

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

И.Д. Чижевская М.М. Костеневич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ**

Минск, БелМАПО
2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

И.Д. Чижевская М.М. Костеневич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.72–07–08-053.2 (075.9)

ББК 54.18 я73

Ч 59

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 4 от 28.05.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 09 июля 2020 года (протокол № 5)

Авторы:

Чижевская И.Д., заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Костеневич М.М. – старший преподаватель кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Рецензенты:

Мартусевич Н.А., профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент, Главный внештатный ревматолог МЗ РБ

1-я кафедра детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Ч 59 Чижевская, И.Д.

Диагностика и лечение заболеваний суставов у детей : учебн.-метод. пособие / И.Д. Чижевская, М.М. Костеневич. – Минск : БелМАПО, 2020. – 91 с.

ISBN 978-985-584-480-9

Учебно-методическое пособие посвящено актуальной проблеме педиатрии – заболеваниям суставов у детей. Даны современные представления об этиологии, наследственной предрасположенности, иммунопатогенезе ювенильного идиопатического артрита – одного из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Большой раздел посвящен клиническим проявлениям и диагностике ювенильного идиопатического артрита у детей, приведен широкий дифференциальный диагноз заболеваний суставов, представлены современные принципы лечения, диспансеризация и реабилитация этой категории пациентов.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальностям «Педиатрия», «Ревматология», а также повышения квалификации врачей-педиатров, врачей-ревматологов, врачей смежных педиатрических специальностей.

УДК 616.72–07–08-053.2 (075.9)

ББК 54.18я73

ISBN 978-985-584-480-9

© Чижевская И.Д., Костеневич М.М., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	13
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	16
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	21
ФОРМЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	27
ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА	35
КРИТЕРИИ НЕАКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ЮИА	40
ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ	52
ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	72
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ОПРОСНЫЙ ЛИСТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА (СНАQ)	76
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Схемы лечения пациентов с ЮИА	79
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 Объем и сроки обследования пациента с ЮИА при диспансерном наблюдении	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ВВЕДЕНИЕ

По данным Европейской ассоциации ревматологов по частоте и распространенности заболевания суставов занимают около 1% в популяции. По распространенности первое место среди всех воспалительных заболеваний суставов у детей занимает ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), который имеет четкую тенденцию к ранней инвалидизации, особенно при системных формах заболевания, которые сопровождаются вовлечением в воспалительный процесс жизненно важных органов (сердце, почки, печень). Около 30 % детей с ЮИА имеют ревматоидное поражение глаз в виде увеитов, иридоциклитов, нередко приводящих к стойкой утрате зрения. Диагностика ЮИА наиболее сложна, когда суставной синдром отсутствует или слабо выражен, а в клинической картине доминирует гектическая лихорадка, сыпи, поражения внутренних органов. Вследствие того, что этот симптомокомплекс характерен не только для ревматических, но и для других неревматических заболеваний, диагноз системной формы ЮИА ставится методом исключения онкогематологических, инфекционных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса и многих других

У ЮИА есть достаточно специфические особенности, отличающие это заболевание от ревматоидного артрита (РА) у взрослых. Основная причина кроется в том, что суставной синдром в детском возрасте на ранних этапах его развития при многих ревматических заболеваниях имеет общие клинко-иммунологические характеристики, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. Этому способствуют физиологические особенности растущего детского организма в целом и иммунной системы в частности, которая в периоде детства проходит целый ряд этапов своего развития и формирования.

Многолетний опыт изучения ЮИА позволяет считать, что это гетерогенная группа заболеваний, при которых независимо от этиологии и патогенетических механизмов в той или иной степени всегда присутствует поражение структур суставного аппарата как органа-мишени.

Неоднозначность подходов к диагностике, оценке варианта заболевания и его прогноза приводят к неадекватной оценке состояния ребенка, неправильной тактике лечения, и как следствие, не приостанавливают процесс инвалидизации пациента. Врачи нередко задерживают терапию, что объясняется некоторой осторожностью перед объемом средств, состоящих из гормональных и иммуносупрессивных

препаратов для терапии некоторых вариантов ЮИА. К сожалению, лечение ЮИА одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития заболевания, на динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции.

Научные достижения последних лет в вопросах клинической ревматологии и иммунологии привели к разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения ревматических заболеваний у детей. Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии ревматических заболеваний. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические лекарственные средства». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс. В связи с большим количеством «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы, многие проходят клинические испытания.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Ювенильный идиопатический артрит характеризуется большим числом симптомов, что объясняется иммунным воспалением суставов, реакцией ретикулогистиоцитарной системы, вовлечением в патологический процесс многих внутренних органов. Диагностика ЮИА может быть значительно затруднена, что обусловлено схожестью его основных клинических проявлений с симптоматикой ряда заболеваний, протекающих с суставным синдромом, общими и висцеральными нарушениями. В этой связи давно ведётся работа по выделению наиболее типичных проявлений ЮИА – диагностических критериев заболевания, которые могли бы помочь врачу в установлении нозологической сущности выявленных признаков.

В течение длительного времени для обозначения указанной патологии использовался разнообразный спектр терминов: болезнь Стилла, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), инфекционный неспецифический артрит, ювенильный хронический артрит (ЮХА), деформирующий артрит. Термин ЮХА до последнего времени широко использовался в Европейских странах, а термин ЮРА – в странах Северной Америки и на постсоветском пространстве. Разная терминология

определялась двумя главными классификационными критериями – диагностическими критериями ЮРА Американской ревматологической ассоциации (ARA, в настоящее время Американский колледж ревматологов ACR) и диагностическими критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR), принятыми в Осло в 1977 году.

В 1994 г. постоянным комитетом педиатрической ревматологии при ВОЗ было предложено устранить все прежние термины и называть все хронические воспалительные заболевания суставов у детей ювенильным идиопатическим артритом. ЮИА представляют собой совокупность болезней, которые имеют различное начало, течение и исход, а также различную этиологию. Такая терминология необходима для кооперации научных исследований и для лучшего лечения ЮИА.

Самая последняя классификация, предложенная в 1995 году консенсусом на основе экспертных мнений детских ревматологов, представляющих каждую из лиг Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR), состоит из 6 различных взаимоисключающих категорий, определенных в клинических и лабораторных показателях: системный артрит, олигоартрит (персистирующий или распространяющийся), полиартрит РФ-позитивный, полиартрит РФ-негативный, энтезит-связанный артрит, псориатический артрит (ПсА) и седьмая категория, недифференцированный артрит.

Ювенильный идиопатический артрит определяется как артрит неустановленной этиологии, возникший до 16-летнего возраста, присутствующий в течение 6 недель при исключении других заболеваний. По сути, это диагноз исключения, который охватывает все формы хронического артрита неизвестного происхождения у детей.

Системный артрит определяется при наличии артрита, сопровождающегося или с предшествующей лихорадкой в течение 2 недель в сочетании с двумя или более из нижеперечисленных признаков:

- преходящие, летучие эритематозные высыпания;
- серозит;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и (или) спленомегалия.

Полиартрит серонегативный определяется при поражении пяти и более суставов в течение первых шести месяцев заболевания, РФ – отрицательный.

Полиартрит серопозитивный определяется при поражении пяти и более суставов в течение первых шести месяцев заболевания при наличии положительного РФ в двух тестах на протяжении 3 месяцев.

Олигоартрит определяется при наличии артрита 1-4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания:

- персистирующий артрит – с поражением 1-4 суставов в течение всей болезни;

- распространяющийся олигоартрит – с поражением пяти и более суставов после 6 месяцев от начала заболевания.

Энтезит-связанный артрит определяется при наличии артрита (чаще олигоартрита) и энтезита или артрита и энтезита в сочетании с двумя из следующих признаков:

- чувствительность в области крестцово-подвздошных сочленений и (или) боль в спине;

- наличие HLA-B27;

- семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA-B27 ассоциированных заболеваний у родственников I-II степени родства;

- передний увеит, сопровождающийся болью, покраснением глаз, светобоязнью;

- начало заболевания у мальчиков старше 8 лет.

Такой вариант ювенильного артрита может быть ранней стадией ювенильного спондилоартрита, для выявления которого требуется рентгенологическое подтверждение поражения крестцово-подвздошных сочленений или данные МРТ, позволяющие выявить сакроилеит в более ранние сроки.

Псориатический артрит определяется при наличии артрита и кожного псориаза или при наличии артрита и двух из перечисленных симптомов:

- дактилит;

- изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);

- семейный псориаз, подтвержденный дерматологом у родственников I степени родства.

Недифференцированный артрит определяется при наличии артрита в течение 6 недель и более, который не соответствует ни одной из предыдущих категорий классификации или отвечает критериям более чем одной категории.

Во втором издании рабочей классификации ювенильных артритов в 2001г. (Эдмонтон) были добавлены критерии исключения:

1. Псориаз или наличие псориаза у родственников I степени родства.

2. Артрит у HLA-B27 позитивных мальчиков при дебюте заболевания с 6 лет.

3. Анкилозирующий спондилоартрит, артрит с энтезитами, сакроилеит при хронических заболеваниях кишечника, синдром Рейтера, острый передний увеит или наличие одного из этих заболеваний у родственников I степени родства.

4. Обнаружение IgM-ревматоидного фактора, как минимум двукратное в течение 3 месяцев.

5. Наличие системного артрита у пациента.

Для каждого варианта ювенильного артрита разработаны критерии исключения:

- для системного варианта критериями исключения являются 1, 2, 3, 4.
- для олигоартикулярного варианта – 1, 2, 3, 4, 5.
- для серопозитивного полиартикулярного варианта – 1, 2, 3, 5.
- для серонегативного полиартикулярного варианта – 1, 2, 3, 4, 5.
- для псориатического артрита – 2, 3, 4, 5.
- для энтезитного артрита – 1, 4, 5.

Достоинством предложенной классификации является возможность объединения ревматологов всего мира и использования единых терминов в специальной медицинской литературе. Однако данная классификация существенно отличается от международной статистической классификации болезней (МКБ-Х), которая выделяет отдельные нозологические формы – ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный спондилоартрит и другие заболевания.

Независимо от используемой в каждом конкретном случае классификации необходимо помнить, что ювенильный артрит – это гетерогенное заболевание, которое нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии.

За последние 20 лет накоплено все больше свидетельств того, что некоторые из этих категорий выглядят довольно однородными и присутствуют как у детей, так и у взрослых, другие являются неоднородными и требуют уточнения.

Системный ЮИА характеризуется аутовоспалительным фенотипом с его эквивалентом у взрослого человека, называемым «болезнь Стилла». РФ-позитивный полиартрит представляет собой детский эквивалент РФ-позитивного взрослого ревматоидного артрита, а энтезит-связанный артрит является формой недифференцированного спондилоартрита взрослых.

С другой стороны, было показано, что две категории: РФ-отрицательный полиартрит и ПсА являются гетерогенными. Они обе включают подгруппу пациентов, для которых характерны раннее начало и положительная реакция на антинуклеарные антитела (ANA), более

гомогенная структура, наблюдаемая только в детстве, представляющая большинство пациентов с олигоартикулярным ЮИА в западном мире. Таким образом, представляется, что количество пораженных суставов и наличие псориаза могут не представлять надежных критериев для классификации ЮИА.

В связи с вышеизложенным Международной организацией исследований детской ревматологии (PRINTO) был организован исследовательский проект, целями которого явились:

- предложить пересмотр существующих критериев классификации ЮИА ILAR с использованием научно обоснованного подхода с использованием клинических и рутинных лабораторных мер, доступных во всем мире;

- отличить те формы хронического артрита, которые обычно наблюдаются у детей, от тех, которые представляют детскую аналогию заболеваний, наблюдаемых у взрослых.

По определению PRINTO ЮИА включает в себя группу воспалительных расстройств, которая начинается до 18-го дня рождения и длится не менее 6 недель (должна соответствовать одному из критериев А-Е, приведенных далее); другие известные условия исключены.

Хотя термин ЮИА может породить вводящую в заблуждение концепцию о том, что он представляет собой отдельное заболевание, было решено сохранить общий термин, чтобы соответствовать литературе и терминологии, принятым регулирующими органами (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США – FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам – ЕМА)

ЮИА всегда предшествует прилагательное, которое характеризует ссылку на отдельное расстройство (например, системный ЮИА). Термин «группа» используется, чтобы лучше подчеркнуть концепцию, что ЮИА – это не отдельное заболевание, а группа различных расстройств. Термин расстройство (вместо категорий ILAR) был внедрен для того, чтобы еще больше подчеркнуть концепцию, согласно которой ЮИА не является единственным заболеванием.

Наличие артрита больше не учитывается, поскольку, подобно критериям болезни Стилла взрослых, пациенты без артрита были включены в определение системного ЮИА. Таким образом, наличие артрита продолжительностью ≥ 6 недель в настоящее время упоминается в соответствующих критериях.

Кроме того, начало болезни было изменено до достижения возраста 18 лет, чтобы различать детей / взрослых, как это принято во многих странах.

А. Системный ЮИА – определение: лихорадка неизвестного происхождения (исключая инфекционные, неопластические, аутоиммунные или моногенные аутовоспалительные заболевания), которая зарегистрирована как ежедневная (частичная; лихорадка, которая повышается до $\geq 39^{\circ}\text{C}$ один раз в день и возвращается к $\leq 37^{\circ}\text{C}$ между пиками лихорадки) в течение минимум 3 дней подряд и повторяется в течение как минимум 2 недель и сопровождается 2 большими критериями ИЛИ 1 большим критерием и 2 малыми критериями.

Большими критериями являются (1) мимолетная (нефиксированная) эритематозная сыпь; и (2) артрит.

Малые критерии: (1) генерализованное увеличение лимфатических узлов и / или гепатомегалия и / или спленомегалия; (2) серозит; (3) артралгия, длящаяся 2 недели или дольше (при отсутствии артрита); и (4) лейкоцитоз ($\geq 15000 / \text{мм}^3$) с нейтрофилией.

Системный ЮИА считается эквивалентным болезни Стилла взрослых, поэтому была выбрана модифицированная версия критериев Yamaguchi.

Предлагаемые критерии основаны главным образом на наличии лихорадки (daily spikes) в соответствии с определением ILAR. Термин повторяющаяся лихорадка был введен, чтобы подчеркнуть, что в течение 2-недельного периода лихорадка может присутствовать в течение нескольких дней (по крайней мере, 3) и отсутствовать в другие дни.

Помимо лихорадки, необходимо наличие хотя бы одного основного критерия, в то время как артрит больше не требуется, потому что, как и у взрослых, хорошо известно, что есть пациенты, у которых может отсутствовать артрит, но которые имеют те же системные признаки, что и при классическом системном ЮИА.

Точно так же продолжительность артрита не указана, потому что весьма вероятно, что в современной практике ребенок с системным ЮИА и артритом будет проходить лечение до истечения 6 недель артрита.

В. РФ-положительный ЮИА – это артрит в течение ≥ 6 недель и ассоциация с 2 положительными тестами на РФ с интервалом не менее 3 месяцев или не менее 1 положительным тестом на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

РФ-положительный ЮИА считался эквивалентом РФ-положительного РА взрослых. Поскольку количество пораженных суставов больше не является критерием классификации, вместо полиартрита был использован артрит. Продолжительность артрита в течение ≥ 6 недель указывается в критериях дифференциации хронического заболевания в отличие от артрита

другого происхождения, такого как реактивный артрит, который обычно является самоограничивающимся.

Наряду с наличием артрита, связь с по крайней мере 2 положительными тестами на РФ (чтобы избежать ложных результатов) была сохранена. Кроме того, позитивность к антителам к ЦЦП в настоящее время считается действительной альтернативой.

С. ЮИА, связанные с энтезитом / спондилитом

Периферический артрит и энтезит, или Артрит или энтезит, плюс наличие ≥ 3 месяцев воспалительных болей в спине и сакроилеита при визуализации, или Артрит или энтезит плюс 2 из следующих критериев: (1) болезненность крестцово-подвздошного сустава; (2) воспалительные боли в спине; (3) присутствие антигена HLA-B27; (4) острый (симптоматический) передний увеит; и (5) история спондиллоартрита у родственника первой степени родства.

Если присутствует периферический артрит, он должен сохраняться в течение не менее 6 недель.

Комментарий: связанный с энтезитом ЮИА считался недифференцированным спондиллоартритом. Все различные формы спондиллоартрита у взрослых могут быть обнаружены у детей, причем основным отличием является более высокая доля недифференцированных форм у детей.

Нынешнее определение было частично гармонизировано со взрослым, и был введен критерий визуализации для рентгенограмм или магнитно-резонансной томографии. Было принято определение воспалительных болей в спине ASAS (Sieper и др.).

Поскольку термин энтезит-связанный артрит можно было ошибочно предположить за существование формы спондиллоартрита, специфичной для детского возраста, первоначально было предложено назвать это состояние ювенильным спондиллоартритом, а затем оно было заменено на ЮИА, связанный с энтезитом / спондилитом.

D. ANA-положительный ЮИА с ранним началом – артрит в течение ≥ 6 недель и Раннее начало (≤ 6 лет) и Наличие 2-х положительных анализов ANA с титром $\geq 1/160$ (методом иммунофлуоресценции) с интервалом не менее 3 месяцев.

Исключение составляют системные ЮИА, РФ-позитивные артриты и ЮИА, связанные с энтезитом / спондилитом.

Этот критерий представляет собой новую форму, и его определение основано на предыдущих исследованиях, где была проведена идентификация гомогенной формы артрита, характеризующейся ранним началом, преобладанием девочек, высокой частотой хронического иридоциклита,

позитивностью ANA и последовательной ассоциацией HLA. Эта форма существует только у детей и не имеет аналогов у взрослых пациентов. В западных странах это наиболее частая форма ЮИА, которая представляет собой подавляющее большинство пациентов, ранее отнесенных к категории олигоартикулярных.

Эта категория ранее была включена в категорию РФ-отрицательного полиартрита (если > 4 сустава были вовлечены в первые 6 месяцев заболевания) или в категорию ПсА (если присутствовали псориаз или такие же псориатические признаки).

Поскольку время от времени ANA может быть положительным в здоровых популяциях и при других условиях, только для этой конкретной категории было введено следующее, чтобы исключить ложную положительность ANA при других расстройствах ЮИА: (а) ограничение титра $\geq 1/160$ при иммунофлюоресценции в клетках HEp-2 * 2 раза, по крайней мере, с интервалом в 3 месяца (хорошо себя зарекомендовала в предыдущих исследованиях); и (б) критерии исключения.

Е. Другие ЮИА

Артрит ≥ 6 недель, который не соответствует критериям для расстройств от А до D.

Хотя был достигнут консенсус в отношении того, что расстройства от А до D представляют собой определенные объекты, не удалось достичь консенсуса по критериям, которые идентифицируют другие хорошо охарактеризованные заболевания. Поэтому было решено временно объединить все другие формы ЮИА и отложить потенциальную идентификацию других объектов до тех пор, пока после анализа данных предполагаемой валидации не будет проведен анализ пациентов, относящихся к категории «другие ЮИА», чтобы увидеть, может ли кластеризация некоторых из них идентифицировать однородные объекты.

В частности, не было достигнуто консенсуса по ювенильному ПсА, определение которого было отложено до конца предполагаемого сбора данных, чтобы определить правильный дескриптор этого расстройства ЮИА.

Г. Неклассифицируемый ЮИА

Артрит ≥ 6 недель

Подходит > 1 расстройство А – D.

Это предварительная остаточная категория в случае, когда во время проспективного обследования некоторые пациенты соответствуют более чем 1 расстройству, описанному выше (расстройства А-D).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Какой-то единый или основной этиологический фактор ЮИА не установлен, поэтому существует общее мнение о том, что ЮИА – это полиэтиологичное, т.е. гетерогенное по своему генезу полигенно-наследуемое заболевание. Выделяют факторы, предрасполагающие к развитию ЮИА, и факторы, способствующие реализации ЮИА (при наличии предрасполагающих). Доказано, что все предрасполагающие к развитию ЮИА факторы обладают тропизмом к тканям суставов, способны длительно в них персистировать, вызывая иммунное воспаление. С этих позиций обсуждается целый ряд вирусов, относящихся к группе «персистирующих» в организме. Это в основном ДНК- и РНК- содержащие вирусы (онкорнавирусы, ретровирусы, парвовирусы и др.), способные замещать геномные участки на хромосомах, длительное время «бездействовать», и только в случае их инициации какими-либо провоцирующими факторами осуществлять мутагенные функции. «Инициаторами» их действия могут быть частые заболевания, которые ослабляют иммунные механизмы, переохлаждение, инсоляция, прививки, травмы, хронические психоэмоциональные стрессы, неблагоприятные экологические факторы (радиационное воздействие, накопление ряда тяжелых металлов и др.). При этом инфекция рассматривается не как непосредственная причина развития артрита, а как пусковой (триггерный) фактор.

Установлена роль цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) в генезе ЮИА. Эти вирусы обладают выраженным мутагенным эффектом, высокой тропностью к иммунокомпетентным субстанциям. Интенсивно продолжающееся изучение эффектов этих вирусов доказывает их причастность к развитию многих иммунологических перестроек в организме, что при «индивидуальных особенностях», в том числе и при наличии маркеров в системе HLA, создает условия для развития ревматических, онкологических и гематологических заболеваний.

У значительной части пациентов выявлена связь начала заболевания с перенесенной острой респираторной инфекцией. У некоторых детей, чаще у девочек, началу заболевания предшествовало проведение профилактической прививки против кори, краснухи, паротита. По данным различных источников, вакцинация предшествует началу заболевания в 8-12% случаев. Следует отметить, что в большинстве таких случаев имело место нарушение в правилах проведения вакцинации (на фоне острой респираторной инфекции, травмы, стресса).

Роль энтероколитической и урогенитальной инфекции (сальмонеллез, шигеллез, иерсениоз, хламидия, микоплазма и другие), а также гемолитического стрептококка в развитии ЮИА не признается большинством ревматологов и редко изучается. Однако имеются данные, что у детей с ЮИА отмечается повышение титра антител к бактериальным пептидогликанам, что косвенно может свидетельствовать о роли бактериальной инфекции в развитии ЮИА. В наших собственных исследованиях установлено, что хламидийная инфекция выявлялась у 62% детей с ЮИА, антитела класса IgG к микоплазме выявлялись у 45% детей с ЮИА, антитела к бактериям кишечной группы в диагностическом титре – у 37% детей, смешанная вирусная инфекция – у 85% детей.

Гетерогенность факторов, инициирующих развитие болезни, определяет клинический полиморфизм ЮИА. Каждый вариант течения ЮИА имеет свой механизм реализации, в котором играют роль инфекционные факторы и особенности иммуногенетического статуса. Предрасполагающим фоном могут быть малые синдромы дисплазии соединительной ткани.

Использование методов молекулярной биологии позволило выявить генетическую предрасположенность к ЮИА, в которой значительную роль играют антигены системы гистосовместимости (HLA). Особая роль придается ассоциации заболевания с носительством антигенов системы HLA B12; B27; B35; DR1; DR2; DR4; DR5; DW14; DQ2 и др.

Фенотипирование пациентов с ЮИА по системе антигенов HLA позволило ассоциировать ряд форм заболевания с преобладающей частотой носительства различных антигенов. Например, установлена высокая распространенность антигенов HLA-DRB1*0801 и *1401 у больных полиартритом, HLA-DRB1*0101 и *0801 у пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА. Также доказано сочетание антигена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом и HLA-DRB1*0401 с РФ-позитивным полиартритом.

Установлено, что наиболее тяжелые формы ЮИА с вовлечением в процесс внутренних органов наблюдаются у детей с носительством антигенов локуса DR в сочетании с B35. Носительство антигенов HLA-локуса B12, B40, B27 чаще ассоциируется с преимущественно суставными формами ЮРА, а серопозитивные варианты ЮИА - с наличием HLA-DR4. Можно считать, что локус DR системы HLA участвует в генетической детерминации клинического полиморфизма ЮИА.

Изучение фенотипических особенностей по системе HLA у пациентов с ЮИА и у членов их семей открывает перспективы первичного и вторичного

прогнозирования этого заболевания. Несмотря на то, что в семьях обследованных редко встречается нескольких детей или близких родственников, страдающих ЮИА, результаты изучения гаплотипов антигенов системы HLA позволяют прогнозировать врожденную предрасположенность к этому заболеванию. Это в свою очередь, предполагает индивидуализацию в подходах к организации образа жизни (спорт, дополнительные нагрузки, питание и т. д.), закаливанию, проведению профилактических прививок и т. д.

Литературные данные, касающиеся уточнения фенотипа HLA у детей с разными формами ЮИА, указывают на возможность выбора тактики лечения.

У пациентов с наличием антигена HLA-B35 выше эффект от стероидной терапии. У пациентов с гаплотипами HLA-DR3 и HLA-A3 чаще имеет место быстро прогрессирующее течение ЮИА, несмотря на проводимое лечение, а при носительстве антигенов HLA-B5, DR1 и DR2 чаще наблюдаются лучший прогноз и более медленное прогрессирование эрозивно-деструктивных процессов в суставах. Результаты большинства исследований семей свидетельствуют о том, что присутствие в гаплотипе HLA-DR4 отягощает болезнь, что, вероятно, связано с семейной агрегацией болезнью суставов.

Гистологические исследования синовиальной оболочки пораженных суставов демонстрируют ее утолщение и обильную инфильтрацию мононуклеарами, представленными, в основном, активированными Т-лимфоцитами. Это позволяет предполагать, что взаимодействие рецепторов Т-клеток с пептидами HLA играет важную роль в патогенезе ЮИА.

Также хорошо известно о роли моноцитарных цитокинов, продуцируемых при ЮИА внутри сустава и в организме в целом. Эффекты этих молекул можно подразделить на провоспалительные (интерлейкины 1 и 12, фактор некроза опухоли альфа, γ -интерферон) и противовоспалительные (интерлейкины 1ra, 10 и 13, растворимые рецепторы для ФНО-а и ФНО-б). Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может приводить к заболеванию.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЮИА

Патологический процесс, развивающийся у пациентов с ЮИА, имеет две фазы. В основе развития и проявлений экссудативной фазы лежат нарушение микроциркуляции и поражение клеток синовиальной оболочки. Это способствует повышению проницаемости клеточных мембран и ведет к усиленному проникновению в сустав белков плазмы и ряда клеточных элементов.

В результате такой перестройки развивается хроническое воспаление (вторая фаза), проявляющееся мононуклеарной инфильтрацией в структурах синовиальной оболочки суставов и хряща.

Воспалительный процесс, характерный для ЮИА, продолжается многие годы, он носит характер аутоиммунного воспаления. При изучении этиологии ЮИА было подчеркнуто, что за клиническим разнообразием форм, вероятнее всего, кроется полиморфизм гаплотипов системы гистосовместимости HLA, ассоциирующихся с иммунологическими «дефектами» в организме ребенка с фенотипом, подверженным заболеванию. Все формы ЮИА объединяет то, что основным органом-мишенью при этом являются структуры суставного аппарата и в первую очередь синовиальная оболочка.

Механизм участия антигенов системы HLA в возникновении и развитии ревматических болезней в целом и ЮИА в частности до конца не ясен. Обсуждается несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь антигенов HLA с предрасположенностью к этим болезням.

«Гипотеза молекулярной мимикрии» основана на вероятном сходстве структуры оболочек некоторых микроорганизмов с антигенами собственной HLA, поэтому они не «распознаются» своевременно иммунной системой организма человека и не элиминируются.

«Рецепторная гипотеза» предполагает вероятность того, что антигены HLA, выступая в качестве рецепторов для некоторых патогенных микроорганизмов, облегчают их проникновение в клетку, где и развивается патологический процесс.

Обсуждается также гипотеза, допускающая модификацию антигенов HLA инфекционными агентами, особенно вирусами, например, путем непосредственного включения вирусного генома в ген HLA или через РНК. Такие антигены HLA распознаются в организме как «чужие» и против них развивается иммунный ответ.

В последние годы обсуждается гипотеза существования гена иммунного ответа (Ir-гены), который, локализуясь в локусе D или DR,

находится в равновесном сцеплении с системой HLA. Ir-гены контролируют взаимодействие макрофагов и лимфоцитов в иммунном ответе, а также регулируют дифференцировку и функциональную активность Т-клеток.

Характерным для иммунного статуса при активном воспалении у детей с разными вариантами ЮИА является вовлечение (в той или иной степени) практически всех звеньев иммунной системы. Условно можно выделить иммунопатологические реакции, связанные непосредственно с суставным синдромом, с общим, то есть системным ревматоидным синдромом (суставно-висцеральные формы), со степенью активности и вариантами прогрессирования болезни. Есть попытки изучения иммунологических маркеров наиболее часто встречающихся клинических форм и вариантов течения ЮИА у детей.

В целом ЮИА – это аутоиммунное заболевание, которое в классическом представлении характеризуется как патологическое состояние, развивающееся при нарушении регуляции физиологических иммунных процессов, что приводит к появлению клеточных и гуморальных иммунных реакций против компонентов собственных тканей, вызывая структурные и функциональные нарушения в органах-мишенях.

Важной чертой ЮИА, как аутоиммунного заболевания, является гиперпродукция аутоантител, направленных против антигенов, присутствующих на собственных клетках, внутри клеток или во внеклеточных пространствах организма человека. Аутоантитела могут реагировать с широким спектром молекул, являющихся компонентами цитоплазмы, ядра, клеточных мембран, белками сыворотки крови, гормонами, ферментами. В качестве аутоантигенов могут выступать антигены HLA, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, стероиды и др.

Главными свойствами аутоантител являются перекрестные реакции и образование в кровяном русле комплексов «антиген – антитело».

Реакции «антиген – антитело» сопровождаются активацией белков системы комплемента, что проявляется снижением его титра в синовиальной оболочке, усилением сосудистой проницаемости и высвобождением гидролитических ферментов, активных кислородных радикалов, метаболитов арахидоновой кислоты (поставщика простогландинов). Молекулы иммуноглобулинов и «ревматоидного фактора», постепенно накапливаясь, откладываются в поверхностных слоях суставного хряща, что способствует процессам пролиферации в синовиальной оболочке и формированию паннуса.

Системные формы «классического» ЮИА по клиническим проявлениям и морфологии рассматриваются как системный васкулит, протекающий с явлениями полисерозита и органами поражениями.

Сохраняется особый интерес к наличию белков острой фазы воспаления, в частности к С-реактивному белку (СРБ). Его считают маркером раннего манифеста ЮИА, а в сочетании с высоким уровнем ИЛ-6 и рядом лизосомальных ферментов рассматривают в качестве прогностического фактора (маркера) прогрессирующего течения болезни.

Особая роль в диагностике ЮИА отводится выявлению ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови и в синовиальной жидкости пациентов. РФ представляет собой иммуноглобулин, относящийся к классу IgG или IgM. При наличии РФ заболевание считают серопозитивным. У детей, страдающих ЮИА, чаще наблюдаются серонегативные варианты течения, однако доказано наличие у них «скрытого» РФ (19-S-IgM). Его определяют методом «комплемент - зависимого гемолитического теста».

Степень заинтересованности специфического гуморального звена иммунной системы коррелирует с клинической активностью процесса, что проявляется гиперпродукцией IgG и IgA. В период обострения заболевания увеличиваются подфракции IgG2 и IgG3, а в периоде затихания воспалительного процесса чаще возрастает концентрация IgG3 и IgG4. У трети больных с суставной формой ЮРА и у 60% с системной формой может отмечаться повышение концентрации IgE.

У детей с олигоартритом, сочетающимся с поражением глаз (увеит), часто обнаруживаются антинуклеарные антитела (ANA). Нередко выявляются антитела к клеткам и структурным компонентам соединительной ткани (коллагену I и II типов, экстрактам синовиальной оболочки, хряща, эндотелия). Это наиболее типично для детей с системным процессом.

Основу патогенеза составляют дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и широкого спектра органоспецифических аутоантител, индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма. По современным представлениям, в патогенезе участвуют различные клетки и эффекторные молекулы иммунной системы, однако ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции играют активированные CD4⁺-Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления. Важной особенностью активации CD4⁺-Т-клеток является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными цитокинами. Важное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при РЗ играют дефекты Т-регуляторных (Treg) клеток.

Цитокины, являясь низкомолекулярными белковыми молекулами, обеспечивают процесс межклеточных коммуникаций при воспалении, иммунном ответе и межсистемных взаимодействиях, участвуют в регуляции нормальных биологических процессов в организме. Условно цитокины делятся на несколько групп, среди которых выделяют провоспалительные (интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ), хемокины) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, фактор роста). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща, а также в основе развития системных проявлений болезни. Среди большого количества провоспалительных цитокинов центральное место в развитии ревматоидного синовита занимают ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 γ . ФНО- α является типичным провоспалительным цитокином, ведущим к развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной ткани. Это «ранний» цитокин, появляющийся в дебюте воспалительной реакции. ФНО- α может непосредственно вызывать воспалительный эффект, а также влиять на индукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). Кроме того, ФНО- α способствует продукции металлопротеиназ (особенно стромелизина и коллагеназ), играющих значительную роль в разрушении костной и хрящевой ткани.

Ключевым цитокином в иммунопатогенезе системного ЮИА является ИЛ-6. С его гиперпродукцией связывают такие внесуставные проявления болезни, как лихорадка, гипохромная анемия, тромбоцитоз. ИЛ-6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазовых белков (С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, амилоида А), секрецию гепсидина, который уменьшает всасывание железа и ингибирует его высвобождение из макрофагов, приводящее к дефициту железа и развитию анемии.

Такие проявления системного действия ИЛ-6, как лихорадка и утренняя скованность, связаны с суточным ритмом секреции данного цитокина. ИЛ-6 стимулирует дифференцировку остеокластов, активирует их и усиливает резорбцию кости и, как следствие, способствует развитию генерализованного остеопороза, эрозивных изменений в суставах. ИЛ-6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (РФ, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам). ИЛ-6 блокирует выработку адренкортикотропного гормона, кортизола, гормона роста, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии и отставанию в росте. Развитие амилоидоза при этом заболевании также ассоциируется с активностью

данного цитокина. Отмечена также стимуляция выработки лептина – гормона, способствующего формированию анорексии.

Провоспалительным действием обладает также ИЛ-1, который вызывает усиление пролиферации фибробластов, повышение продукции коллагеназ, металлопротеиназ, стимуляцию пенетрации синовиальных фибробластов в хрящ в области паннуса, индукцию синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ . ИЛ-1 играет роль в генезе системного ЮИА. В то же время высокая частота неудач при лечении пациентов с системным ЮИА анти-ФНО-препаратами указывает на то, что роль цитокина ФНО- α при системном ЮИА не является решающей в развитии патологического процесса. Состояние цитокиновой сети при различных вариантах ЮИА до конца не изучено. Некоторые авторы указывают на максимальное повышение ИЛ-6 и ИЛ-1 при системном ЮИА по сравнению с другими вариантами ЮИА. Выявлено значительное повышение ФНО- α в сыворотке у пациентов с полиартикулярным ЮИА. ФНО- α играет заметную роль в хронизации процесса. Содержание ФНО- α значительно выше у больных с высокими значениями РФ. Высокий уровень ФНО- α выявлен также при системном ЮИА. ФНО- α занимает важное место в патогенезе поражения суставов при всех формах ЮИА, но не имеет прямого отношения к системным проявлениям заболевания. Некоторые авторы указывают, что концентрация ФНО- α в крови зависит в большей степени от активности, чем от формы заболевания.

Существует также точка зрения, согласно которой со значительным повышением уровня ФНО- α связано такое тяжелое осложнение системного ЮИА, как синдром активации макрофагов (MAS), что подтверждается успешным использованием моноклональных антител к ФНО- α в лечении данного состояния. Однако описано развитие MAS как осложнение анти-ФНО-терапии.

Уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также определяет дальнейший прогноз. Выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), хемокинов (IP-10) и клинико-лабораторными показателями активности заболевания (СОЭ, СРБ, количество пораженных суставов). Определяется более высокий уровень ИЛ-6 и IP-10 в группе пациентов с высокой активностью патологического процесса и в группе лиц, серопозитивных по IgM РФ, по АЦБ. Некоторые авторы рассматривают наличие СРБ и высокого уровня ИЛ-6 в качестве прогностического маркера прогрессирующего течения болезни и раннего развития системного остеопороза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЮИА

Клиническая картина ЮИА зависит от множества факторов – от возраста ребенка, наследственности, пола, исходного состояния иммунной системы, условий окружающей его среды, особенностей быта, психоэмоционального состояния, отношения к болезни самого пациента и близких родственников, своевременности диагностики, адекватности терапии.

Следует отметить, что в 95% случаев ЮИА – это тяжелое хроническое заболевание с рецидивирующим и прогрессирующим течением, раньше или позже приводящее к инвалидности.

Основными клиническими проявлениями болезни являются поражение суставов, специфическое поражение глаз и «общий ревматоидный синдром», характеризующийся лихорадкой, типичными ревматоидными сыпями, полисерозитом и поражением внутренних органов, что обусловлено системным «ревматоидным васкулитом».

В большинстве случаев клиническую картину заболевания определяет поражение суставов. Начало болезни может быть медленным, малозаметным с появления незначительных болей и припухлости в каком-либо одном суставе – чаще коленном или голеностопном. Спустя несколько недель или 1-2 месяца процесс развивается патологический процесс в другом симметричном суставе. Эта симметричность поражения характерна для ЮИА. Кроме болей и ограничения подвижности суставов, дети жалуются на общее недомогание, слабость, теряют в весе, отмечается субфебрильная температура тела и увеличение СОЭ до 10-15 мм/час. При отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения в дальнейшем в процесс могут постепенно вовлекаться и другие суставы. Такое подострое течение обычно наблюдается у детей старше 5 лет. У детей, заболевших в возрасте 1-4 лет, чаще наблюдается острое начало болезни, сопровождающееся лихорадкой, выраженными артралгиями с вовлечением в процесс сразу четырех и более суставов, нередко с поражением мелких суставов кисти и стопы. Нередко на фоне лихорадки отмечаются полиморфные высыпания на коже, увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. Острое начало ЮИА в ряде случаев не сопровождается отчетливым поражением суставов. Ведущими клиническими проявлениями могут быть стойкая интермиттирующая лихорадка с подъемами в утренние часы, упорные полиморфные сыпи и выраженные артралгии, преимущественно в крупных суставах. При этом в общеклиническом анализе крови отмечается высокий нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом формулы

крови, значительное увеличение СОЭ (до 50-60 мм/час). Отсутствие отчетливых изменений в суставах значительно затрудняет диагностику заболевания.

При ЮИА, также, как и при РА у взрослых, могут поражаться все суставы, имеющие синовиальную оболочку. Однако если у взрослых пациентов наиболее частой локализацией считается кисть, то у детей чаще всего поражаются коленные суставы (80-90%). Клинически проявления артрита коленного сустава зависят от остроты процесса и возраста ребенка. Известно, что серозные оболочки, в том числе и синовиальные, у детей первых лет жизни богато васкуляризованы. Поэтому воспалительная реакция в них сопровождается значительной экссудацией, что объясняет более выраженные явления синовита у детей до 4 лет.

Отчетливым признаком наличия экссудата в коленном суставе является баллотирование надколенника, а также выраженная припухлость в области верхнего полюса сустава и заполнение жидкостью наружного и внутреннего заворотов околосуставной сумки. Экссудация в полость сустава вызывает резкую болезненность и ограничение движений в нем. Ребенок придает суставу функциональное положение, обеспечивающее наименьшую болезненность – чаще всего это сгибание под прямым углом. При длительно сохраняющихся болях это положение закрепляется контрактурами соответствующих групп мышц и при отсутствии лечения дети перестают ходить.

При развитии синовита, синовиальная оболочка набухает, становится гиперемированной, продуцирует больше жидкости, состав которой значительно отличается от состава нормальной жидкости. Жидкость имеет низкую вязкость, может быть светло-соломенной или мутно-желтой, повышен цитоз, могут преобладать лейкоциты, нейтрофилы, снижен белок. По мере прогрессирования процесса происходит микроворсинчатое разрастание синовиальной оболочки в виде паннуса (скопления грануляционной ткани). Он распространяется на суставную поверхность и проникает в хрящ, вызывая в нем дистрофические и деструктивные изменения, что рентгенологически может проявляться ячеистостью и периартикулярным остеопорозом. Позже развиваются фиброз капсулы и фиброзные спайки в суставе. Эпифизы костей эрозируются и разрушаются. Этот процесс обычно прогрессирует и дальнейшее развитие фиброза ведет к изменению конфигурации сустава, ограничению его подвижности и к анкилозу.

При поражении коленного сустава иногда возникает припухлость в подколенной ямке, представляющая собой воспалительный экссудат в сумке

икроножной мышцы, проникающий в нее из суставной полости. Это образование, называемое кистой Бейкера, сопутствует длительному выраженному синовиту и при снятии напряжения в самом суставе (например, в результате пункции) может подвергаться обратному развитию.

Голеностопный сустав и стопы у детей страдают довольно часто, особенно в дошкольном возрасте. Припухлость образуется в области наружной и внутренней лодыжек, а также в переднем медиальном отделе сустава. Вероятно, эта припухлость в значительной мере обусловлена воспалением сухожилий. У девочек первых 3 лет жизни довольно часто поражаются плюсневые и плюснефаланговые суставы. Также могут вовлекаться проксимальные межфаланговые суставы, чаще II-III-IV пальцев, которые отекают, краснеют, иногда напоминают сосиски, движения в них болезненные. У детей значительно реже, чем у взрослых наблюдаются грубые подвывихи, что обусловлено большей эластичностью тканей у детей, меньшей склонностью к деструктивным и склеротическим процессам.

Поражение лучезапястных суставов и суставов кистей по частоте занимает третье место у детей с ЮИА. Вначале в области тыльной поверхности лучезапястного сустава появляется «тестоватость» или очерченный «бугорок», что скорее всего обусловлено теносиновитами проходящих здесь мышц сгибателей и разгибателей. Движения в суставе ограничены и болезненны. Постепенно кисть отклоняется кнаружи, формируется так называемая ульнарная девиация.

Чаще всего поражаются пястно-фаланговые суставы II-IV пальцев. Клинически воспаление пястно-фаланговых суставов характеризуется их припухлостью как с тыльной, так и с ладонной стороны кисти. С тыльной стороны суставы нередко гиперемированы, а в последующем пигментированы. Чаще всего одновременно поражаются и проксимальные межфаланговые суставы этих же пальцев. Они припухают, краснеют, приобретают веретенообразную форму, резко ограничиваются движения в них. Ребенок не может собрать кисть в кулак, так как резко затруднено максимальное сгибание и разгибание пальцев.

Вовлечение в процесс суставов шейного отдела позвоночника является одним из наиболее ранних и частых проявлений ЮИА. Дети жалуются на болезненность и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, голова принимает вынужденное положение – наклонена вперед или вбок. Раннее вовлечение в процесс суставов шеи при длительном течении заболевания может привести к значительному ограничению ее подвижности и развитию так называемой волчьей шеи, когда повороты головы возможны только вместе с туловищем.

Локтевой сустав вовлекается в процесс при полиартикулярной форме заболевания. При наличии экссудативного компонента локтевой сустав увеличивается в объеме, становится резко болезненным. Бурситы в этой области нередко носят упорный, рецидивирующий характер и плохо поддаются консервативной терапии. Нередко у пациентов жалобы и внешние изменения отсутствуют, но появляются признаки нарушения функции в виде ограничения сгибания и разгибания, иногда значительное.

Тазобедренный сустав во всех периодах детского возраста страдает значительно чаще, чем у взрослых. Возможно, это объясняется более выраженной склонностью к экссудативным проявлениям у детей. Несмотря на небольшой процент синовиальной ткани в тазобедренном суставе, артрит проявляется выраженным болевым синдромом различной степени интенсивности. Боль отмечается в паховой, реже в ягодичной области, сопровождается хромотой или полной потерей возможности ходить. Резко нарушаются отведение, ротация и другие функции сустава.

Плечевой сустав вовлекается в процесс нечасто, преимущественно у девочек, страдающих генерализованной формой заболевания. При этом возникает припухлость в переднелатеральной области плеча, обусловленная субакромиальным бурситом. Движения в суставе болезненны и ограничены.

Поражение челюстно-височного сустава довольно типично для ЮИА, особенно при системном ЮИА. Дети жалуются на боли при жевании, иногда с иррадиацией в ухо, ограничение открывания рта. В раннем возрасте это замедляет рост нижней челюсти, в результате чего развивается типичная деформация лица с прогнатизмом, сохраняющимся на всю жизнь.

Грудино-ключичный сустав поражается редко. Припухлость и болезненность в этой области мало влияют на функцию сустава.

Вовлечение в процесс внутренних органов у пациентов с ЮИА всегда говорит о тяжелом иммунном воспалении, т.е. о генерализованных проявлениях ревматоидного системного васкулита, который сопровождается высокой клинико-иммунологической активностью. Чаще поражается сердечно-сосудистая система. По данным разных авторов, частота поражения сердца при ЮИА составляет 25-75%. В значительной степени характер сердечно-сосудистой патологии определяется особенностями течения ЮИА, в том числе и формой заболевания. Наиболее часто изменения со стороны сердца наблюдаются у детей с острым началом заболевания в сочетании с другими внесуставными изменениями, такими как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепато/спленомегалия. У таких пациентов может развиваться клиническая картина миокардита, обычно с торпидным течением. Клинически у пациента появляются цианоз губ, и акроцианоз, тахи-, реже

брадикардия, увеличение размеров сердца, приглушенность тонов, мягкий систолический шум на верхушке. Результаты инструментальных методов исследования подтверждают клинический диагноз миокардита. В тяжелых случаях появляются признаки нарушения кровообращения: появляется пастозность голеней, увеличивается печень. В процесс могут вовлекаться эндокард и перикард, что требует проведения дифференциальной диагностики ЮИА с возможным его сочетанием с ревматизмом.

Легкие вовлекаются в процесс редко. Частота их по данным разных авторов колеблется от 4 до 6% у пациентов с системными формами. Обычно это проявляется пневмонитом и (или) малосимптомным плевритом, что в последующем характеризуется образованием плевральных спаек. Более редко у детей встречается интерстициальный легочный фиброз с бедными физикальными данными – жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. В случае прогрессирования с формированием очагового или диффузного пневмосклероза у пациентов нарастает одышка, нарушается легочная вентиляция со снижением перфузии кислорода, рентгенологически отмечается эмфизема легких, постепенно появляются симптомы «легочного сердца». По мере развития органной патологии изменения в суставах отступают на второй план, а легочно-сердечные изменения неуклонно прогрессируют.

Гепатоспленомегалия очень часто сопровождает системные варианты течения ЮИА. Спленомегалия обычно чаще выявляется в первые годы болезни и коррелирует со степенью общей активности процесса. В случае более длительно сохраняющейся спленомегалии (более 1,5-2 лет после начала болезни) это следует расценивать как признак амилоидной инфильтрации. Гепатомегалия всегда рассматривается как один из первых признаков системности ЮИА у детей. Печень уменьшается параллельно снижению активности процесса. Стойкая гепатомегалия при отсутствии других признаков системности требует исключения вероятности влияния терапии, а в некоторых случаях и пересмотра основного диагноза.

Одним из наиболее неблагоприятных у детей следует считать вариант течения ЮИА с вовлечением в процесс почек. По данным морфологических исследований можно выделить три типа поражения почек – гломерулонефрит, интерстициальный нефрит и амилоидоз, который является наиболее частым и грозным осложнением ЮИА и стоит на первом месте среди причин летального исхода заболевания. Следует отметить, что васкулит в сосудах почек необходимо дифференцировать с персистирующей гематурией и протеинурией на фоне проводимой терапии, поскольку многие препараты из группы «базисных» обладают нефротоксичностью. Это

большинство нестероидных противовоспалительных препаратов, метотрексат, циклоспорин и др. Нередко при прогрессировании процесса и развитии генерализованного остеопороза с быстрой потерей минеральной плотности костей идет повышенное выведение солей кальция с мочой, что также сопровождается либо изолированной гематурией, либо ее сочетанием с другими признаками мочевого синдрома. Наиболее серьезной в прогностическом отношении является протеинурия, особенно при отсутствии эритроцитов и лейкоцитов в мочевом осадке. Будучи даже минимальной и нестойкой, протеинурия может указывать на начало развития вторичного амилоидоза.

Тяжелым и не совсем ясным по своей природе считается вариант ЮИА с вовлечением в процесс органов зрения. Глаза нередко вовлекаются в патологический процесс при ЮИА. Эту локализацию ревматоидного воспаления связывают с эмбриональным родством тканей суставов и сосудистого тракта глаз, имеющих общее мезенхимальное происхождение. Типичным признаком болезни у детей является хронический увеит, характерный для девочек, заболевших чаще в раннем или дошкольном возрасте. У них нередко выявляются положительные антинуклеарные антитела. В ряде случаев воспалительный процесс может распространяться на радужку и на ресничное тело, приводя к развитию иридоциклита. Начало процесса, как правило, бессимптомное и лишь некоторые дети могут жаловаться на легкую боль в глазу, гиперемию, повышенную светочувствительность и нарушение зрения. Нередко увеит может за несколько лет предшествовать артриту. Чаще наблюдается двусторонний увеит. Его прогрессирование может привести к слипанию радужки с хрусталиком и к полной потере зрения. У детей с ЮИА возможно развитие поздних офтальмопатий, к которым относятся лентовидная кератопатия, вторичная катаракта и глаукома.

Поражение мышц наблюдается у 70-75% детей с ЮИА. Мышечные атрофии, как правило, вторичны и связаны с нарушением функции суставов. Наиболее отчетлива атрофия мышц проксимальнее больного сустава и особенно выражена при генерализованном процессе со значительным снижением функциональной способности суставов и при наличии мышечных контрактур.

ФОРМЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЮИА

Системная форма составляет 4-17% всех случаев ЮИА. Может наблюдаться в любом возрасте, несколько чаще у детей 2-6-летнего возраста. Морфологически представляет собой системный васкулит, с полисерозитом и выраженными органными поражениями. Диагноз системного ЮИА устанавливается при наличии артрита, сопровождающегося лихорадкой или с предшествующей лихорадкой в течение 2 недель в сочетании с двумя или более признаками – преходящие, нестойкие эритематозные высыпания, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия. При системной форме ЮИА имеются особенности суставного синдрома. Часто суставной синдром появляется в то же время, что и внесуставные проявления. Однако возможно отсроченное появление суставного синдрома с превалированием в дебюте заболевания лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, полисерозита. Многообразие клинических симптомов нередко вызывает сложности в диагностике системной формы ЮИА и в выборе правильной тактики лечения. Следует дифференцировать системную форму ЮИА с сепсисом, злокачественными новообразованиями, диффузными болезнями соединительной ткани.

Системная форма ЮИА с ограниченным суставным синдромом клинически проявляется высокой упорной лихорадкой, полиморфными аллергическими сыпями, лимфаденопатией, отсроченным суставным синдромом (от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет), значительным нейтрофильным лейкоцитозом и повышением СОЭ.

Для этой формы ЮИА свойствен особый характер лихорадки – обычно она появляется в ранние утренние часы, начиная с 5-6 часов, после сильного озноба. Продолжительность лихорадки может составлять 3-4 часа, затем наступает гектическое падение температуры тела, сопровождающееся проливными потами. Начало лихорадки часто совпадает с появлением кожных высыпаний.

Сыпь, как правило, пятнистая или пятнисто-папулезная, не сопровождается зудом, коррелирует по яркости и распространенности с температурой тела, не стойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях, может быть уртикарной или даже геморрагической. Характерна также гиперестезия кожи.

Поражение суставов может развиваться через несколько месяцев или даже лет после дебюта системного васкулита и протекает по типу

олигоартрита. Как правило, в процесс вовлекаются крупные суставы (коленные, тазобедренные), реже голеностопные и очень редко суставы кистей и стоп. Довольно быстро развиваются деструктивные изменения – разволокнение хряща, костные эрозии, причем этот процесс быстро прогрессирует, приводя к значительному разрушению. У ряда пациентов, несмотря на активный, непрерывно рецидивирующий характер заболевания, структурных изменений в суставах не отмечается.

С самого начала болезни наблюдается высокий лейкоцитоз до 30-50 тысяч лейкоцитов, нейтрофиллез с палочкоядерным сдвигом до 25-30%, иногда до миелоцитов, повышение СОЭ до 50-80 мм/час. Отмечается значительно повышение СРБ и иммуноглобулинов (особенно IgG) в сыворотке крови.

Из висцеральных поражений довольно часто развивается мио- и миоперикардит, который значительно утяжеляет течение заболевания. Поражение легких протекает в форме пневмонита или плевропневмонита, с чувством нехватки воздуха и непродуктивным кашлем. Возможно развитие серозного перитонита с приступообразными болями в животе.

Течение заболевания быстро прогрессирующее. У 10-12% пациентов формируется вторичный амилоидоз (чаще почек). При поздней диагностике и неадекватной терапии этот вариант ЮИА дает большой процент инвалидизации пациентов.

При системном ЮИА часто развивается васкулит: ладонный и (или) подошвенный капиллярит, локальные ангионевротические отеки, чаще в области кистей, цианотичная окраска и мраморность кожи и дистальных отделов нижних и верхних конечностей.

Системная форма с полиартритом часто имеет быстро прогрессирующее течение с вовлечением в процесс нескольких групп суставов. У детей с этим вариантом течения ЮИА достаточно быстро (через 2-4 года) развиваются стойкие контрактуры и анкилозирование суставов. Обычно диагноз ставится по клиническим проявлениям болезни. Полиартрит с первых дней заболевания является одним из ведущих симптомов. В процесс вовлекаются как крупные, так и мелкие суставы, в том числе мелкие суставы кистей и стоп. Типичным является вовлечение шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов, суставы, как правило, припухшие, резко болезненные, в них могут быстро развиваться болевые контрактуры. Боль и контрактуры приводят к потере функции и вынужденному положению пораженного сустава под определенным углом, в результате чего дети теряют подвижность.

Для этого варианта ЮИА характерна лихорадка, чаще фебрильная, которая продолжается не более 3-4 недель. По мере прогрессирования суставного синдрома лихорадка снижается, но могут сохраняться отдельные подъемы температуры, сопровождающиеся кожными высыпаниями. Сыпь чаще мелкоточечная, напоминает скарлатинозную, реже кореподобную и исчезает вместе с лихорадкой.

У детей быстро развивается общая дистрофия. Отмечаются увеличенные периферические лимфоузлы, иногда достигающие размеров лесного ореха, особенно в подмышечных и паховых областях. Увеличиваются в размерах печень и селезенка. У 75% детей развивается миокардит, до 20% случаев сопровождается перикардитом, который протекает без значительного выпота в полость перикарда. При этой форме заболевания наиболее часто развивается вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек. Течение заболевания, как правило, быстро прогрессирующее. Уже на 2-3 году болезни могут развиваться деструктивные изменения хряща, костные эрозии, в отдельных случаях - анкилозы мелких костей запястья, определяемые рентгенологически.

Среди лабораторных показателей характерным является резко повышенная СОЭ (60 мм/ч и более), повышение всех классов иммуноглобулинов (больше IgG), увеличение СРБ. Быстро нарастает анемия, тромбоцитоз, отмечается склонность к лейкопении, чем к лейкоцитозу.

Осложнения ЮРА с системным началом:

- сердечно-легочная недостаточность;
- амилоидоз (амилоид откладывается в стенках сосудов, в почках, печени, миокарде, кишечнике);
- задержка роста (особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме);
- инфекционные осложнения (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция);
- синдром активации макрофагов (MAS-синдром, гемофагоцитарный синдром).

Синдром активации макрофагов может развиваться на любой стадии заболевания системным ЮИА. Триггерным фактором является присоединение бактериальной, вирусной (семейство Herpesviridae) инфекции, а также лекарственные препараты, такие как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, сульфасалазин, соли золота. Этот синдром вызывается активацией и пролиферацией макрофагов и Т-лимфоцитов и является следствием длительной продукции цитокинов активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. В костном мозге

активированные макрофаги фагоцитируют гемопозитические клетки, что ведет к быстроразвивающейся цитопении. Активированные макрофаги инфильтрируют также различные органы и ткани, что приводит к развитию массивного воспалительного ответа.

Клиническая картина проявляется в быстронарастающем ухудшении состояния пациента, сопровождается гектической лихорадкой, полиорганной недостаточностью, геморрагической сыпью, кровотечением из слизистых оболочек, нарушением сознания, развитием комы. Лабораторно отмечается резкое снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов (вдвое за сутки), снижение СОЭ, уровня факторов свертывания крови II, VII, X, повышение сывороточного уровня триглицеридов, ферритина, трансаминаз, повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак). Синдром активации макрофагов может рецидивировать, возможен летальный исход.

Полиартикулярный вариант ЮИА встречается в 18-30% случаев. Выделяют 2 субтипа – серопозитивный по РФ и серонегативный по РФ.

Серопозитивный субтип развивается преимущественно у девочек 8-15 лет и по своим клиническим, иммунологическим и иммуногенетическим особенностям фактически соответствует ревматоидному артриту взрослых с ранним началом. Характерно симметричное поражение проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов, а также голеностопных и мелких суставов стоп. Пациенты отмечают утреннюю скованность, нарастающее ограничение подвижности суставов. Лабораторная активность умеренная. Иммуногенетическим маркером серопозитивного полиартрита, как и при ревматоидном артрите у взрослых, является HLA-DR4. Поражение суставов характеризуется быстрым развитием деструктивно-пролиферативных изменений.

Серонегативный субтип чаще встречается у маленьких девочек. Характерно множественное вовлечение в процесс мелких и средних суставов, часто присоединяется шейный отдел позвоночника. Заболевание имеет торпидное, медленно прогрессирующее течение. Имеется риск развития увеита при дебюте в раннем возрасте. Этот вариант характеризуется стабильной серонегативностью.

Олигоартикулярный вариант ЮИА является самой распространенной формой и встречается с частотой 27-56% всех случаев ЮИА. Также, как и при полиартикулярном варианте выделяют 2 субтипа.

Первый субтип встречается преимущественно у маленьких девочек в возрасте 1-5 лет и начинается с моно- или асимметричного олигоартрита суставов ног. Чаще всего поражается коленный сустав. Может поражаться

голеностопный и лучезапястный сустав. В дальнейшем у 45% пациентов суставной синдром распространяется и принимает характер ограниченного полиартрита, у остальных пациентов продолжает рецидивировать в виде олигоартрита. Наиболее частым и неблагоприятным внесуставным проявлением олигоартикулярного варианта ЮИА является иридоциклит. Развитие увеита при этой форме заболевания отмечается у 50% пациентов. В 40% случаев у пациентов выявляют ANA в невысоких титрах (1:40-1:80). Такой вариант олигоартрита часто называют «олигоартритом маленьких девочек», который не имеет аналогов у взрослых при ревматоидном артрите. Иммуногенетическими маркерами данного вида ЮИА являются HLA-A2 и HLA-DR5.

Второй субтип олигоартрита характерен для мальчиков препубертатного возраста (8-12 лет). Развивается асимметричный олигоартрит преимущественно суставов нижних конечностей, сопровождающийся поражением суставов свода стоп, болями в пятках (талалгии), болями или болезненностью при пальпации в области прикрепления связок и сухожилий (энтезиты), вовлечением крестцово-подвздошных сочленений. Суставной синдром отличается торпидностью, прогрессирующим характером, особенно неблагоприятно протекает поражение тазобедренных суставов. Этот вариант по классификации ILAR может быть отнесен к энтезитному варианту ЮИА и, по сути, может рассматриваться как начальная стадия ювенильного спондилоартрита. Для этого варианта характерна ассоциация с HLA-B27, который выявляется у 50-80% пациентов. у 10% пациентов может развиваться передний увеит, сопровождающийся болью, покраснением глаз, светобоязнью.

Псориатический артрит / псориатическая артропатия (ПсА) часто сочетается с кожными проявлениями псориаза. Заболевание может обнаруживаться в любом возрасте. Доказан факт наследственной предрасположенности к разным вариантам клинических проявлений псориаза. Установлена ассоциированная связь заболевания с антигенами гистосовместимости HLA.

ПсА чаще начинается постепенно, а иногда остро, среди полного здоровья. Примерно у трети детей в дебюте заболевания отмечается приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, выраженная в утренние часы. Характерна асимметричность поражения периферических суставов: дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже пястно- и плюснефаланговых, плечевых. В принципе, поражаться может любой сустав, включая височно-нижнечелюстной. Чаще суставной синдром представлен

моно- или олигоартритом. Иногда ему предшествуют тендовагиниты сгибателей пальцев, неприятный хруст в суставах.

Выделяют самостоятельную форму ПсА у детей – ювенильную. Чаще болеют девочки, пик заболевания наблюдается в пубертатном возрасте – в 10-12 лет. В 50% случаев артрит предшествует кожному проявлению псориаза.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно- или олигоартритом (асимметричность – характерная черта этого заболевания). Данной патологии свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового – V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти – аксиальный, или осевой, артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску.

Для постановки диагноза ПсА имеют значение асимметричный моно-, олигоартрит, особенно с поражением пальцев кистей или стоп, аксиальный артрит, вовлечение в дебюте болезни дистальных межфаланговых суставов или суставов-исключений, асимметричный сакроилеит. Определенные трудности диагностики возникают при отсутствии у больных кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза.

Для постановки диагноза используются Ванкуверские диагностические критерии ювенильного ПсА (1989). Определенный ювенильный ПсА выявляется при наличии:

- 1) артрита и типичной псориазической сыпи;
- 2) артрита и хотя бы трех из следующих «малых» признаков:
 - изменений ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
 - псориаза у родственников 1-й или 2-й степени родства;
 - псориазоподобной сыпи;
 - дактилита.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух из «малых» признаков.

Течение ПсА в общем благоприятное: у 20-50% детей достигается стойкая ремиссия, у 25-30% отмечается вяло прогрессирующий хронический полиартрит, у 10-15% процесс рано приводит к инвалидности.

Энтезит-связанный артрит характеризуется хроническим воспалительным процессом в суставах как периферических, так и в суставах

осевого скелета, часто сочетающееся с энтезитами, серонегативностью по РФ и ANA. Поскольку поражение суставов позвоночника может быть отсрочено на годы, обязательным критерием диагноза в детском возрасте является поражение крестцово-подвздошных сочленений. Одинаково часто встречается у девочек и у мальчиков.

Наиболее ранними проявлениями энтезит-связанного артрита является артрит одного или нескольких периферических суставов, обычно нижних конечностей, сочетающийся с энтезопатиями чаще пяточных костей. Системные проявления выражены минимально, но может иметь место субфебрильная лихорадка. Признаки поражения позвоночного столба обычно либо отсутствуют, либо слабо выражены и развиваются только во взрослом (редко в подростковом) возрасте, причем их прогрессирование происходит медленно и типичные рентгенологические изменения формируются позже обычного.

Чаще (до 80% случаев) в дебюте может отмечаться изолированный периферический артрит или изолированный энтезит. В 25% случаев заболевание начинается с одновременного поражения периферических суставов и осевого скелета. И очень редко с изолированного вовлечения в процесс осевого скелета или глаз. Для энтезит-связанного артрита характерно относительно доброкачественное течение с возможностью полного обратного развития и склонностью к длительным, в том числе многолетним, ремиссиям, недеструктивным характером артрита (за исключением тарзита и коксита).

Чаще заболевают подростки. У 25-50% больных может развиваться увеит. У 75% определяется HLA-B27. Характерны боли в крестцово-подвздошных сочленениях, боли в позвоночнике воспалительного характера, наличие в семейном анамнезе переднего увеита с болевым синдромом, спондилоартропатий или воспалительного заболевания кишечника.

Проявлением поражения органа зрения при ЮИА является увеит – воспалительное заболевание сосудистого тракта глаза. Частота его развития составляет 15-20%. Инвалидность по состоянию органа зрения развивается у 20% пациентов с ЮИА.

Классификация увеитов

По локализации:

- передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит) – воспаление радужной оболочки и (или) цилиарного тела;
- периферический увеит (задний циклит) с вовлечением цилиарного тела, периферических отделов собственно сосудистой оболочки;

- задний увеит (хориоидит, хориоретинит) – воспаление собственно сосудистой оболочки;

- панувеит.

В зависимости от течения:

- острый;
- подострый;
- хронический (вялотекущий или рецидивирующий увеит).

В зависимости от числа пораженных глаз:

- односторонний;
- двусторонний увеит.

Увеит развивается преимущественно у маленьких девочек с олигоартритом. Может дебютировать за несколько лет до появления суставного синдрома. Чаще увеит протекает по типу подострого или хронического, реже - периферического иридоциклита или панувеита. Чаще бывает односторонним.

Пациенты предъявляют жалобы на болевой синдром и признаки раздражения глаз, снижение и (или) затуманивание зрения, появление плавающих пятен перед глазами.

Диагностические критерии увеита:

- инъекция конъюнктивы;
- изменения эндотелия роговицы в виде реакции запотелости, отложения на эндотелии форменных элементов;
- образование роговичных преципитатов (агрегат воспалительных клеток, которые располагаются в нижней половине роговицы, формируя треугольник);
- дистрофия роговицы в виде лентовидной дистрофии с различной степенью кальцификации и утолщения роговицы (классический признак ревматоидного увеита);
- гиперемия и отек радужной оболочки, сглаженность ее рисунка, появление экссудативно-фибринозных отложений, иногда геморрагий;
- формирование перихрусталиковых пленок в области зрачка, задних синехий, связывающих край радужной оболочки с передней поверхностью хрусталика;
- изменение формы зрачка.

Осложнениями увеита являются осложненная катаракта, дистрофия роговицы, фиброз стекловидного тела, вторичная глаукома, слепота (у 10% пациентов).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЮИА

Программа обследования состоит из обязательной и дополнительной диагностики.

Обязательная диагностика включает:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, общего билирубина, мочевины, глюкозы, электролитов, СРБ, АсАТ, АлАТ;

иммунологическое исследование крови: определение РФ, АЦЦП (после консультации врача-ревматолога однократно при верификации диагноза);

исследование сыворотки крови на маркеры вирусного гепатита (HBsAg; Anti-HB core; Anti-HCV однократно перед назначением цитостатических иммунодепрессантов);

рентгенография пораженных суставов;

рентгенография органов грудной полости;

кожная проба с туберкулином (реакция Манту);

ЭКГ.

Дополнительная диагностика включает:

биохимическое исследование крови: определение концентрации креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ, КФК, ЩФ, амилазы, содержания ферритина в сыворотке крови, холестерина, липидного спектра крови;

прокальцитониновый тест;

иммунологическое исследование крови: определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, АСЛ-О, АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипинам, b2-гликопротеину, комплемент (фракции C₃ и C₄);

иммунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния);

исследование коагуляционного гемостаза;

определение маркеров костного ремоделирования: остеокальцин, ионизированный кальций;

исследование синовиальной жидкости;

молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на наличие фрагментов ДНК Chlamidia trachomatis методом ПЦР;

определение антител классов IgA, IgM, IgG к Salmonella enterica, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Chlamidia trachomatis, Chlamidia psittaci, Chlamidia pneumoniae, Mycoplasma pneumonia в крови;

определение антител классов М и G к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барра, вирусу простого герпеса I и II типов в крови;

молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы;

молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*);

определение в сыворотке крови антител классов IgM, IgG к *Borrelia burgdorferi*;

бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;

пункция костного мозга;

Эхо-КГ;

комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов, включая УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфатических узлов;

ЭГДС с обязательной биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;

ультразвуковое исследование пораженных суставов;

КТ пораженных суставов;

МРТ пораженных суставов при длительности болезни менее 6 месяцев;

рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника пациентам, получающим глюкокортикостероидную терапию;

сцинтиграфия костей (при наличии деструкции в суставах и костях скелета, не типичных для ЮА);

диаскинтест;

артроскопия – только при наличии строгих показаний;

консультации врачей-специалистов: врача-травматолога-ортопеда;

врача-офтальмолога; врача-гематолога или врача-онколога (при наличии оссалгий или упорных артралгий, гематологических нарушений или тяжелом общем состоянии); врача-фтизиатра (при наличии положительной туберкулиновой пробы, лимфаденопатии); врача-иммунолога (при подозрении на иммунодефицитное состояние); врача-генетика (при наличии множественных малых аномалий развития, синдрома дисплазии соединительной ткани); врача-эндокринолога (при нарушении роста ребенка, развитии синдрома Кушинга). Для оценки степени активности заболевания используют Индекс JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score, который существует в трех версиях, в зависимости от числа суставов, оцениваемых в момент исследования – 71, 27 или 10. Во всех трех версиях врачом оценивается заболевание по шкале ВАШ (0–10 см), общая оценка пациента родителями по шкале ВАШ (0–10 см), число активных суставов и

нормализованный показатель СОЭ, рассчитанный по формуле: $(\text{СОЭ, мм/час} - 20)/10$, при этом $\text{СОЭ} < 20$ мм/час приравнивается к 0, а $\text{СОЭ} > 120$ мм/час приравнивается к 120. Шкала СОЭ соответствует 0-10. Индекс JADAS представляет собой сумму перечисленных четырех показателей. Значения индекса могут колебаться в диапазоне от 0 до 101, 57 и 40 (соответственно).

Степень активности ЮИА

	JADAS 71	JADAS27	cJADAS10
Олигоартрит			
Неактивная болезнь	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Низкая активность	≤ 2	≤ 2	$\leq 1,5$
Средняя активность	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4
Высокая активность	$>4,2$	$>4,2$	>4
Полиартрит			
Неактивная болезнь	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Низкая активность	$\leq 3,8$	$\leq 3,8$	$\leq 2,5$
Средняя активность	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5
Высокая активность	$>10,5$	$>8,5$	$>8,5$

При проведении рентгенологического исследования суставов выделяют следующие стадии анатомических изменений (по Штейнброкеру):

- I стадия – расширение суставной щели, эпифизарный остеопороз;
- II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, появление ячеистости, узурации внутрисуставных структур, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия – значительное сужение суставной щели, деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;
- IV стадия – критерии III стадии + фиброзный или костный анкилоз.

При оценке функциональной активности суставов выделяют 4 функциональных класса:

- I класс – функциональная способность суставов сохранена;
- II класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- III класс – ограничение функциональной способности суставов сопровождается ограничением способности к самообслуживанию;
- IV класс – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Оценка выраженности болевого синдрома проводится по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). ВАШ представляется в виде горизонтальной

линии длиной 100 мм, отражающей спектр интенсивности боли, противоположные концы которой соответствуют понятиям «нет боли» и «боль настолько сильная, насколько это можно себе представить». Пациенту необходимо отметить точку на данной линии, соответствующую уровню его боли. Соотнесение в дальнейшем данной точки с миллиметровой разметкой линейки дает цифровое выражение интенсивности боли.

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire) (см. приложение). Этот опросник состоит из 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у пациента. Функциональная активность пациентов оценивается по 8 шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность». Оценку проводят по трем направлениям: трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос существует 4 варианта ответов – без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить. При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить». Минимальное значение индекса функциональной недостаточности – 0, максимальное – 3. Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

При определении тактики лечения пациентов с ЮИА учитывают факторы неблагоприятного прогноза.

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с олигоартритом (достаточно одного):

- артрит тазобедренного сустава или суставов шейного отдела позвоночника;
- артрит голеностопных суставов или суставов кисти в сочетании со значительным или длительным повышением маркеров воспаления;
- радиографические признаки повреждения суставов (эрозии или сужение суставной щели на рентгенограмме).

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с полиартритом (достаточно одного):

- артрит тазобедренного сустава или суставов шейного отдела позвоночника;
- позитивный ревматоидный фактор или антитела к циклическому цитрулинированному пептиду;
- радиографические признаки повреждения суставов (эрозии или сужение суставной щели на рентгенограмме).

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с активным сакроилеитом:

- радиографические признаки повреждения какого-либо сустава (эрозии или сужение суставной щели на рентгенограмме).

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с системным артритом с активными системными проявлениями (без активного артрита):

- наличие в течение 6 месяцев выраженных системных проявлений: лихорадки, повышения уровня воспалительных маркеров или необходимость в системной терапии глюкокортикоидами.

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с системным артритом без активных системных проявлений и с активным артритом (достаточно одного):

- артрит тазобедренного сустава;
- радиографические признаки повреждения суставов (эрозии или сужение суставной щели на рентгенограмме).

Формулировка диагноза ЮИА включает:

- нозологию, клиническую форму заболевания;
- степень активности;
- рентгенологическую стадию;
- функциональный класс;
- осложнения.

Примеры формулировки клинического диагноза:

1. Ювенильный артрит с системным началом (системный ювенильный артрит), низкая активность, рентгенологическая стадия II, функциональный класс I.

2. Ювенильный полиартрит серонегативный, высокая активность, рентгенологическая стадия III, функциональный класс II.

3. Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, средняя активность, рентгенологическая стадия II, функциональный класс II.

4. Пауциартикулярный юношеский артрит (олигоартикулярный ювенильный артрит), неактивная фаза, рентгенологическая стадия 0, функциональный класс I.

КРИТЕРИИ НЕАКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ЮИА

- Отсутствие суставов с активным воспалением.
- Отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, обусловленных ЮИА.

- Отсутствие активного увеита.
- Нормальная СОЭ или СРБ (если оценивались оба показателя, оба должны быть нормальными).
- Общая оценка активности заболевания врачом, свидетельствующая об отсутствии активного заболевания.
- Клиническая ремиссия на лекарственной терапии – критерии клинической ремиссии должны быть выполнены в течение, по крайней мере, 6 месяцев подряд на фоне медикаментозной терапии.
- Клиническая ремиссия в отсутствие лекарственной терапии – критерии клинической ремиссии должны быть выполнены в течение, по крайней мере, 12 месяцев подряд при отсутствии терапии любыми препаратами для лечения артрита.

Диагностика ЮИА наиболее сложна в случае развития системного варианта, когда суставной синдром отсутствует или слабо выражен, а в клинической картине доминирует гектическая лихорадка, сыпи, поражения внутренних органов. Так как этот симптомокомплекс присущ не только ревматическим, но и другим заболеваниям, диагноз системной формы ЮИА ставится методом исключения следующих патологий:

- сепсис;
- инфекции (иерсиниоз, токсоплазмоз и др.);
- гематоонкологические заболевания, солидные опухоли;
- диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, идиопатический дерматомиозит, системные васкулиты);
- периодическая болезнь;
- хронические заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

При проведении дифференциальной диагностики необходимо использовать следующие методы:

- посевы бактериологических сред на флору с определением чувствительности;
- серологические методы для исключения инфекций;
- иммунологические исследования
- биопсию костного мозга;
- компьютерную томографию и (или) магнитно-резонансную томографию грудной, брюшной полостей, головного мозга;
- эндоскопические исследования;
- прокальцитониновый тест.

Особое значение в последние годы приобрел метод определения прокальцитонина, который позволяет дифференцировать воспалительные реакции, связанные с ЮИА, от воспалительных реакций, обусловленных бактериальной инфекцией. Известно, что при сепсисе и даже при локальном инфекционном процессе отмечается повышение уровня прокальцитонина, в то время как при ЮИА, даже в случае высокой клинико-лабораторной активности системной формы ЮИА, уровень прокальцитонина остается в норме.

ЮИА следует дифференцировать с заболеваниями ревматологического профиля, в клинической картине которых присутствует суставной синдром. К ним относятся системная красная волчанка, ревматизм, дерматомиозит, ювенильная склеродермия (системный склероз). ЮИА у детей дифференцируют также с «реактивными артропатиями», с заболеваниями, объединенными под названием «остеохондропатии», с псориатической и подагрической артропатиями, с туберкулезным поражением суставов и с целым рядом наследственных генетических синдромов, при которых присутствует поражение опорно-двигательного аппарата.

Если *системная красная волчанка* (СКВ) протекает с яркой клинической картиной суставного синдрома и отсутствием кожных проявлений, то это вызывает значительные дифференциально-диагностические трудности. В такой ситуации помогает появление на ранних этапах болезни признаков поражения кожи («бабочка»), ЦНС и почек, что не типично для ЮИА, а также не эрозивный характер артрита. Дополняют дифференциальный диагноз наличие лейкопении, тромбоцитопении, низкий уровень комплемента, наличие антител к ДНК и LE-клеток в крови, что относится к диагностическим критериям СКВ.

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) изменила свое течение. Нередко первым ее признаком является артрит, но в отличие от ЮИА он имеет не эрозивный характер и быстрое обратимое течение на фоне терапии. Артриту при ревматизме всегда предшествует стрептококковая инфекция, острая (ангина, скарлатина) или обострение хронического тонзиллита на фоне вирусной инфекции, в анамнезе есть указания на наличие «семейной агрегации» ревматизма и, наконец, уже на ранних стадиях ревматизма обнаруживается поражение сердца – миокардит и (или) эндокардит. У части детей имеет место ревматическая хорея. В крови определяется высокий уровень антистрептококковых антител (АСЛО, АСГ и др.), что не характерно для больных с ЮИА.

Ювенильная склеродермия в форме системного склероза (СС) практически всегда протекает с вовлечением в процесс опорно-двигательного

аппарата. В постановке дифференциального диагноза помогают наличие характерных для СС вазоспастических нарушений по типу синдрома Рейно, эзофагита, индуративно-атрофических проявлений кожного синдрома, генерализованного прогрессирующего системного облитерирующего эндартериита. Известно, что СС, как и ЮИА, заболевание клинически полиморфное, что позволило выделить несколько самостоятельных форм. Некоторые из них, например, overlap-синдром (перекрестный синдром) требует уже на самых начальных этапах развития проведения дифференциальной диагностики с ЮИА.

Реактивные артриты (ReA) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений после (или на фоне) острой или персистирующей энтероколитической (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella Newcastle*, *Campylobacter jejuni*) или урогенитальной (*Chlamidia trachomatis*, уреаплазмоз и др.) инфекции.

Инфекции респираторного тракта, связанные с *Mycoplasma pneumoniae*, и особенно *Chlamydia pneumoniae*, также могут служить причинами развития ReA.

Инфекционный агент в случае развития артрита, из синовиальной жидкости не высеивается. В ситуациях, когда инфекционный возбудитель, например хламидия, шигелла, сальмонелла, хламидия и др., обнаруживается в синовиальной жидкости, артрит рассматривается как инфекционный (хламидийный, сальмонеллезный и др.).

По литературным данным, у ряда пациентов постиерсениозный артрит принимает рецидивирующее многолетнее течение и спустя годы может трансформироваться в классический анкилозирующий спондилоартрит.

В последние годы убедительно доказано, что реактивные артриты, которые развиваются на фоне (или после перенесенных) кишечных и мочеполовых инфекций ассоциированы с HLA-B27. Есть предположения – либо HLA-B27 является рецептором для микробов, что ведет к генерализации инфекции, либо этот антиген принимает непосредственное участие в инициации клеточных иммунных реакций, что ведет к неадекватности иммунного ответа и к персистенции микроорганизма.

Актуальной проблемой педиатрии являются хламидия-индуцированные реактивные артриты – они нередко при прогрессировании приводят к развитию эрозивно-деструктивных изменений в суставах.

Установлено, что *Chlamydia trachomatis* – общепризнанный и наиболее частый триггерный агент урогенных реактивных артритов и что реактивный артрит развивается менее чем в 1% случаев хламидийной инфекции.

Проблемы хламидийных артритов:

1. Стертость клинических проявлений инфекции и артрита. Урогенитальная хламидийная инфекция, как правило, протекает мало- или асимптомно. Манифестные формы заболевания регистрируются обычно в тех наблюдениях, когда имеет место ассоциированная инфекция.

2. Изменившаяся клиническая картина болезни: чаще полиартрит (50%) и олигоартрит (30%), реже – спондилоартрит (10%), артралгии (8%), моноартрит (5%) и ахиллоденит (5%).

3. Разнообразие вариантов течения РеА: Острое (10-15%) – до 4 месяцев. Затяжное – до 1 года. Хроническое (персистенция хламидийной инфекции) – свыше 1 года. Рецидивирующее (рецидивы РеА).

4. Поздняя диагностика: до 1 месяца – 13%; от 1 до 6 месяцев – 30%; после 6 месяцев – 50%.

5. Серонегативность. Отсутствие продукции противохламидийных антител IgA, IgM и IgG в диагностических титрах почти у 40% больных хламидия-индуцированным артритом, но при этом хламидии выявляются у всех пациентов цитологическим методом, РИФ и методом посева на среду McCoу.

6. Микстинфекция. Характерной особенностью воспалительных заболеваний органов малого таза на современном этапе является тенденция к течению по типу микст-инфекций (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, трихомонады – до 30%, вирус герпеса – до 25%).

Варианты поражения периферических суставов при хламидия-индуцированных артритах: по типу реактивного артрита и по типу артрита с деструкцией.

Описан ряд клинических особенностей ЮИА (особенно у подростков), позволяющих предполагать вероятную ассоциацию артрита с хламидийной инфекцией:

Припухлость с гиперемией кожи над отдельными суставами.

Ассиметричное поражение суставов кистей и/или стоп.

Наличие у пациента энтезитов и талалгий.

Длительный субфебрилитет (исключены наиболее вероятные причины).

Сохраняющаяся температурная реакция при назначении метотрексата.

Высокая лабораторная активность процесса при умеренных клинических признаках артрита (например-СОЭ 40-50 мм/час; но нет ярких острых артритов/синовитов).

Прогрессирующий деструктивный артрит (в том числе изменения в суставах 4-5 пальцев стоп), без эффекта от лечения метотрексатом и внутрисуставного введения ГКС.

При подтверждении у пациента с ЮИА хламидийной инфекции, диагноз должен формулироваться, как ЮИА, ассоциированный с хламидийной инфекцией.

Лечение неосложненной хламидийной инфекции обычно не представляет больших трудностей. Лечение хронических и рецидивирующих форм чаще всего достаточно сложная и трудная задача. К сожалению – единой тактики в отношении лечения пациентов с хронической хламидийной инфекцией не существует. В последние годы активно нарастает резистентность хламидийной инфекции и артритов к проводимой антибактериальной терапии. Материальным субстратом резистентности являются мобильные структуры, представляющие собой замкнутые кольца двухнитиевой ДНК – их называют «плазмидами».

«Плазмиды» изначально невосприимчивы к нескольким антибиотикам, или к целой их группе. Установлено, что плазида может интегрироваться в хромосому и реплицироваться с ней, благодаря этому передается информация о резистентности к ряду антибиотиков непосредственно в генетический аппарат хламидийной клетки и такая хламидия становится нечувствительной к данным антибиотикам.

Активны в отношении хламидийной инфекции: тетрациклины, макролиды, фторхинолоны и рифампицин.

Предотвращение формирования антибиотикорезистентности: смена групп препаратов при проведении повторных курсов лечения, рациональные комбинации антибиотиков (макролиды + доксициклин), назначение достаточных по длительности сроков антибактериальной терапии.

«Персистирующая» хламидийная инфекция – это состояние, при котором хламидии находятся в виде «форм-плазмид» внутри клетки: они не делятся, следовательно - недоступны для бактериостатических антибиотиков, недоступны для антител и макрофагов и этот микроорганизм – практически не узнаваем иммунной системой макроорганизма.

«Персистирование» хламидийной инфекции может развиваться при использовании цефалоспоринов, особенно 1-2 поколений, бета-лактамов антибиотиков, сульфаниламидов, низких доз гамма-интерферона и

неоправданно коротких курсов и низких доз антибиотиков. При этом развивается так называемый «энергетически-зависимый паразитизм».

Установлено, что до полной ликвидации хронической и «персистирующей» хламидийной инфекции излечить больного от реактивного хламидия-индуцированного артрита невозможно.

Туберкулез суставов у 80% пациентов протекает в виде хронического моноартрита. Поражаются преимущественно тазобедренные и коленные суставы. Чаще болят мальчики и мужчины. В последние годы значительно возросла частота туберкулеза у детей, причем нередко первым его проявлением, минуя поражение легких, бывает процесс в суставах, позвоночнике и в почках. Несколько изменился и характер течения туберкулеза, он приобрел черты острого воспаления.

Туберкулезный процесс, протекающий с поражением опорно-двигательного аппарата, проходит несколько стадий. Начальная, преартритическая, стадия характеризуется непостоянными, чаще при движении, болями в суставе. С переходом в артритическую стадию развивается картина острого воспаления в суставных структурах: резкая болезненность, отек, ограничение движения, выпот в суставе. Выпот и периартикулярный отек резко меняют конфигурацию сустава. У больного нарушается походка. При поражении тазобедренного сустава она становится «утиной», если процесс двухсторонний или «припадающий» – при поражении одного сустава. На этом фоне быстро появляется атрофия мышц ягодицы и бедра. Следует подчеркнуть, что у детей может возникать также туберкулезное поражение позвоночника (болезнь Потта), при котором основной специфический процесс по типу казеозного остита развивается в теле позвонков: быстро формируется их сплющивание преимущественно в переднем отделе. Позвонки на боковой рентгенограмме имеют клиновидную форму.

Дифференциальная диагностика ЮИА с туберкулезным артритом нередко представляет значительные трудности. Критериями дифференциального диагноза могут быть указания в анамнезе на туберкулез в семье, положительная реакция Манту, наличие микобактерии туберкулеза в синовиальной жидкости и отрицательный РФ. Для уточнения диагноза проводится рентгенологическое исследование суставов (при необходимости - компьютерная томография суставов) и артроскопическое исследование с биопсией синовиальной оболочки и хряща. В преартритической стадии туберкулезного артрита на фоне нормальной костной ткани может выявляться очаговая перестройка рисунка костных трабекул. В артритической стадии определяются краевые дефекты костей. Позже

обнаруживается ограниченная костная полость с наличием секвестра на фоне сужения суставной щели и изъеденности контуров подхрящевых структур кости.

Остеохондропатии – это самостоятельная группа заболеваний суставов у детей и подростков с длительным течением и чаще благоприятным исходом. Этиология малоизвестна, но установлено, что в основе развития этих заболеваний лежит аваскулярный (асептический) некроз кости и костного мозга. Для большинства остеохондропатий доказана их наследственная природа (болезнь Шлаттера, болезнь Шейерманна-Мау, болезнь Пертеса, болезнь Келлера II). Как правило, эта группа заболеваний выявляется у пациентов с высоким уровнем мезенхимальных стигм, указывающих на соединительнотканную диспластичность, что подчеркивает дизонтогенетическую природу большинства остеохондропатий.

В ряде случаев торпидное течение моноолигоартритов у детей с ЮИА требует проведения дифференциальной диагностики с этой группой заболеваний. Остеохондропатии могут протекать с локализацией патологического процесса в эпифизе, апофизе, в трубчатой кости, в коротких трубчатых костях или в субхондральном слое суставных структур костей.

Болезнь Кёнига (F. König, немецкий хирург, 1832-1910; синоним: рассекающий остеохондроз, остеохондрит рассекающий) – заболевание, характеризующееся ограниченным субхондральным некрозом суставной поверхности кости тазобедренного или коленного сустава. Чаще всего встречается у мужчин в возрасте 15-30 лет. Предрасполагающим фактором может быть травма или длительная физическая нагрузка на сустав. Это приводит к нарушению кровоснабжения отдельного участка кости, расположенного под хрящом, далее развивается его некроз и отторжение его вместе с участком суставного хряща в полость сустава. Возникает так называемая «суставная мышь». Процесс отторжения протекает медленно, а размер «суставной мыши» может быть от просяного зернышка до фасоли.

В начале заболевания, когда не произошло отторжения участка ткани хряща отмечается скудность его проявлений. В суставе может отмечаться непостоянная боль, иногда появляется выпот (скопление жидкости в полости сустава). С прогрессированием заболевания боль принимает более постоянный характер, усиливается при ходьбе. Отмечается тугоподвижность в суставе. После того, как участок хряща отделился в полость сустава, может возникнуть блокада сустава. Это происходит в результате ущемления оторвавшегося участка ткани между суставными поверхностями костей. Это вызывает боль и резкое ограничение движений в суставе. Со временем развиваются атрофия четырехглавой мышцы бедра и деформирующий

артроз. На рентгенологических снимках каких-либо изменений, как правило, нет. Основные признаки заболевания можно определить на МРТ – значительный внутрикостный «отек» пораженного участка кости. Впоследствии возникает ответная реакция сустава в виде синовита (припухлость, отек сустава) и усиления болевых ощущений. Далее отмерший участок мышечка «отваливается» от бедренной кости с образованием хондромного тела («суставной мышцы»).

На первой стадии возможно консервативное лечение (назначение сосудистых препаратов, препаратов, улучшающих питание и восстановление суставного хряща, физиотерапии и исключения физической нагрузки). Если положительной динамики не отмечается, то пациенту проводится оперативное лечение – артроскопическая тунелизация поврежденного участка под артроскопическим контролем и рентгеновским мониторингом. Одновременно из полости сустава удаляются хондромные тела («мышки»). В более запущенной стадии заболевания, с образованием участка некроза, единственным способом, позволяющим радикально изменить ситуацию, является замещение поврежденной кости с хрящом путем мозаичной хондропластики.

Болезнь Легга-Кальве-Пертеса (или остеохондропатия эпифиза головки бедра). Это субхондральный некроз ядра окостенения эпифиза головки. Болезнь практически одновременно (1909-1910 г.) описана всеми тремя авторами. Вызывается множеством причин, среди которых важнейшей является наследственная предрасположенность. Предполагается, что она заключается в «дефектности» ряда обменных, гормональных, биохимических факторов. Есть данные, что у детей с болезнью Пертеса обнаружено высокое содержание щелочной фосфатазы, кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови, а с мочой выделяется повышенное количество глутаминовой кислоты и пролина. Заболевание возникает преимущественно в возрасте 5-12 лет, как правило, поражается один, чаще правый, тазобедренный сустав. Мальчики заболевают в 5 раз чаще девочек. Первыми симптомами болезни являются боль и хромота, затем присоединяются признаки контрактуры в тазобедренном суставе: ранние - ограничение внутренней и наружной ротации и отведения, более поздние - ограничение сгибания и приведения. При проведении дифференциальной диагностики с ЮРА исключительное значение имеют рентгенологические признаки 1-й, то есть начальной стадии болезни Пертеса, так как от своевременной диагностики зависит ее исход.

1-я стадия болезни Пертеса характеризуется некрозом губчатой кости эпифиза и костного мозга. Эта стадия вызывает наибольшие диагностические

трудности. На рентгенограмме в этот период болезни выявляются расширение и уплотнение теней мягких тканей, окружающих тазобедренный сустав, расширение тени капсулы тазобедренного сустава вследствие синовита.

В связи с отеком – формируется расширение межмышечных пространств между средней, малой ягодичной и подвздошно-поясничной мышцами. Развивается остеопороз костей тазобедренного сустава и соответствующей половины костей таза, извилистость и неравномерность хрящевой эпифизарной пластинки, наличие краевой узуры на смежных поверхностях эпифиза головки и шейки бедра в области эпифизарной зоны. Выявляется уплощение сферического контура эпифиза и увеличение высоты суставной щели (синовит).

В конце 1-й стадии в параэпифизарной зоне шейки бедра могут выявляться очаги деструкции, в области которых спустя время формируются кисты, шейка укорачивается, становится шире, сустав практически разрушается. Эта стадия может продолжаться 4-6-8 мес. В настоящее время лечение этого заболевания только хирургическое: чем раньше, тем лучше исход.

Болезнь Осгуда-Шляттера (остеохондропатия бугристости большеберцовой кости) встречается преимущественно у мальчиков 13-15 лет. После повышенной физической нагрузки (бег, ходьба, приседания) или без видимой причины появляются боли в области бугристости большеберцовой кости, уплощение и выбухание хряща, локальная болезненность при пальпации. Рентгенологически определяется фрагментация, разрыхление зоны роста, уменьшение в размере апофиза бугристости большеберцовой кости.

Остеохондропатия ладьевидной кости стопы (Келлера болезнь I). Встречается у детей в возрасте 5-12 лет, преимущественно у мальчиков. Процесс чаще двухсторонний. Почти внезапно развивается асептический некроз губчатой части кости, но при этом сохраняется структура покровного хряща. Ребенка беспокоят боли в области тыльной поверхности стопы, нередко боли усиливаются ночью. Постепенно развивается хромота, дети ходят, опираясь на наружный край стопы. На уровне ладьевидной кости появляется припухлость без признаков воспаления. Процесс продолжается 8-12 мес. иногда до 2 лет. Важным диагностическим критерием служит рентгенологическая картина: в начальной стадии выявляется остеопороз с последующим уменьшением ядра окостенения ладьевидной кости, иногда присоединяется ее фрагментация. В целом течение болезни благоприятное и

при своевременной иммобилизации и разгрузке стопы процесс заканчивается восстановлением структуры и формы кости.

Остеохондропатия головок плюсневых костей (Келлера болезнь II). Возникает в возрасте 10-20 лет, несколько чаще у девочек и у женщин. Обычно поражаются головки II и III метатарзальных костей. Болезнь развивается постепенно, начинается с болей у основания II–III пальцев стопы, усиливающихся при ходьбе. В этой области появляются отек и припухлость. Больные ходят с опорой на пятку, разгружая этим передний отдел стопы. Нередко в связи с развивающимся лимфатическим отеком может появиться припухлость в области голеностопного сустава, что в последующем способствует формированию деформирующего артроза.

Рентгенологически характерны уплотнение и снижение высоты головки плюсневой кости, она может приобретать пятнистый рисунок. В конечной стадии заболевания полного восстановления структуры кости обычно не наблюдается.

Клещевой боррелиоз (лаймская болезнь). Впервые это заболевание описано в 70-х годах в городе Лайм (США), когда у детей после экскурсии в лес была зарегистрирована вспышка артритов, характеризующихся короткими рецидивирующими атаками асимметричного припухания и болезненности в нескольких крупных суставах, преимущественно коленных. Как правило, это сочеталось с признаками системного заболевания, проявляющегося поражением кожи, в виде кольцевидной мигрирующей эритемы и хронического атрофического акродерматита, иногда неврологическими нарушениями (менингит, энцефалит, краниальные невриты, радикулоневриты, миелит) и поражением со стороны сердечно-сосудистой системы (диффузный кардит, поражение проводящей системы сердца, перикардит).

Возбудителем лаймской болезни признаны боррелии. Особенностью боррелий является их генотипическое (описано 8 генотипов) и фенотипическое разнообразие, что обуславливает клинико-иммунологический полиморфизм этого заболевания. Переносчики возбудителя – клещи, которые могут обитать практически во всех географических зонах, хотя существуют эндемические очаги с преобладанием определённой фенотипической группы боррелий. Считается, что лайм-артриты у детей развиваются чаще, чем у взрослых, страдающих лаймской болезнью. В настоящее время боррелиоз регистрируется практически во всех регионах Беларуси.

При проведении дифференциальной диагностики с ЮИА важно знать приоритетные для лайм-артрита признаки. В раннем периоде наблюдаются

артралгии, что является частью общевоспалительного синдрома (повышение температуры тела, озноб, эритема, головные боли, потливость и т.д.). Спустя несколько дней (недель или даже месяцев!) развивается короткая атака интермиттирующего моно- и олигоартрита крупных или средних суставов, чаще коленных. Артрит имеет доброкачественное течение, характеризующееся постепенным удлинением интервалов между атаками и укорочением продолжительности атак с последующим выздоровлением, но только на фоне терапии основного заболевания. В последние годы часто регистрируются случаи формирования хронического эрозивно-деструктивного синовита/артрита, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики боррелиозного артрита с ЮИА уже на ранних стадиях болезни.

Диагноз боррелиоза ставится на основании анамнеза (укус клеща), клинических проявлений, характерных для данного заболевания и результатов исследования доступных биологических сред (кровь, синовиальная и спинномозговая жидкость) на антитела к боррелиям, методы ИФА, ПЦР и др.

При боррелиозах определение чувствительности к антибиотикам возбудителей, вызвавших заболевание у конкретного пациента, практически не представляется возможным. В процессе развития и течения лаймской болезни признаки инфицированности имеются на любой стадии, в связи с чем, антибиотики применяются на всех этапах болезни.

Borrelia burgdorferi чувствительны к цефалоспорином II, III и IV поколений (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим и др.), тетрациклином, макролидам, некоторым полусинтетическим пенициллинам. *Borrelia burgdorferi* менее чувствительны к пенициллину, оксациллину, хлорамфениколу. *Borrelia burgdorferi* устойчивы к аминогликозидам, ципрофлоксацину, рифампицину, триметоприм сульфаметоксазолу. В настоящее время нет единого мнения о продолжительности лечения в каждом конкретном случае для эффективного предотвращения персистенции возбудителя.

Синдром генерализованной гипермобильности суставов – это один из тех синдромов, включая фибромиалгию, который легко пропустить. Около 10% людей выходят за пределы нормальной подвижности суставов в сторону гиперподвижности. В среднем у 10-15% таких пациентов гипермобильность носит патологический характер (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, акромегалия и др.) Скрининг-контролем для генерализованной гипермобильности может быть модифицированный счет Байтона, облегчающий ее диагностику:

1. Разгибание мизинца на 90 градусов и более (по одному баллу с каждой стороны).

2. Приведение большого пальца через сторону и назад до соприкосновения с предплечьем (по одному баллу с каждой стороны).

3. Переразгибание локтевого сустава на 10 градусов (по одному баллу с каждой стороны).

4. Переразгибание коленного сустава на 10 градусов и более (по одному баллу с каждой стороны).

5. Дотронуться ладонями до пола, не сгибая колен (1 балл).

Максимальное количество баллов – 9.

Диагноз гипермобильности ставиться при 6 и более баллах.

Фибромиалгия характеризуется следующими чертами:

1. Плохой сон, с чувством усталости при просыпании.

2. Недомогание, сонливость.

3. Раздражительность.

4. Множественные региональные боли, в том числе и боли в области позвоночника, не уменьшающиеся при приеме анальгетиков.

5. Гиперчувствительность определенных точек при пальпации (нижняя часть шейного отдела позвоночника, середина надостной мышцы, болезненность мышечного валика над трапецевидной мышцей, болезненность в точке, находящейся на 1,0 см дистальнее латерального надмыщелка, нижнепоясничный отдел позвоночника, верхнеягодичная область, медиальная жировая подушка коленного сустава). Фибромиалгия может быть первичной (чаще у женщин среднего возраста) и вторичной на фоне различных ревматических заболеваний, сопровождающихся болевым суставным или миалгическим синдромом. Пациенты требуют углубленного обследования.

ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Лечение ЮИА зависит от формы и характера течения заболевания.

Цели терапии:

- 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.

Режим. В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лонгет противопоказана, так как способствует развитию контрактур, мышечной атрофии, усугублению остеопороза, быстрому развитию анкилоза.

Физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Нежелательны бег, прыжки, активные игры. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Ограничить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Лечебная физкультура. Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов – тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период развития коксита и асептического некроза тазобедренных суставов передвижение пациента без костылей противопоказано. Лечебная физкультура проводится в соответствии с индивидуальными возможностями пациента.

Диета. Рекомендуется употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза. У пациентов с синдромом Кушинга целесообразно ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета.

Показания к госпитализации:

- развитие системных проявлений (лихорадка, поражение сердца, легких).
- выраженное обострение суставного синдрома.
- подбор иммуносупрессивных препаратов.
- отсутствие эффекта при амбулаторном лечении обострения.
- присоединение интеркуррентной инфекции.
- наличие сомнений в правильности установленного диагноза.

Согласно классификации, принятой на 5-м заседании Международной лиги по борьбе с ревматизмом ВОЗ (1993 г.), все противоревматические лекарственные средства подразделяются на модифицирующие симптомы заболевания, модифицирующие течение заболевания и контролирующие течение заболевания. С учетом этой классификации к симптом-модифицирующим противоревматическим средствам относят нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) и глюкокортикоиды (ГК). К болезнь-модифицирующим противоревматическим средствам относятся базисные препараты – цитотоксические (метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил) и нецитотоксические (антималарийные препараты (делагил, плаквенил), сульфасалазин, Д-пеницилламин, соли золота). При лечении ювенильного ревматоидного артрита практически не используются соли золота, Д-пеницилламин и хлорамбуцил в связи с низкой эффективностью и значимыми побочными эффектами. Ни один из существующих современных лекарственных средств в полной мере достоверно не предотвращает развитие костной деструкции, в связи с чем нет ни одного препарата, который можно было бы отнести к болезни-контролирующей группе антиревматических препаратов. Однако, в ревматологии с 1994 г. успешно используются генно-инженерные биотехнологические лекарственные средства (ГИБЛС), направленные на ключевые механизмы прогрессирования ревматоидного артрита – провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и другие.

В настоящее время в лечении ЮИА используется агрессивная тактика в самом начале болезни (2-3-4 препарата или метода их введения, с последующей отменой до одного базисного препарата поддержания). В случае точной постановки диагноза прогрессирующего течения ЮИА, терапия должна быть «опережающей», т. е. включать в себя «базисные» средства, влияющие на прогрессирование. Терапия любых форм артритов должна быть комплексной и включать ортопедические и реабилитационные

мероприятия, которые следует начать в стационаре и продолжить в соответствующем санатории и на дому.

НПВЛС являются одной из наиболее востребованных групп лекарственных средств, которые нашли свое широкое применение в различных областях медицины благодаря уникальному сочетанию противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия.

Спецификой использования НПВЛС при ЮИА является необходимость длительного, часто многолетнего, регулярного приема лекарственных средств, на фоне которого помимо положительных могут возникать побочные эффекты. В целях терапии для пациента необходимо подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Известно, что противовоспалительный эффект отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание происходит уже в первые часы после приема, в то время, как противовоспалительный эффект появляется только на 10-14-й день постоянного, регулярного приема НПВЛС, а при назначении напроксена и мелоксикама еще позднее – на 2-4-й неделе приема.

Лечение необходимо начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2-3 дня дозу можно повысить. При длительном курсовом приеме НПВЛС принимают после еды. После приема НПВЛС в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики эзофагита. Время приема лекарственного средства может определяться временем максимально выраженной симптоматики с учетом хронофармакологии конкретного препарата. При утренней скованности целесообразно как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВЛС или назначение на ночь длительно действующих препаратов.

Важно помнить, что НПВЛС оказывают только симптоматический эффект, не влияя на патогенез заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование ревматоидного процесса, предотвратить развитие деформаций суставов. Однако облегчение, которое приносят НПВЛС, объясняет широкое их применение у детей с ревматическими заболеваниями, особенно во время проведения дифференциальной диагностики ювенильных артритов, при подборе базисной противоревматической терапии, во время обострений суставного синдрома. При достижении стойкой клинико-лабораторной ремиссии необходимости в продолжении использования НПВЛС нет.

НПВЛС, используемые в детской практике, и рекомендуемые дозы

Лекарственное средство	Доза, мг/кг в сутки	Максимальная суточная доза (мг)	Кратность приемов
Диклофенак натрия	2-3	100	2-3
Индометацин	1-2	100	2-3
Напроксен	15-20	750	2
Ибупрофен	20-40	800-1200	2-4
Нимесулид	5	250	2-3
Мовалис	0,3-0,5	15	1

Основным негативным действием всех НПВЛС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. К побочным эффектам данной группы лекарственных средств также относят нарушения функции печени, почек, гематологические, аллергические реакции и др. Профилактика гастропатий, возникающих при применении НПВЛС, является одной из наиболее актуальных проблем безопасности применения препаратов этой группы. Она заключается в замене неселективных НПВЛС на блокаторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2, а также в использовании антисекреторной терапии.

В свете последней информации о побочных действиях и гепатотоксичности НПВЛС не рекомендуется назначать их детям в качестве базисных на продолжительный период времени. Монотерапию НПВЛС следует проводить не более 2-4 недель, то есть до постановки достоверного диагноза ЮИА, после чего назначается метотрексат. Целесообразно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам). Детям старше 6 лет в качестве препаратов первой линии назначаются диклофенак или напроксен, до 6 лет – ибупрофен.

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным эффектом, подавляя такие факторы в патогенезе ЮИА, как провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и факторы развития иммунного ответа (ИЛ-2 и ИЛ-2-рецепторы). Иммуносупрессивное воздействие ГКС осуществляется благодаря влиянию как на клеточные реакции, в частности на Т-лимфоциты, так и на синтез иммуноглобулинов, т.е. на гуморальный иммунитет. Несмотря на все свои достоинства ГК имеют серьезные побочные действия, что в последние годы ограничивает их использование в лечении ЮИА. В настоящее время используется в основном 2 препарата – преднизолон и метилпреднизолон (метипред, солюмедрол). Оба препарата обладают как противовоспалительными, так и иммуносупрессивными свойствами. Применение ГК для перорального приёма в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с системными, и особенно с суставными вариантами ЮИА, нецелесообразно. Не желательно назначать ГК детям до 5 лет (и особенно до 3 лет), а также в

препубертатном возрасте. Назначение ГК может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка. В случае назначения ГК доза преднизолона не должна превышать 0,2-0,5 мг/кг/сут, а суточная доза – 15 мг.

В последние годы чаще всего ГК используются в виде курсов пульс-терапии, которая подразумевает внутривенное капельное введение больших доз ГК 1 раз в день в течение 3 дней. У детей пульс-терапия проводится из расчета 10-15-20 мг/кг (не более 500 мг) в течение 3-5 дней в убывающей дозировке. Препарат вводят капельно в 200 мл физиологического раствора с гепарином (50-75 ед/кг массы) 1 раз в сутки в утренние часы. Этот метод введения ГК быстро (в течение 24 часов) подавляет активность воспалительного процесса и купирует основные клинические симптомы заболевания. Еще одним преимуществом данного метода является быстрое выведение препарата, кратковременная супрессия надпочечников, восстановление их функции через 4 недели.

При проведении пульс-терапии могут развиваться трансфузионные нежелательные явления:

- повышение артериального давления;
- гипергликемия;
- покраснение лица;
- головная боль, головокружение;
- изменение вкуса;
- сердцебиение;
- эйфория.

Длительное неоправданное применение ГК сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов:

- задержкой роста и полового развития,
- развитием тяжелого стероидного остеопороза (наиболее выражен в грудном и поясничном отделах позвоночника, проявляется снижением высоты тел позвонков, компрессионными переломами, сопровождается симптомами сдавления корешков спинного мозга),
- обострением хронической инфекции,
- развитием эрозий и язв в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта,
- повышением артериального давления,
- развитием ожирения (имеет характерные черты – лунообразное лицо, отложение жира на шее, груди, животе, стероидный «горб», атрофия мышц рук и ног),
- нарушениями психики,

- кожными изменениями (гипертрихоз, гнойная инфекция кожи, стрии, травматизация кожи, грубые рубцы, ухудшение заживления ран, стероидные угри на лице и туловище),

- развитием заднекапсульной катаракты.

Поэтому назначение ГК при ЮИА внутрь должно проводиться по строгим показаниям. Тем не менее, при тяжелых формах ЮИА, угрозе для жизни ребенка назначают преднизолон внутрь. Высокие дозы преднизолона (более 0,6 мг/кг/сут) купируют островоспалительные изменения в суставах, контролируют активность системных проявлений. Однако снижение дозы преднизолона и его отмена, как правило, приводят к обострению заболевания. Повторное назначение преднизолона в первоначальной дозе у большинства пациентов уже недостаточно эффективно.

В связи с вышеизложенным показанием к назначению ГК для перорального приема является только неэффективность внутривенного введения ГК, иммуносупрессивных и биологических лекарственных средств в комбинации или без внутривенного введения ГК.

В случае назначения ГК перорально доза преднизолона не должна превышать 0,2-0,5 мг/кг в сутки, суточная доза – 15 мг. Максимальная доза должна приниматься не более месяца после достижения ремиссии. В дальнейшем доза ГК постепенно снижается до поддерживающей по схеме с последующей отменой.

Снижение дозы ГК должно быть медленным. Скорость снижения зависит от исходной суточной дозы: до 15 мг преднизолона снижают по 1,25 мг 1 раз в 3-4 дня, с 15 мг до 10 мг – по 1,25 мг 1 раз в 5-7 дней, с 10 мг до 5 мг – альтернирующее снижение (по четным дням ребенок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечетным – на 1/8 таблетки меньше; такой режим приема сохраняется в течение 7-10 дней; при отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить; в течение следующих 7-10 дней ребенок принимает постоянную дозу преднизолона), с 5 мг и до полной отмены – альтернирующее снижение (по четным дням ребенок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечетным – на 1/8 таблетки меньше; такой режим приема сохраняется в течение 14 дней; при отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить; в течение следующих 4 недель ребенок принимает постоянную дозу преднизолона).

Противопоказана отмена преднизолона в течение 2-4 месяцев у пациентов с системным ЮИА, получавших его в дозе 1 мг/кг и выше. Дозу можно начинать медленно снижать только на фоне устранения системных проявлений и клинически значимого эффекта терапии иммунодепрессантами длительностью не менее 1 месяца.

Не рекомендуется назначать ГК детям в возрасте до 5 лет (особенно до 3 лет) и в препубертатном возрасте. Назначение ГК в данном случае может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка.

Снижение дозы и отмена преднизолона, как правило, сопровождаются развитием синдрома отмены с обострением клинических проявлений и повышением лабораторной активности, особенно у пациентов, длительно его получавших. Синдром отмены проявляется миалгиями, артралгиями, мышечной дрожью, лихорадкой, тошнотой, рвотой, депрессией.

Это явление можно предотвратить одновременным введением ГК внутрисуставно. Локальная терапия ГК быстро купирует воспалительные изменения в суставах, сохраняет их функциональную активность. Благодаря их системному эффекту снижается общая воспалительная активность заболевания и активность системных проявлений, купируются воспалительные изменения в не пунктируемых суставах. Для внутрисуставных инъекций используются ГК пролонгированного действия: метилпреднизолон (метипред, солюмедрол) и дипроспан – комбинированный препарат, содержащий быстродействующую (бетаметазона дифосфат) и длительно действующую (бетаметазона дипропионат) составляющие. Эффект от внутрисуставного введения ГК сохраняется в течение 6 недель. В крупные суставы вводится 1 мл дипроспана, а в средние – 0,5 мл. Не следует забывать, что локальное введение ГК дает и системный противовоспалительный эффект. Кратность введения в один сустав обычно не превышает 2-3 раза в год не чаще чем 1 раз в месяц. После введения необходим покой суставов не менее 48-72 ч.

Дозы ГК для введения в суставы

Суставы	Препарат (доза)
Крупные <ul style="list-style-type: none"> • коленные • плечевые • голеностопные 	Метилпреднизолон (1,0 мл – 40 мг) Бетаметазон (1,0 мл – 7 мг)
Средние <ul style="list-style-type: none"> • локтевые • лучезапястные 	Метилпреднизолон (0,5-0,7 мл – 20-28 мг) Бетаметазон (0,5-0,7 мл – 3,5-4,9 мг)
Мелкие <ul style="list-style-type: none"> • межфаланговые • пястнофаланговые 	Метилпреднизолон (0,1-0,2 мл – 4-8 мг) Бетаметазон (0,1-0,2 мл – 0,7-1,4 мг)
Не рекомендуется введение в тазобедренные суставы (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	

Противопоказания к локальной терапии ГК:

- локальная или системная инфекция;

- выраженная костная деструкция;
- выраженный околоуставной остеопороз;
- сложный доступ к суставу;
- патология свертывания крови;
- неэффективность предыдущей в/с терапии.

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций ГК:

- «стероидная артропатия» и остеонекроз;
- ятрогенная инфекция и гемартроз;
- атрофия тканей, липодистрофия, жировые некрозы, кальцификация;
- разрывы сухожилий;
- повреждение нервных стволов;
- «постинъекционное» обострение;
- эритема, ощущение жара.

НПВЛС и ГК оказывают противовоспалительное и болеутоляющее действие, но не останавливают прогрессирование болезни, деструкцию суставов, поэтому в качестве базисного препарата в лечении ЮИА предпочтение отдается цитотоксическим иммунодепрессантам, в частности – метотрексату.

На протяжении многих десятилетий метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» для пациентов с ревматоидным артритом, как взрослых, так и детей. МТ является антиметаболитом и влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. МТ ингибирует дегидрофолатредуктазу и другие фолат-зависимые ферменты в организме человека (тимидилатсинтазу и 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид), что приводит к нарушению синтеза ДНК в быстроделющихся клетках. Высвобождение аденозина за счет подавления активности фолат-зависимых ферментов способствует развитию противовоспалительного эффекта метотрексата даже в низких дозах, при отсутствии подавления дегидрофолатредуктазы. Модуляция метаболизма аденозина приводит к ингибированию активности провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6; интерферонов и фактора некроза опухолей), способствует аденозин-индуцируемой вазодилатации. Иммуносупрессивному эффекту низких доз метотрексата способствует и подавление им восстановления метионина. Выявлены также его свойства индуцировать апоптоз клеток и изменять экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов. Антифолатным эффектом метотрексата объясняются и развивающиеся при его применении побочные эффекты: диспепсические явления, угнетение миелопоэза, гепатотоксичность, лимфаденопатия, поражение легких, канцерогенное и тератогенное действие. В связи с этим,

обязательно проводится тщательное клиническое обследование больного до его назначения и регулярное мониторинговое наблюдение изменений в процессе лечения: исключается персистенция вирусов гепатитов, контролируется рентгенография органов грудной клетки, общий и биохимический анализ крови.

Терапию МТ следует начинать сразу после верификации диагноза и проводить в течение первых 3-6 месяцев болезни в дозе, подавляющей активность процесса (12,5-15 мг/м² в неделю внутримышечно). В последующем сохраняется поддерживающая доза метотрексата (7,5-10 мг/м² в неделю, в зависимости от возраста, площади поверхности тела и степени активности заболевания).

Расчет площади тела производится по номографическим таблицам или формуле Костеффа:

$$S = \frac{4m + 7}{m + 90}, \text{ где } m \text{ — масса тела пациента}$$

Метотрексат назначают 1 раз в неделю перорально или парентерально. Это связано с тем, что более частый прием препарата, как правило, ассоциируется с развитием острых и хронических токсических реакций. В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема препарата в больших дозах можно назначать его дробно с 12-часовым интервалом в утренние и вечерние часы.

Эффект от лечения МТ наступает не ранее чем через 3-5 недель от начала лечения. На фоне приема МТ могут быть такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, анорексия, развитие оппортунистических инфекций. Эти побочные эффекты можно снизить одновременным использованием фолиевой кислоты в дозе 1-5 мг/сутки ежедневно, за исключением дня, когда пациент принимает МТ. Рекомендуемые дозы МТ как правило не оказывают негативного влияния на кроветворение и не обладают потенцирующим канцерогенным действием. При длительном использовании МТ необходимо контролировать функцию печени и почек. С целью повышения естественной резистентности организма к интеркуррентным инфекциям может быть предложено одновременное назначение препаратов интерферонового ряда в течение 1,5-3 месяцев.

Отменить МТ можно в том случае, если больной находится в состоянии клинико-лабораторной ремиссии не менее 2-х лет. Отмена иммунодепрессантов у большинства больных вызывает обострение заболевания. Убедительно доказано, что метотрексат наиболее эффективен

при суставных вариантах ЮИА: снижает активность заболевания, индуцирует сероконверсию по РФ. При олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах ЮИА средней степени активности без выраженного прогрессирования костно-хрящевой деструкции используется МТ per os из расчета 10-15 мг/м² в неделю. У большинства больных с системными вариантами ЮИА метотрексат в дозах 10-15 мг/м² в неделю практически не влияет на активность системных проявлений. При системных формах ЮИА и при быстро прогрессирующим суставным формам, а также неэффективности стандартных доз рекомендуется использовать дозу не менее 15 мг/м² в неделю внутримышечно.

Рациональные принципы терапии метотрексатом:

- назначение на ранних стадиях заболевания,
- применение в течение длительного срока,
- коррекция терапии в случае неэффективности при адекватных сроках лечения,
- профилактика побочных действий метотрексата назначением фолиевой кислоты.

Пути преодоления рефрактерности к терапии метотрексатом:

- изменение пути введения на парентеральный (п/к, в/м, в/в) или увеличение расчетной дозы до 15-20 мг/м²/неделю;
- комбинация с другими базисными препаратами (циклоsporин А, сульфасалазин);
- применение генно-инженерной биологической терапии.

Салазопрепараты обладают умеренной способностью снижать активность периферического суставного синдрома, купируют энтезопатии, ригидность позвоночника, снижают лабораторные показатели активности, индуцируют развитие клинико-лабораторной ремиссии у больных с поздним олигоартикулярным и полиартикулярным вариантом идиопатических форм артритов. Клинический эффект наступает на 4-8-й неделе лечения. Назначаются из расчета 25-50 мг/кг/сутки в 2 приема при артрите, ассоциированном с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом (дозу следует повышать до расчетной постепенно). Курс лечения длительный. Может оказывать гепатотоксическое действие и вызывать цитопению (преимущественно лейкопению).

Циклоспорин вызывает не только симптоматическое улучшение, но и оказывает базисное противоревматическое действие. Терапия циклоспорином вызывает уменьшение показателей активности заболевания, выраженности боли и синовита, продолжительности утренней скованности, улучшение функциональной способности суставов. Циклоспорин тормозит

прогрессирование деструктивного процесса в хрящевой и костной ткани суставов, стимулирует репаративные процессы, снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности. Циклоспорин является препаратом выбора для лечения синдрома активации макрофагов при системном ЮРА, а также эффективен для лечения ревматоидного увеита.

Суточная доза для приема внутрь составляет 3,5-5 мг/кг. Начальная доза составляет 3,5 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Если количество капсул не делится на два, то большая доза принимается вечером, но при этом вечерняя доза не должна превышать утреннюю дозу более чем на 25 мг. Терапия циклоспорином в начальной дозе проводится в течение 4 недель, в случае отсутствия эффекта в течение первого месяца лечения доза препарата повышается на 25 мг. Период времени между повышениями дозы должен составлять не менее 2 недель. Повышение дозы проводится под контролем показателей периферической крови (число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) и биохимических показателей (концентрация креатинина, мочевины, билирубина, калия, содержание трансаминаз в сыворотке крови). Не следует превышать суточную дозу выше 5 мг/кг.

При системных вариантах показано внутривенное использование иммуноглобулинов (ВВИГ). При системных формах ЮИА ВВИГ вводят в дозе 1–2 г/кг на курс (ежедневно, не более 5 г на введение). Это купирует системные проявления, подавляет активность интеркуррентных инфекций. При полиартикулярном варианте ЮИА ВВИГ вводят в дозе 0,6-1,0 г/кг на курс (3-5 дней) – 2 раза в месяц в течение 2 месяцев, далее – ежемесячно в течение последующих 3-6 месяцев. Установлено, что при системных вариантах ЮИА – введение ВВИГ индуцирует ремиссию системных проявлений, подавляет активность интеркуррентных инфекций. Противопоказано введение ВВИГ при селективном дефиците иммуноглобулина А.

Отсутствие эффекта традиционных базисных лекарственных препаратов побудило врачей к поиску новых возможностей лечения ЮИА. На сегодняшний день решением этой проблемы стали генно-инженерные биологические лекарственные средства (ГИБЛС).

ГИБЛС относятся к классу фармакологических агентов, созданных с помощью современных биотехнологий и реализующих свой терапевтический потенциал путем точной адресной модуляции иммунного ответа. По химической природе они являются белками или другими макромолекулами, специфически воздействующими на определенные этап развития воспалительного процесса. Данный механизм действия включает

блокирование цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) 1, 6, подавление Т-клеточной активации и деплеции В-клеток.

ГИБЛС обычно относят к одному из трех типов:

1. Вещества, почти идентичные соответствующим белкам человека. Такие молекулы получают с использованием ДНК-технологии.

2. Моноклональные антитела (МАТ) – моноспецифические антитела, каждое из которых представлено идентичными молекулами, направленными к одному и тому же эпитопу «молекулы-мишени», поскольку продуцируются одним единым типом плазматических клеток. МАТ производятся с помощью гибридомных технологий. Названия таких генерических препаратов, применяемых в клинической практике, содержат суффикс «-маб», производный от сокращения «Monoclonal AntiBody».

3. Рецепторные структуры – искусственно соединенные белки, получаемые с помощью ДНК-технологий, обычно на основе природно-существующих рецепторов, которые соединяются с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (IgG). Рецепторный фрагмент молекулы придает подобным структурам высокую специфичность, в то время как иммуноглобулиновый фрагмент обеспечивает стабильность всей молекулы. Названия таких генерических препаратов, применяемых в клинической практике, содержат суффикс «-цепт».

Одной из наиболее значимых для патогенеза ЮИА мишеней является ФНО- α – цитокин, выполняющий очень важные функции в формировании системного воспалительного процесса. Первично он регулирует рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы. Биологические функции ФНО- α включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 и ИЛ-6, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграции из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. Ингибция действия ФНО- α позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. Поэтому среди широкого спектра ГИБЛС, применяющихся для лечения ревматоидного артрита, ингибиторы ФНО- α занимают особое место. Препараты этого класса фактически являются родоначальниками нового направления фармакотерапии не только ревматоидного артрита, но и других ревматических (спондилоартрит, псориатический артрит) и неревматических (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) заболеваний.

Первым ГИБЛС стал инфликсимаб, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО- α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. В 1992 г. инфликсимаб был впервые применен для лечения ревматоидного артрита у человека, а в 1994 г. было проведено первое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности инфликсимаба при ревматоидном артрите. В мае 1999 года в США, затем в феврале 2000 года в Европейском Союзе первым ГИБЛС для лечения ЮИА был зарегистрирован этанерцепт – растворимые рецепторы к ФНО- α . Среди всех биологических агентов, используемых в ревматологии, в отношении этанерцепта накоплен наиболее обширный в мире опыт применения у детей с ювенильным артритом.

Позднее прогресс генной инженерии позволил синтезировать ГИБЛС полностью человеческого моноклональных антител к ФНО- α – адалимумаб. В отличие от химерного антитела инфликсимаба (25% мышинового белка) адалимумаб (хумира) является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО- α , состоящим полностью из человеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость лекарственного средства у пациентов. Препарат назначается детям с массой тела 30 кг и более по 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели, детям с массой тела менее 30 кг по 20 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

Этанерцепт и адалимумаб одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США) и ЕМА (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) для применения при ЮИА с полиартикулярным течением в возрасте >2 лет.

Результаты многочисленных исследований показали, что применение ингибиторов ФНО- α обычно приводит к быстрому, значительному и объективному уменьшению жалоб, симптомов и/или лабораторных показателей, улучшается плотность костной ткани, восстанавливается скорость роста у детей, что приводит к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению активности болезни. Однако 50% больных остаются нечувствительными к ингибиторам ФНО- α , а около трети пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных эффектов.

По данным международных клинических исследований, использование ингибиторов ФНО- α у детей с системной формой ЮИА далеко не всегда позволяет достичь желаемого результата. Это связано с разными патогенетическими механизмами развития системной и суставной форм ЮИА. Прорывом в терапии ревматоидного артрита стал синтез антител к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). Как известно, ИЛ-6 является одним из центральных провоспалительных цитокинов в развитии ЮРА. Он продуцируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, мезангиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками. ИЛ-6 активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов, мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксичных Т-лимфоцитов, а также уменьшает число регулирующих Т-лимфоцитов. ИЛ-6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина.

Развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита, как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения ревматоидного артрита, как амилоидоз, связывается с гиперпродукцией ИЛ-6. ИЛ-6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции.

ГИБЛС, селективно блокирующим ИЛ-6, является тоцилизумаб. Тоцилизумаб – первое рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. Тоцилизумаб вводится внутривенно 1 раз в 2 недели при системном ЮИА и 1 раз в 4 недели при полиартикулярном ЮИА, доза рассчитывается исходя из веса пациента. Детям с массой тела 30 кг и более препарат вводится в дозе 8 мг/кг, с массой менее 30 кг – в дозе 12 мг/кг. Расчёт дозы должен проводиться на основании массы тела пациента при каждом введении. Изменение дозировки должно основываться только на стойком измерении массы тела пациента в динамике. После разведения тоцилизумаб должен быть введён в виде внутривенной инфузии в течение одного часа. Во время введения препарата ребенок должен находиться в стационаре под наблюдением врача, для того чтобы в случае возникновения осложнений они были немедленно купированы.

В случае подкожного применения тоцилизумаб вводится в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом более 30 кг и 1 раз в 3 недели детям с весом менее 30 кг.

Перед назначением ГИБЛС необходимо провести клинико-лабораторное обследование пациента, включающее клинический анализ крови (определение содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ), биохимический анализ крови (определение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови), определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, РФ, СРБ, полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, включающее постановку реакции Манту с 2 туберкулиновыми единицами, проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Значительные трудности для педиатрической практики в ситуациях, требующих назначения ГИБЛС, представляет интерпретация данных реакции Манту и отсутствие взаимопонимания по этому вопросу детских ревматологов и детских фтизиатров. Общепринятая в педиатрии процедура разграничения понятий «тубинфицированность» и «поствакцинальная аллергия» не всегда пригодна для пациентов с ЮРА, получающих многолетнюю иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, риск активации латентного туберкулеза и его неконтролируемого течения на фоне терапии ГИБЛС, особенно ингибиторами ФНО- α , исключительно высок, поскольку ФНО- α является обязательным структурным компонентом туберкулезной гранулемы. Применение ингибиторов ФНО- α , особенно моноклональных антител (инфликсимаб, адалимумаб), которые не только инактивируют ФНО- α , но и подавляют его продукцию, создает условия для активации туберкулезной инфекции и ее диссеминации.

При выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра, назначение ГИБЛС противопоказано. При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение Диаскинтеста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра. В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением ГИБЛС.

Перед введением тоцилизумаба также необходим контроль клинического анализа крови. При снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов введение тоцилизумаба следует отложить до нормализации показателей. На следующий день после инфузии тоцилизумаба необходим

контроль клинического анализа крови. В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки до нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

Пациентам, получающим ГИБЛС, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 месяцев. При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена ГИБЛС и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Всем пациентам, получающим тоцилизумаб, проводится контроль клинического анализа крови 1 раз в 2 недели (возможно развитие выраженной лейкопении и нейтропении). В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг под контролем числа лейкоцитов и нейтрофилов. При появлении лихорадки, кашля показана срочная госпитализация в специализированный стационар.

У детей с ЮИА в результате хронического воспалительного процесса, как правило, развиваются прогрессирующие разрушения в структурах суставного хряща, формируется фиброз суставной капсулы, что способствует анкилозирования сустава. В связи с этим важным является своевременное включение в комплекс терапии детей с ЮИА препаратов, обладающих хондропротективным действием: хондроитинсульфат, структум, терафлекс и другие. В их состав входит хондроитинсерная кислота, то есть основной компонент протеогликанов, которые вместе с коллагеновыми волокнами составляют хрящевой матрикс.

Хондроитинсульфат имеет крайне низкую токсичность, не обладает мутагенным действием, что позволяет его использовать в особенно тяжелых случаях ЮИА.

Доказано, что лечебное действие хондропротекторов реализуется в организме по нескольким направлениям: будучи натуральным гликозаминогликаном, они напрямую заменяют недостающий хондроитинсульфат суставного хряща, катаболизированный воспалением, ингибируют ферменты деградации в хрящевом матриксе – металлопротеиназы, в частности – лейкоцитарную эластазу, стимулируют функционирующие здоровые хондроциты в глубоких слоях хряща при синтезе компонентов матрикса. Установлено, что на фоне приема хондропротекторов уменьшается выброс медиаторов воспаления и болевых

факторов через синовиоциты и макрофаги синовиальной оболочки и синовиальной жидкости.

В результате многостороннего влияния этой группы препаратов восстанавливается механическая и эластическая физиологическая целостность матрикса, что улучшает мобильность суставов.

Из других методов терапии используются местно аппликации с раствором димексида (15-25%) на суставы, мази, гели, в состав которых входят НПВЛС, озокерит, парафин, электрофорез с лидазой. Значение придается массажу, ЛФК, трудотерапии.

Особое внимание следует уделять профилактике и лечению генерализованного остеопороза – серьезного осложнения всех ревматических заболеваний, в том числе и ЮИА. Стероидный остеопороз развивается у всех пациентов, длительно лечившихся ГК. Наиболее быстрая потеря костной массы на фоне лечения ГК развивается в течение первых 6-12 месяцев от начала лечения. Поэтому профилактику ГК-индуцированного остеопороза следует начинать как можно раньше. Для профилактики остеопороза на фоне лечения ГК обязателен приём препаратов кальция и витамина D.

Немедикаментозное лечение остеопороза включает образовательные программы для пациентов и их родителей, регулярные занятия ЛФК, массаж (не ранее чем через 3-6 месяцев после начала медикаментозного лечения), ношение корсетов (при длительно сохраняющихся болях в спине).

Медикаментозное лечение остеопороза включает назначение препаратов кальция, витамина D и антирезорбтивных препаратов.

Препараты кальция и витамин D разрешены к применению в детском возрасте, обладают минимальной антиостеопоретической активностью, обязательно должны назначаться при лечении антирезорбтивными препаратами. Суточная доза для детей в возрасте 3-5 лет составляет 250 мг элементарного кальция и 100 МЕ витамина D, в возрасте 6-10 лет – 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ витамина D, в возрасте с 10 лет – 1000 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D в сутки.

К антирезорбтивным препаратам относят кальцитонин лосося и бисфосфонаты. Кальцитонин лосося снижает риск переломов позвоночника, уменьшает интенсивность болевого синдрома, замедляет потерю и (или) умеренно повышает минеральную плотность костной ткани, однако по антирезорбтивной активности уступает препаратам группы бисфосфонатов. Кроме того, опыт применения кальцитонина лосося у детей ограничен.

По химическому составу кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, был выделен более чем у 15 видов животных. Их специфичность определяется

различиями в гаплотипе аминокислот. Наиболее пригодными для практического использования оказались – свиной, человеческий и кальцитонин лосося, причем, последний оказался в 20-30 раз активнее, чем первые два.

Механизмы действия кальцитонина направлены на регуляцию гомеостаза кальция, на подавление повышенной костной резорбции, на замедление распада коллагена, способствует увеличению поступления Са и фосфора в кость, подавляет активность провоспалительных цитокинов, что проявляется снижением болевого синдрома.

Для лечения интенсивных болей в спине, вызванных недавними спонтанными компрессионными переломами, кальцитонин лосося может назначаться в форме спрея назального в дозе 200 МЕ в сутки коротким курсом (1-3 месяца). более длительное использование нецелесообразно, так как однозначных данных о выраженности анальгетического эффекта кальцитонина при хронических болях в спине на фоне остеопороза не существует. Одновременно с кальцитонином необходимо назначать постоянный прием кальция и витамина D в возрастной дозировке.

Бисфосфонаты занимают первую линию в лечении остеопороза у взрослых. Эти лекарственные средства стимулируют образование новой костной ткани, повышают минеральную плотность кости во всех областях измерения, достоверно снижают частоту переломов. Опыт применения бисфосфонатов у детей ограничен.

В качестве препарата для перорального приема у детей может быть использована алендроновая кислота в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Обязательным условием назначения алендроната является информированное согласие родителей пациента и детей в возрасте старше 14 лет. Алендроновую кислоту следует применять в случае неэффективности традиционной антиостеопоретической терапии препаратами кальция, витамином D и кальцитонином лосося. Условием для назначения алендроновой кислоты являются отсутствие данных за эрозивные и язвенные процессы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, нормальный сывороточный уровень кальция (общего и ионизированного), мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона. Для оценки безопасности терапии необходимо проводить регулярный контроль биохимических показателей крови 1 раз в 2 недели, клинического анализа мочи 1 раз в 2 недели, эзофагогастродуоденоскопию 1 раз в 6 месяцев.

В случае неэффективности или невозможности строгого соблюдения правил приема пероральных форм бисфосфонатов пациентам с тяжелым системным остеопорозом возможно назначение бисфосфоната для

внутривенного введения – ибандроновой кислоты. Препарат назначают внутривенно в дозе 2 мг на 1 введение каждые 8 недель. Обязательным условием назначения ибандроната является информированное согласие родителей пациента и детей в возрасте старше 14 лет, нормальный сывороточный уровень кальция, мочевины, креатинина и паратиреоидного гормона. На следующий день после введения ибандроновой кислоты у пациентов определяют сывороточный уровень кальция. Коррекцию гипокальциемии проводят внутривенным раствором кальция карбоната в возрастных дозировках.

Одновременно с применением бисфосфонатов необходимо назначать постоянный прием препаратов кальция и витамина D.

Ортопедическая коррекция предусматривает применение статических ортезов типа шин, лонгет, стелек и динамических ортезов в виде легких съемных аппаратов, обеспечивающих возможность стабилизировать сустав, создавая ему нормальное осевое вращение. Для ортезирования применяют пластические, полимерные и термопластические материалы типа тефлона, полистирола, поливика. Для статических ортезов необходима прерывистая иммобилизация – их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии, туалета. В консервативном ортопедическом лечении детей с ЮИА важное значение имеет устранение сгибательных контрактур коленных суставов. Для этого используются укладки с грузами, лечение с помощью балканских рам, этапная редрессация гипсовыми повязками.

При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника – ношение корсета или реклинирующей системы, при поражении суставов шейного отдела позвоночника – головодержателя (мягкого, жесткого).

Костно-пластические операции у детей пока не разработаны, так как при этих вмешательствах всегда есть опасность повреждения зон роста трубчатых костей. Основные виды оперативного лечения – это синовэктомия на ранних этапах активного артрита, а позже тенотомия, капсулотомия. Показаниями к хирургическому лечению являются тяжелые деформации суставов, значительное ограничение движений в суставах, анкилозы суставов, развитие асептического некроза головок бедренных костей, выраженные контрактуры суставов, не поддающиеся медикаментозному и консервативному ортопедическому лечению. Широкое внедрение получил метод артроскопии и с диагностической целью, и в качестве малоинвазивного хирургического вмешательства.

Эффективность терапии ЮИА оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Для оценки эффекта по АКР используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация СРБ;
- общая оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ;
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия с помощью ВАШ;
- оценка функциональной способности с помощью опросника СНАQ.

Показатели АКР_{педи} 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя.

Неэффективность лечения констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение 3 месяцев.

Критерии ремиссии:

- отсутствие активного синовита;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии;
- отсутствие активного увеита;
- нормальные показатели СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача по ВАШ.

Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям. Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 месяцев подряд. нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов. Показатель «продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ЮИА

Основные задачи ревматолога в поликлинических условиях: закрепить эффект терапии, подавляющей активность процесса, поддержать клинко-иммунологическую ремиссию, определить и реализовать пути реабилитации функциональных нарушений, имеющих у ребенка.

Эти задачи решаются при проведении общего комплекса мероприятий, индивидуально подбираемых для каждого пациента, страдающего ЮИА, так как они зависят от возраста ребенка, формы и длительности болезни, характера нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата.

Ведение больных ЮИА в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учётом рекомендаций специализированного ревматологического отделения. Госпитализация показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики терапии. В дальнейшем детям с системными вариантами ЮИА госпитализация необходима не менее 3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости смены терапии. Обязательна госпитализация в случае обострения системных проявлений. Детей с олиго- и полиартикулярным ЮИА госпитализируют не менее одного раза в год, а также при обострении заболевания, которое не удаётся купировать в амбулаторных условиях.

Физикальное обследование всем пациентам с поражением суставов проводят 1 раз в месяц.

При лечении иммунодепрессантами 1 раз в 2 недели проводят клинический (содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимический (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) анализ крови. При снижении содержания лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нижней границы нормы и повышении концентрации мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше верхней границы нормы иммунодепрессанты отменяют на 5-7 дней; после контрольного анализа крови при нормализации показателей приём препарата возобновляют.

Анализ иммунологических показателей (концентрация IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) проводят 1 раз в 3 месяца.

Всем пациентам проводят ЭКГ 1 раз в 3 месяца.

УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенографию органов грудной клетки, поражённых суставов (при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) проводят 1 раз в 6 месяцев. При обострении системных проявлений УЗИ внутренних органов и рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ и прочие инструментальные методы исследования (КТ, МРТ) проводят по показаниям.

Пациентам, получающим НПВЛС и ГКС, для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий, 1 раз в 6 месяцев проводят ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка с последующим тестированием на *H. pylori* и морфологическим исследованием.

Консультация окулиста и осмотр с помощью щелевой лампой проводят всем больным с поражением суставов 1 раз в 3 месяца.

Всем детям с ЮИА оформляют инвалидность. Пациентам с системными вариантами ЮИА показано обучение на дому для избежания контактов с инфекциями, которые могут спровоцировать обострение системных проявлений. Детям с полиартритом и олигоартритом обучение на дому показано в периоды обострения. Во время посещения школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК. Противопоказаны профилактические прививки, введение гамма-глобулинов

Пациенты и их родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Их необходимо детально информировать о достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приёма препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнениям лечебной физкультуры.

После выписки из стационара в течение 1 года контроль осуществляется каждые 3 месяца, в последующие годы, если ремиссия стойкая – 1 раз в 6 месяцев (при необходимости – чаще).

Врачебный контроль включает: осмотр врача-педиатра, врача-ревматолога, смежных специалистов (оториноларинголог, окулист, ортопед, стоматолог, невролог, иммунолог и др.). Лабораторный контроль предусматривает раннее выявление динамики процесса: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, по возможности иммунологическое исследование.

Во время осмотра пациента с ЮИА ревматолог должен оценить жалобы ребенка, их характер, динамику, анамнез за предшествующий осмотру период. Оценить функциональное состояние суставов (скованность, боли, синовит, признаки улучшения или прогрессирования). Определить рентгенологическую стадию артрита (рентгенограмма суставов 1 раз в год). Определить наличие, характер и степень остеопороза (рентгенологически – 1 раз в год). Оценить прибавку в росте (за 6 мес., за 1 год) и динамику веса, при необходимости проводить коррекцию анемии и скрытого железодефицитного состояния. Оценить эффективность базисной терапии (положительная динамика, отсутствие ее, ухудшение), решать вопрос о своевременной замене базисного препарата другим, не дожидаясь ухудшения состояния ребенка. Подобрать адекватную дозу базисного препарата. Своевременно проводить профилактику и лечение остеопороза.

Особое значение в комплексной терапии детей с ЮИА имеет психотерапевтическая помощь, так как у всех этих пациентов установлены признаки высоких уровней личностной и ситуационной тревожности. Очень важно, адекватно оценив психологический портрет пациента и его родителей, ознакомить их с сутью заболевания и с современными методами его лечения. ЮИА – это к сожалению «болезнь на всю жизнь» и задача врача «научить пациента с ней жить». Такой подход укрепит содружество врача и пациента, что в итоге даст оптимальный эффект. О недостатке информации и о неудовлетворенности врачом говорит тот факт, что некоторые больные (и их родственники) ищут помощи в нетрадиционной медицине у экстрасенсов, колдунов, применяют различные «лекарства» сомнительного происхождения, всякие добавки, отменяя самостоятельно базисную терапию, в последующем возвращаясь к своему доктору со значительным ухудшением состояния здоровья. Для детей, страдающих ЮИА, важны доверительные отношения с врачом, так как у многих из них именно с этим связаны эффективность лечения и психоэмоциональное состояние.

Прогноз ЮИА. При системных вариантах ЮИА у половины детей прогноз достаточно благоприятный: можно добиться ремиссии продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, поддерживая ее соответствующей базисной терапией в комбинации с симптоматическим лечением и реабилитационными мероприятиями. Однако, несмотря на это, обострение ЮИА может развиваться спустя годы стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно-рецидивирующее течение болезни. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, получающих длительную глюкокортикостероидную терапию.

У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит; у 20% – во взрослом возрасте развивается амилоидоз; у 60% – тяжелая функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата. Неблагоприятным считается прогноз у детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного варианта ЮИА. У подростков с серопозитивным полиартритом (аналог взрослого РА) высок риск раннего развития тяжелого деструктивного артрита, что достаточно быстро может привести к инвалидизации.

У 30-40% больных с олигоартритом, особенно начавшимся в раннем или дошкольном возрасте, формируется деструктивный симметричный полиартрит. У пациентов с поздним началом – возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилит. У 15% пациентов с увеитом возможно развитие слепоты.

Смертность при ЮИА относительно невысокая. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у пациентов с системным вариантом ЮИА, нередко возникающих в результате длительной ГК-терапии.

В заключение следует отметить, что болезни суставов у детей и подростков – это весьма актуальная проблема не только для педиатров и терапевтов, но и для многих узких специалистов: неврологов, окулистов, эндокринологов, ортопедов, врачей ЛФК, психотерапевтов и реабилитологов.

Знание вопросов ранней диагностики, тактики своевременной и наиболее адекватной терапии в большинстве случаев позволяет добиться стабилизации и ремиссии болезни еще до появления деструктивных изменений в суставах, тем самым предотвращая инвалидизацию пациентов.

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА (СНАQ)

В этой части мы хотим получить информацию о том, как болезнь Вашего ребенка влияет на его/ее приспособленность к жизни. Вы можете дать любые замечания на оборотной стороне этой страницы. Отвечая на вопросы, Вы должны отметить один ответ, который наиболее полно отражает физические возможности ребенка (среднее состояние в течение всего дня) **ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ. ИМЕЙТЕ В ВИДУ ТОЛЬКО ТЕ ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕННЫ БОЛЕЗНЬЮ.** Если ребенок из-за возраста не может выполнить какую-либо из функций, применяется термин “Нельзя оценить”. Например, если Ваш ребенок из-за возраста с трудом выполняет некоторые функции или не может вовсе их выполнить, но это не связано с его болезнью, используйте термин “НЕЛЬЗЯ оценить”.

Можете ли Вы?	Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	Не может выполнить	Нельзя оценить
I. Одевание и туалет					
Может ли Ваш ребенок:					
Одеться, включая завязывание шнурков и застёгивание пуговиц?					
Вымыть шампунем свои волосы?					
Снять носки?					
Подстричь ногти?					
II. Подъем					
Может ли Ваш ребенок:					
Встать с низкого кресла или пола?					
Лечь и встать с постели либо встать в детской кроватке?					
III. Еда					
Может ли Ваш ребенок:					
Порезать кусок мяса?					
Поднести ко рту чашку или стакан?					
Открыть новую коробку с кукурузными хлопьями?					
IV. Ходьба					
Может ли Ваш ребенок:					
Ходить вне дома по ровной земле?					
Подняться на 5 ступеней?					

Укажите, какие **ПРИСПОСОБЛЕНИЯ** использует Ваш ребенок, выполняя указанные функции:

Трость _____ Ходилки _____ Костыли _____ Инвалидное кресло _____ При одевании (пуговичный крючок, крючок для молнии, обувной рожок с длинной ручкой и т.д.) _____ Толстый карандаш или специальные приспособления _____ Специальное или возвышенное кресло _____

Другие (Уточните: _____)

Укажите, при каких ежедневных действиях ребенка ему требуется **ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ** дополнительная помощь других лиц:

Одевание и Туалет _____ Подъем _____ Еда _____ Ходьба _____

Можете ли Вы?	Без затруднений	Умеренные затруднения	Серьезные трудности	Не может выполнить	Нельзя оценить
V. Гигиена					
Может ли Ваш ребенок:					
Вымыть и вытереть всё тело?					
Войти и выйти из ванны?					
Сесть и встать с унитаза или горшка?					
Чистить зубы?					
Причесаться?					
VI. Достать что-либо					
Может ли Ваш ребенок:					
Взять на уровне головы и опустить вниз тяжелую вещь (большую игру, книги)?					
Нагнуться и поднять с пола одежду или лист бумаги?					
Надеть свитер через голову?					
Повернув шею, посмотреть назад?					
VII. Сжатие					
Может ли Ваш ребенок:					
Писать ручкой/карандашом?					
Открыть дверь автомобиля?					
Открыть ранее вскрытую банку?					
Открыть и закрыть водопроводный кран?					
Отворить дверь, предварительно повернув дверную					

ручку?					
VIII. Функции					
Может ли Ваш ребенок:					
Выполнить поручения вне дома, ходить в магазин?					
Войти и выйти из машины, детской машины, школьного автобуса?					
Ездить на велосипеде?					
Выполнять работу по дому (мыть посуду, выносить мусор, пылесосить, работать во дворе, убирать постель и комнату)?					
Бегать и играть?					

Укажите **ПРИСПОСОБЛЕНИЯ**, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:

- Приподнятое сидение унитаза
- Специальное сидение в ванной
- Консервный нож (если банка уже вскрыта)
- Специальная перекладина в ванной комнате
- Предметы с длинной ручкой, чтобы что-либо достать?
- Предметы с длинной ручкой для мытья в ванной?

Укажите **повседневные функции**, при выполнении которых ребенок **ИЗ-ЗА БОЛЕЗНИ** нуждается в дополнительной помощи других лиц:

- Гигиена
- Для того, чтобы что-нибудь достать
- Сжатие и открывание предметов
- Выполнение поручений и работа по дому

БОЛЬ: кроме того, мы хотели бы уточнить сопровождается ли болезнь Вашего ребенка болью или нет?

Если “да”, оцените, какую боль испытывал Ваш ребенок ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ?

Дайте оценку боли Вашего ребенка, отмечая ее на специальной линии:

Без боли 0 _____ 100 Очень сильная боль

ФИНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА: Учитывая все негативные стороны болезни, дайте общую оценку состояния здоровья Вашего ребенка, отмечая это на специальной линии:

Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое

Схемы лечения пациентов с ЮИА

Лечение системного варианта ЮИА

Лекарственные средства	Условия назначения:
ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	при низкой активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при наличии лихорадки и болевого синдрома
пульс-терапия преднизолоном с последующим переводом на прием внутрь до достижения эффекта и с постепенным снижением дозы преднизолона до полной отмены	после исключения онкологической патологии при опасных для жизни системных проявлениях (кардит, пневмонит, васкулит)
омепразол	при наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГК
тоцилизумаб внутривенно капельно или подкожно в виде монотерапии	при отсутствии стойкого суставного синдрома на ранних стадиях болезни
тоцилизумаб внутривенно капельно или подкожно в сочетании с метотрексатом внутри, подкожно или внутримышечно	при наличии стойкого суставного синдрома
адалимумаб подкожно	в случае ремиссии системных проявлений в течение года и рецидивирующем артрите на фоне лечения тоцилизумабом, тоцилизумаб отменить
циклоsporин	при неэффективности высоких доз метотрексата и (или) появлении побочных эффектов, для лечения синдрома активации макрофагов при системном ЮРА, для лечения ревматоидного увеита
бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога	активный синовит в остром периоде с выраженными экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
фолиевая кислота	при приеме метотрексата вне дней его приема

Лечение олигоартикулярного ЮИА

Лекарственные средства и режим дозирования:	Условия назначения:
ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	в виде монотерапии при низкой активности заболевания, при отсутствии контрактур и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, при активном артрите вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза длительность монотерапии не более 2 месяцев
омепразол	при наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС
бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога	активный синовит в остром периоде с выраженными экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
метотрексат внутрь, подкожно или внутримышечно	при высокой активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу при установлении диагноза без предшествующей терапии; при высокой активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу после внутрисуставного введения ГК; при средней активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается после повторных внутрисуставных инъекций ГК
фолиевая кислота	при приеме метотрексата вне дней его приема
адалимумаб подкожно или тоцилизумаб внутривенно капельно или подкожно или этанерцепт подкожно	при неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой и средней активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза

Лечение полиартикулярного варианта ЮРА

Лекарственные средства и режим дозирования:	Условия назначения:
ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	в виде монотерапии не более 2 месяцев
бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога	активный синовит в остром периоде с выраженными экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
метотрексат внутри, подкожно или внутримышечно	при высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней активности заболевания и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается сразу при установлении диагноза; при средней активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается через 1-2 месяца лечения НПВЛС.
циклоsporин	при неэффективности высоких доз метотрексата и (или) появлении побочных эффектов, для лечения ревматоидного увеита
сульфасалазин	при наличии побочных эффектов или непереносимости метотрексата, пациентам с риском формирования одного из вариантов спондилоартрита, особенно при HLA-B27 ассоциированном ЮРА у мальчиков

гидроксихлорохин	в случае непереносимости метотрексата, сульфасалазина, на фоне низкой активности ЮА
фолиевая кислота	при приеме метотрексата вне дней его приема
адалimumаб подкожно или этанерцепт подкожно или тоцилизумаб внутривенно капельно или подкожно	при неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой и средней активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза
преднизолон внутрь с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены	в сочетании с перечисленными выше методами лечения в качестве бридж-терапии
омепразол	при наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГКС

Лечение артрита с сакроилеитом

Лекарственные средства и режим дозирования:	Условия назначения:
ибупрофен, или напроксен, или диклофенак, или нимесулид, или мелоксикам	в виде монотерапии без внутрисуставных инъекций ГК не более 2 месяцев: при низкой активности заболевания, при отсутствии контрактур в суставах, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза
омепразол	при наличии факторов риска желудочно-кишечных осложнений на период приема НПВЛС и ГК
бетаметазон внутрисуставно после консультации врача-ревматолога	активный синовит в остром периоде с выраженными экссудативными и болевыми явлениями при отсутствии положительной динамики суставного синдрома на фоне общей противоревматической терапии
сульфасалазин	при неэффективности НПВЛС, после первой внутрисуставной инъекции ГК,

	при средней или высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза
метотрексат внутрь, подкожно или внутримышечно	при неэффективности сульфасалазина через 3 месяца
фолиевая кислота	при приеме метотрексата вне дней его приема
адалimumаб подкожно или этанерцепт подкожно	при неэффективности метотрексата через 3 месяца и (или) его непереносимости при сохранении высокой активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза, а также при средней степени активности и наличии факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности метотрексата через 6 месяцев и сохранении средней степени активности заболевания и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности сульфасалазина через 3 месяца и сохранении высокой или средней степени активности заболевания вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза

**Объем и сроки обследования пациента с ЮИА
при диспансерном наблюдении**

Объем обследования	Кратность обследования
Общий анализ крови	1 раз в 2 недели
Общий анализ мочи	1 раз в 2 недели
Биохимический анализ крови (общий белок и фракции, мочевины, креатинин, билирубин. АЛТ, АСТ, ЩФ, кальций, калий, натрий)	1 раз в месяц
Анализ иммунологических показателей (IgG, IgM, IgA, СРБ, РФ, АНФ)	1 раз в 3 месяца
ЭКГ	1 раз в 3 месяца
Рентгенологическое исследование (по показаниям КТ или МРТ) пораженных суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений	1 раз в год
Рентгенографию органов грудной полости	1-2 раза в год
УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек	1 раз в 6-12 месяцев
ФГДС с биопсией слизистой оболочки с последующим морфологическим исследованием пациентам, получающим НПВС и ГКС	
Консультация окулиста и осмотр щелевой лампой	1 раз в 3 месяца
реакцию Манту и рентгенографию органов грудной полости (детям, получающим комбинированную иммуносупрессивную терапию)	1 раз в 6 месяцев

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова // Вопросы современной педиатрии, 2010. – Т. 9, №6. – С.78–104.

2. Алексеева, Е.И. Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином у больных с системными вариантами ЮИА / Е.И. Алексеева, И.Е. Шахбазян, Е.С. Жолобова // Клиническая медицина, 2001. – № 2. – С. 26–31.

3. Алимов, А.В. Основные направления лечения ювенильного ревматоидного артрита / А.В. Алимов, Ш.Ш. Шомурадова // Вестник новых медицинских технологий, 2016. – Т. 23, № 4. – С.343–348.

4. Беляева, Л.М. Болезни суставов у детей ; изд. 3-е доп. и перераб. / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская. – Минск, 2015. – 84 с.

5. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита Х. Михельс, И.П. Никишина, Е.С. Федоров, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология, 2011. – № 1. – С.78–93.

6. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. академика РАМН Е.Л. Насонова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с. : ил.

7. Детская кардиология и ревматология : практическое руководство / под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 584 с.

8. Жолобова, Е.С. Диагностика и лечение системной формы ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита / Е.С. Жолобова, И.Е. Шабхазян, Г.Г. Торосян // Доктор.Ру. Ревматология. – 2012. – № 6 (74). – С. 30–33.

9. Кельцев, В.А. Клиническая артрология / В.А. Кельцев. – Самара, 2010 – 612 с.

10. Подчерняева, Н.С. Глюкокортикоиды в детской ревматологии: status praesens / Н.С. Подчерняева // Педиатрия, 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 150–159.

11. Руководство по детской ревматологии / под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 720 с.: ил.

12. Шелепина, Т.А. Реабилитация больных ювенильным артритом (принципы, результаты, проблемы) / Т.А. Шелепина, Т.В. Гоголева // приложение к журн. «Педиатрия», 2003. – С. 58–62.

13. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов / Н.Н. Кузьмина, И.М. Воронцов,

И.Н. Никишина, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология, 2008. – № 1. – С.41–45.

14. Ювенильные артриты: диагностика и лечение / Л.Н. Игишева, С.С. Притчина, Ю.А. Быкова, А.А. Аникеенко // Мать и дитя в Кузбассе, 2017. – № 1. – С. 24–32.

15. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – М. : ПедиатрЪ, 2013. – 120 с.

16. Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики / А.Н. Кожевников, Н.А. Поздеева, М.А. Конев [и др.] // Лечащий Врач, 2016. – № 4. – С. 58–62.

17. Ювенильный артрит: этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) / О.Е. Чернышова, А.А. Конюшевская, Н.В. Вайзер, И.В. Балывчева // Травма, – 2018. – Т. 19, № 2. – С.99–105.

18. 6-Methylprednisolone ‘mini-pulses’: a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis / P. Picco, M. Gattorno, A. Buoncompagni, V. Pistoia, C. Borrone // Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library), 1996. – Vol. 25. – P. 24–27.

19. Ailioaie, C. Antirheumatic effects of first-line agents in treatment of juvenile chronic arthritis / C. Ailioaie, L.M. Lupusoru-Ailioaie // Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici Si Naturalisti Din Iasi (Cochrane Library), 1997.

20. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features / T. Beukelman, N.M. Patkar, K.G. Saag, S. Tolleson-Rinehart, R.Q. Cron, E.M. DeWitt, [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. Vol. 63. – P. 465–482.

21. Amin, S. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach (structured abstract) / S. Amin, M.P. LaValley, Simms RW. // NHS Centre for Reviews and Dissemination. (Cochrane Library), 1999.

22. Bhattay, E. Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis / E. Bhattay, A.J. Thomson // South African Medical Journal. (Cochrane Library), 1978.

23. Bloom, B.J. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review / B.J. Bloom, A.J. Alario, L.C. Miller // Rheumatol. Int., 2011. – Vol. 31. – P. 749–756.

24. Brewer, E.J. Jr. Current proposed revision of JRA criteria / E.J. Jr. Brewer, J. Bass, J. Baum // Arthritis. Rheum. 20 (Suppl). – 195 p, 1977.

25. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, C. Moretti, F. Temporini, F. Rossi, S. Magni-

Manzoni, A. Pistorio [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002. – Vol. 20. – P. 569–572.

26. Cranney, A. Calcitonin for prevention and treating corticosteroid-induced osteoporosis / A. Cranney, V. Welch, J.D. Adachi // (Cochrane Library), 1999.

27. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study / N. Ruperto, A. Ravelli, E. Castell, V. Gerloni, R. Haefner, C. Malattia [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006. – Vol. 24. – P. 599-605.

28. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens / M.L. Becker, C.D. Rose, R.Q. Cron, D.D. Sherry, W.B. Bilker, E. Lautenbach // *J. Rheumatol.*, 2010. – Vol. 37. –P. 870–875.

29. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry / A. Klein, I. Kaul, I. Foeldvari, G. Ganser, A. Urban, G. Horneff // *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. – Vol. 64. – P. 1349–1356.

30. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial / S. Yokota, T. Imagawa, M. Mori, T. Miyamae, Y. Aihara, S. Takei [et al.] // *Lancet*, 2008. – Vol. 371. – P. 998–1006.

31. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis: results of a 10-year prospective study / V. Gerloni, R. Cimaz, M. Gattinara, C. Arnoldi, I. Pontikaki, F. Fantini // *Rheumatology (Oxford)*, 2001. – Vol. 40. – P. 907–913.

32. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry / Z. Zuber, L. Rutkowska-Sak, J. Postepski, B. Dobrzyniecka, V. Opoka-Winiarska, K. Kobusinska [et al.] // *Med. Sci. Monit.*, 2011. – Vol. 17. – P. 35–42.

33. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis / M.H. Otten, F.H. Prince, W. Armbrust, R. ten Cate, E.P. Hoppenreijns, M. Twilt [et al.] // *JAMA*, 2011. – Vol. 306. – P. 2340–2347.

34. Falcini, F. Juvenile rheumatoid arthritis / F. Falcini, R. Cimaz // *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000. – Vol. 12. – P. 415–419.

35. Fantini, F. Corticosteroid sparing effect and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis / F. Fantini, V. Gerloni, M. Gattinara // *Arthritis Rheum*, 1996. – Vol. 39 (suppl 9). – P. 58–188.

36. Flavio, Fantini. Cyclosporin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease): an open pilot prospective study, in Bonorno L:

Cyclosporin in Autoimmune Diseases, Rome, 1990, II Pensiero Scintifico Editore, P. 133–142.

37. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / Z. Ortiz, B. Shea, M. Suarez Almazor, D. Moher // (Cochrane Library), 1999.

38. Garcia-Morteo, O. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis / O. Garcia-Morteo, J.A. Maldonado-Cocco, R. Cuttica // European Journal of Rheumatology & Inflammation. (Cochrane Library), 1987.

39. Gerards, A.H. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial / A.H. Gerards, R.B. Landeve, A.P. Prins // Annals of the Rheumatic Diseases. (Cochrane Library), 2003.

40. Giannini, E.H. Comparative efficacy of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis / E.H. Giannini, J.T. Cassidy, E.J. Brewer // Seminars in Arthritis & Rheumatism. (Cochrane Library), 1993.

41. Giannini, E.H. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group / E.H. Giannini, E.J. Brewer, M.L. Miller // Journal of Pediatrics. (Cochrane Library), 1990.

42. Giannini, E.H. Intravenous immunoglobulin in treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group / E.H. Giannini, D.J. Lovell, E.D. Silverman // Journal of Pediatrics. (Cochrane Library), 1996.

43. Haapasaari, J. Treatment of juvenile arthritis with diclofenac sodium / J. Haapasaari, E. Wuolijoki, H. Ylijoki // Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library), 1983.

44. Hoekstra, M. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patient with rheumatoid arthritis / M. Hoekstra, A.E. van Ede, C.J. Haagsma // Annals of the Rheumatic Diseases. (Cochrane Library), 2003.

45. Hofer, M.F. Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria / M.F. Hofer, R. Mony, A.M. Prieur // J. Rheumatol., 2001. – Vol. 28. – P. 1083.

46. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners, J. Baum, D.N. Glass, J. Goldenberg [et al.] // J. Rheumatol., 2004. – Vol. 31. – P. 390–392.

47. Kvien, T.K. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and poly-articular juvenile rheumatoid arthritis/ Assessment of tolerance and efficacy in a single centre 24-week double-blind parallel study /

T.K. Kvien, H.M. Hoyeraal, B. Sandstad // *Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library)*, 1984.

48. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan [letter] / S. Yokota, T. Imagawa, M. Mori, T. Miyamae, S. Takei, N. Iwata [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*, 2013. – Vol. 72. – P. 627–628.

49. Martini, A. Systemic juvenile idiopathic arthritis / A. Martini // *Autoimmun. Rev.*, 2012. – Vol. 12. – P. 56–59.

50. Mellins, E.D. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions / E.D. Mellins, C. Macaubas, A.A. Grom // *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2011. – Vol. 7. – P. 416–426.

51. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis / T. Takken, J. Van der Net, .P.J.M. Helders // (Cochrane Library), 1996.

52. Miossec, P. The role of the Th1 and Th2 dichotomy in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis / P. Miossec // *Rev. Rhum.*, 1997. – Vol. 64, №10. – P. 138–139.

53. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis Time for a Change? / V. Ciaran, C.M. Duffy, R.A. Colbert [et al.] // *Arthritis. Rheum.*, 2005. – Vol. 52, № 2. – P.382–385.

54. On behalf of the Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-Specific Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis / E.M. DeWitt, Y. Kimura, T. Beukelman, P.A. Nigrovic, K. Onel, S. Prahalad [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. – Vol. 64. – P. 1001–1010.

55. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis / S. Lanni, M. Bertamino, A. Consolaro, A. Pistorio, S. Magni-Manzoni, R. Galasso [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*, 2011. – Vol. 50. – P. 1627–1634.

56. Padeh, S. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis / S. Padeh, J.M. Passwell // *Arthritis. Rheum.*, 1998. – Vol. 41. – P. 1210.

57. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features / D. Singh-Grewal, R. Schneider, N. Bayer, B.M. Feldman // *Arthritis Rheum*, 2006. – Vol. 54. – P. 1595–1601.

58. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroid / D.D. Sherry, L.D. Stein, A.M. Reed [et al.] // *Arthritis Rheum.*, 1999. – Vol. 42. – P. 2330.

59. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment / Y. Inaba, R. Ozawa, T. Imagawa, M. Mori, Y. Hara, T. Miyamae [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*, 2011. – Vol. 70. – P. 1693–1695.

60. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis / Y. Inaba, R. Ozawa, C. Aoki, T. Imagawa, M. Mori, R. Hara [et al.] // *Mod. Rheumatol.*, 2012. – E-pub ahead of print.

61. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis / F. De Benedetti, H.I. Brunner, N. Ruperto, A. Kenwright, S. Wright, I. Calvo, [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2012. Vol. 367. – 2385–2395.

62. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis / P. Woo, T.R. Southwood, A.M. Prieur, C.J. Dore, J. Grainger, J. David [et al.] // *Arthritis Rheum*, 2000. – Vol. 43. – P. 1849–1857.

63. Revision of proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 / R.E. Petty, T.R. Southwood, J. Baum [et al.] // *J. Rheumatol.*, 2001. – Vol. 28. – P. 1083.

64. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade / V. Pascual, F. Allantaz, E. Arce, M. Punaro, J. Banchereau // *J. Exp. Med.*, 2005. – Vol. 201. – P. 1479–1486.

65. Russo, R.A. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents / R.A. Russo, M.M. Katsicas // *J. Rheumatol.*, 2009. – Vol. 36. – P. 1078–1082.

66. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis / H. Mangge, H. Kenzian, G. Siegfried [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*, 1995. – № 38. – P. 211–220.

67. Silverman, E.D. Intravenous immunoglobulin in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial / E.D. Silverman, G.D. Cawkell, D.J. Lovell // *Journal of Rheumatology (Cochrane Library)*, 1994.

68. Steans, A. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis / A. Steans, P.J. Manners, I.G. Robinson // *Br. J. Clin. Pract. (Cochrane Library)*, 1990.

69. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Arthritis & Rheumatism. (Cochrane Library)*, 1998.

70. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, (PRINTO) Nicolino Ruperto and for the Pediatric Rheumatology

International Trials Organization / Daniel J. Lovell, Ross E. Petty, Carol A. Wallace [et al.] // *J. Rheumatol.*, 2019. – Vol. 46. – P. 190-197.

71. Wallace, C.A. [et al.] // *J. Rheumatol.*, 2004. – Vol. 31. – P. 2290–2294.

72. Williams, P.L. Multicentre study of piroxicam versus naproxen in juvenile chronic arthritis, with special reference to problem areas in clinical trial of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood / P.L. Williams, B.M. Ansell, A. Bell // *British Journal of Rheumatology (Cochrane Library)*, 1986.

73. Woo, P. Juvenile chronic arthritis / P. Woo, L.R. Wedderburn // *Lancet*, 1998. – Vol. 351. – P. 969–973.

74. Wulffraat N.M. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis / M.I. Bulatović Calasan, L.D. de Vries, S.J. Vastert, M.W. Heijstek // *Rheumatology (Oxford)*, 2014 Feb. – Vol. 53 (2). – P. 307-312

75. Zulian, F. Triamcinolone acetonide and hexacetonide treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial / F. Zulian, G. Martini, M.T. Visentin // *Arthritis & Rheumatism.*, 2003. – 649 p.

Учебное издание

Чижевская Ирина Дмитриевна
Костеневич Мария Михайловна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 09.07.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,75. Уч.- изд. л. 4,38. Тираж 150 экз. Заказ 135.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.