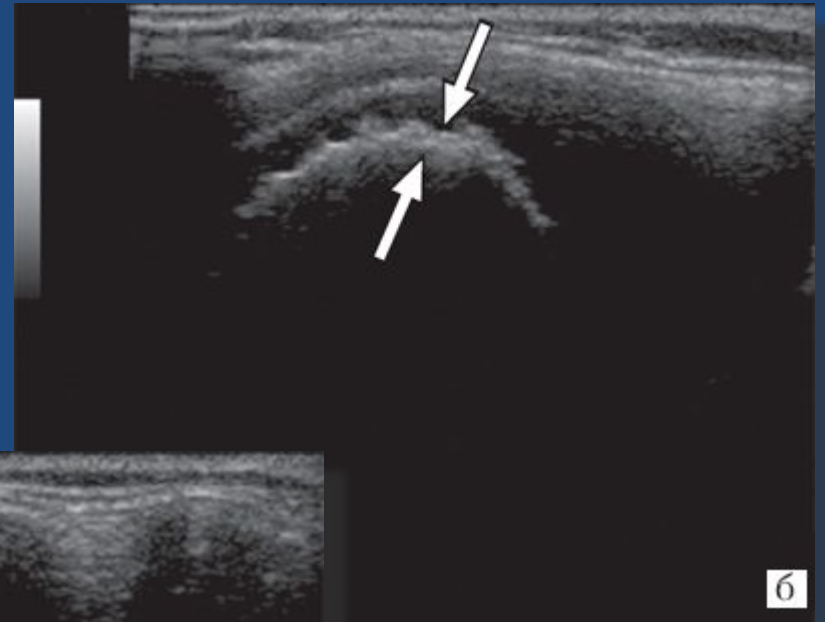
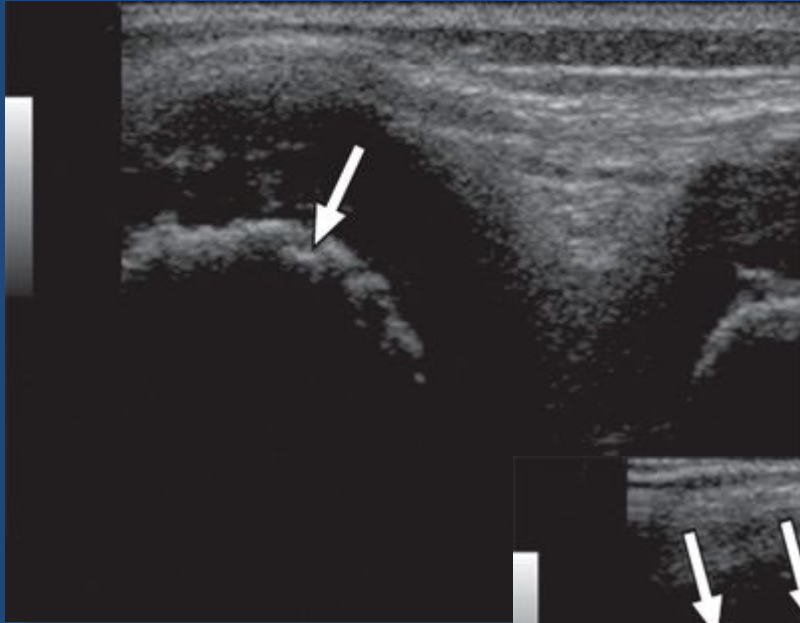


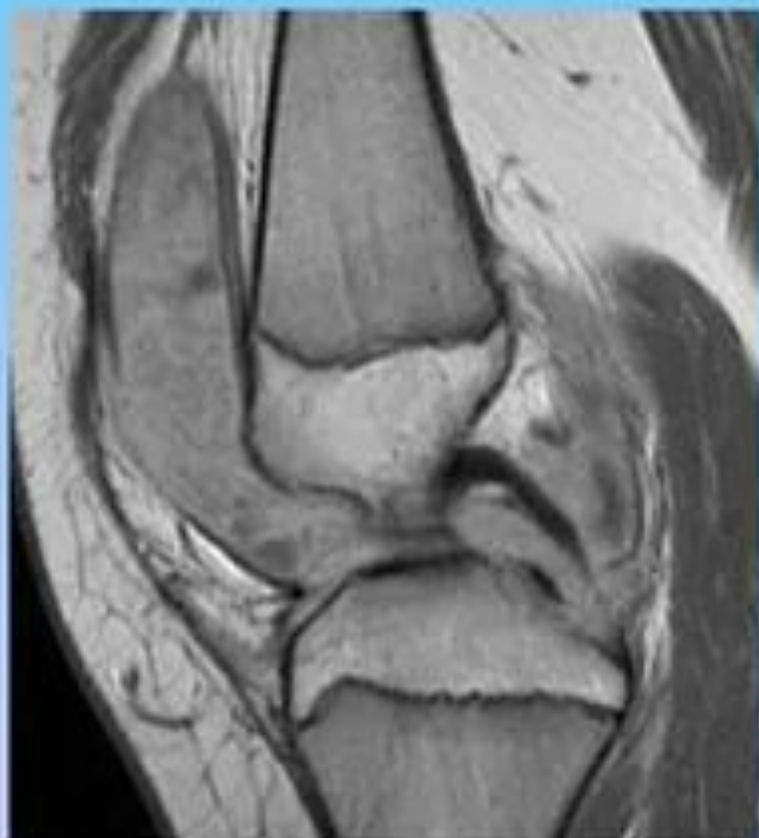
Эхограммы коленного сустава при ювенильном ревматоидном артрите II-III стадии.

а - кортикальный слой с формированием "псевдоэрозий";

б - "псевдоутолщение" кортикального слоя;

в - хрящевая ткань в виде "древовидных разрастаний".





**Паннус у больной ЮРА.
(МРТ исследование)**



**Деструктивные изменения
в тазобедренном ставе
у больной ЮРА (КТ)**

Лечение ЮА

Цели терапии ЮРА

- Подавление воспалительной и иммунологической активности процесса
- Купирование системных проявлений и суставного синдрома
- Достижение ремиссии
- Предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов
- Сохранение функциональной способности суставов
- 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)

- Синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) цитотоксического действия: метотрексат, циклоспорин А, сульфасалазин, лефлуномид.
- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) : инфликсимаб, ритуксимаб.

НПВП

Назначаются всем пациентам на этапе обследования при наличии болевого синдрома:

- *диклофенак натрия (с 6 лет) 2–3 мг/кг/сутки,*
- *нимесулид (с 12 лет) 3–5 мг/кг/сутки*
- *мелоксикам (с 15 лет) 7,5–15 мг/сутки.*

Не рекомендуется проведение монотерапии НПВП более 2 мес. у всех пациентов.

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)

Не чаще 1 раза в 4 мес.

Пульс-терапия ГКС

Показания:

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

Глюкокортикостероиды (ГКС) *per os*

Показания:

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

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

Иммунодепрессанты

Метотрексат – 10-15 мг/м²/неделю
(0,3-0,5 мг/кг) п/к, в/м

- 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 ЮА.
- Индуцирует развитие ремиссии увеита.
- Стимулирует репарацию головок бедренных костей при их асептическом некрозе.

Доза: 3,5 – 5 мг/кг/сут в 2 приема

Лефлуноמיד (Арава)

Механизм действия лефлуномида

- действует как иммуномодулятор
- Ингибирует активацию NF-κB (медиатора провоспалительных генов).
- Блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии.
- Снижает продукцию свободных радикалов.
- Влияние на ЦОГ
- Доза: 0,6 мг/кг/сутки

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 лефлуномид + метотрексатом.

Показания к назначению генноинженерных биологических препаратов

- Неэффективность метотрексата, лефлуномида и комбинированной цитостатической терапии, которые должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 -х месяцев.
- Отсутствие тубинфицирования.
- Отсутствие значимых хронических инфекций.

Биологические агенты

1. Ингибиторы ФНО- α

- **Адалимумаб (рекомбинантное человеческое Ат)** - детям с 4 до 12 лет – в дозе 24 мг/м² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг, с 13 лет- 40 мг 1 раз в 2 нед,
- **Инфликсимаб (рекомбинантное химерное Ат)** – доза 3-10 мг/кг по схеме 0-2-6 недель, затем каждые 8 недель.
- **Этанерцепт (растворимый рецептор)**- доза 0,4 мг/кг/введение п/к 2 раза в нед :

2. Ингибиторы ИЛ-6 (рекомендуется при неэффективности ингибиторов ФНО- α)

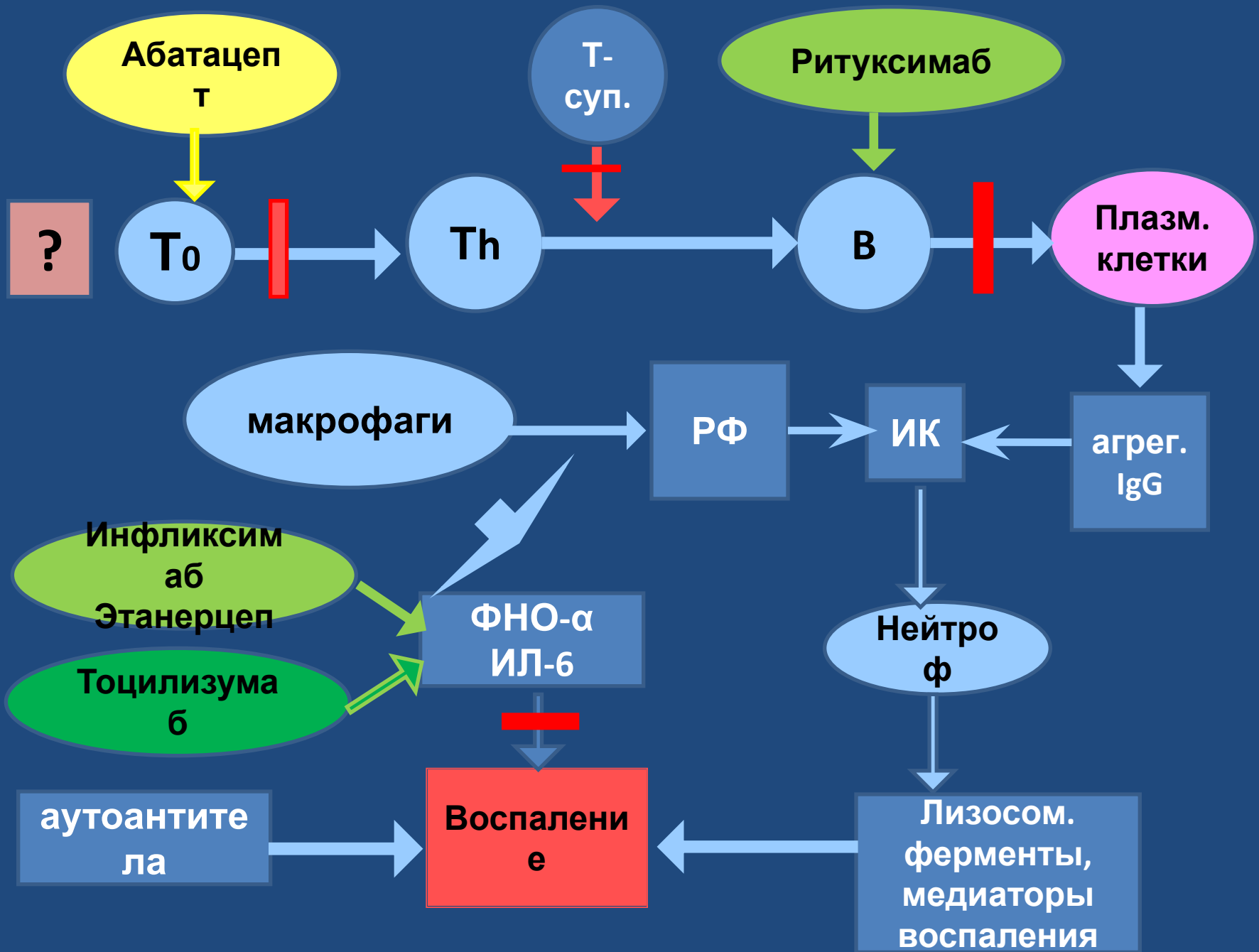
- **Тоцилизумаб (рекомбинантное человеческое Ат)** - доза 8-12 мг/кг в/в 1 раз в 2-4 нед.

3. Ингибиторы активации Т-лимфоцитов

- **Абатацепт (блокатор CD80 и CD86)** - 10 мг/кг в/в 1 раз в неделю

4. Ингибиторы CD20 (В-лимфоцитов)

- **Ритуксимаб (рекомбинантное химерное Ат)** – 375 мг/м² 1 раз в неделю (4 недели)



Реабилитация

- Массаж
- ЛФК
- Механотерапия
- Ортопедическое лечение и коррекция
- Санаторно-курортное лечение

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, мочевины, 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.