

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 616.72 - 053.2 (075.9)

ББК 54.18_я73

Б 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 23.12. 2014

Авторы:

Беляева Л.М. – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии БелМАПО;
Чижевская И.Д. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии БелМАПО.

Рецензенты:

Н.П. Митьковская, профессор, д.м.н., зав. 3-й каф. внутренних болезней БГМУ;
В.И. Твардовский, доцент, к.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики БГМУ.

Беляева Л.М..

Б 44

Болезни суставов у детей: учеб.-метод. пособие /Л.М. Беляева,
И.Д. Чижевская И.Д. – Минск.: БелМАПО, 2015. – 84 с.

ISBN 978-985-499-880-0

Пособие посвящено актуальной проблеме педиатрии – болезням суставов у детей. Освещена анатомо-физиологическая характеристика суставов у детей. Дан перечень болезней костно-мышечной системы по МКБ-Х. Большой раздел посвящен причинам и механизмам развития ювенильного ревматоидного артрита у детей, приведен широкий дифференциальный диагноз болезней суставов, представлены современные подходы к терапии и реабилитации.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-педиатров, детских ревматологов и врачей смежных педиатрических специальностей.

УДК 616.72 - 053.2 (075.9)

ББК 54.18_я73

ISBN 978-985-499-880-0

© Беляева Л.М., Чижевская И.Д., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические болезни занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детского возраста в связи с ростом их распространенности, тяжестью течения, сложностями ранней и дифференциальной диагностики. По сводным отчетным данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, распространенность ревматических болезней у детей в нашей стране составляет 79,3 на 100 000 детского населения. Значительную часть этой патологии занимают заболевания суставов. По данным Европейской ассоциации ревматологов по частоте и распространенности болезни суставов занимают около 1% в популяции. В структуре общей «ревматической» заболеваемости у детей основную позицию занимает ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) в связи с высокой частотой неблагоприятных исходов и осложнений, отчетливой тенденцией к развитию ранней инвалидизации.

По результатам различных исследований, общая распространенность ювенильных артритов составляет от 3,8 до 165,1 на 100 тысяч детей в возрасте 0-16 лет, первичная заболеваемость составляет от 2 до 19 случаев на 100 тысяч населения в год, причем частота заболевания варьирует в различных этнических группах, в связи с чем в этиологии данной патологии предполагается генетическая предрасположенность, а также влияние средовых факторов, таких как климатические и географические условия. В Российской Федерации распространенность ЮРА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тысяч детей, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тысяч детей. Распространенность ЮРА в нашей республике составляет 28,8 случаев на 100 тысяч детского населения.

Известно, что ЮРА в детском возрасте отличается от ревматоидного артрита взрослых пациентов как по причинам развития, так и по характеру течения. Симптомы поражения суставов могут возникать постепенно или развиваться остро, а в случае хронизации процесса нередко приводят к инвалидизации ребенка, нарушая его рост, развитие и социальную адаптацию.

За последние десятилетия в представлениях о причинах и механизмах развития ревматических болезней произошли существенные изменения. Значительно возросло количество больных с «реактивными артропатиями», реально угрожающими трансформацией в ревматоидный артрит (РА). Педиатрам чаще приходится сталкиваться с болезнями суставов и опорно-двигательного аппарата, сочетающихся с различными системными нарушениями. При большинстве ревматических заболеваний наряду с воспалительными поражениями, нередко наблюдаются дегенеративные и метаболические сдвиги. У детей, в связи с наличием «пограничных состояний» со стороны иммунной системы (иммунодиатезы), нередко наблюдаются различные остео- и хондропатии, которые также, как и воспалительные заболевания, требуют максимально ранней диагностики и соответствующего лечения.

Неоднозначность подходов к диагностике, оценке варианта болезни и её прогноза, и соответственно, уровня агрессивности терапии приводят к неадекватной оценке состояния, 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 ЮРА. К сожалению, лечение ЮРА одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда влияет на сложный многоплановый механизм развития болезни, 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 ревматоидного артрита с применением биологической терапии. Биологическая терапия – это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принципа лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. 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 и еще несколько препаратов проходят клинические испытания.

Анатомо-функциональная характеристика суставов

Опорно-двигательный аппарат (ОДА) человека состоит из костей, мышц, связок, сухожилий, хрящей, суставов и суставных капсул. ОДА предназначен для обеспечения изменения положения тела и передвижения в пространстве. Кости и суставы у детей имеют свои особенности строения:

- к моменту рождения суставно-связочный аппарат анатомически сформирован;
- эпифизы сочленяющихся костей состоят из хряща;
- связки более растяжимы и менее прочны, чем у взрослых, что обуславливает возможность подвывихов;
- формирование суставных поверхностей, капсулы и связок завершается лишь к 13-16 годам жизни.

Сустав – это подвижное соединение костей, характеризующееся наличием сочленяющихся костных поверхностей, покрытых хрящем, суставной полости, содержащей синовиальную жидкость и суставной капсулы. Анатомиче-

скими элементами сустава являются связки и хрящевые мениски. Такой тип сустава называют диартрозом или синовиальным суставом. Его функции – двигательная и опорная.

Другой тип суставов – амфиартрозы. В них сочленяющиеся костные поверхности покрыты фиброзным хрящем, полость сустава или отсутствует, как между телами позвонков, или представлена узкой щелью, как в лонном сочленении. В этих суставах отсутствуют синовиальная оболочка и синовиальная жидкость. Амфиартрозы, они же хрящевые суставы, малоподвижны, выполняют в основном функцию, обеспечивающую устойчивость части тела. Синартрозами называют непрерывные соединения костей. Это неподвижные соединения, обеспечивающие жесткость и опору скелета.

Диартрозы по форме сочленяющихся костных поверхностей разделяют на 7 видов:

- Плоские суставы (например, запястные и предплюсневые) – движения в них возможны только в одной плоскости,

- Шаровидные суставы (например, тазобедренный и плечевой) – в них возможна большая свобода движений всех видов (круговые движения, сгибание и разгибание, отведение и приведение).

- Эллипсовидные суставы, при которых один из сочленяющихся концов имеет форму эллипса, а другой – вид конгруэнтной впадины. В результате этого объем движения в этих сочленениях ограничен, то есть по сравнению с шаровидными суставами, в них невозможны круговые движения. К этой группе суставов относятся пястно-фаланговые и лучезапястные суставы.

- Блоковидные суставы, в которых один суставной конец представляет собой по форме блок, напоминающий катушку (шпильку), а другой – вогнутый суставной конец – соответствует ему по форме. Представителями этой группы суставов являются межфаланговые суставы кистей и стоп. В них возможны движения только в одной плоскости (сгибание и разгибание). К блоковидным относится и локтевой сустав.

- Вращающиеся (колесовидные суставы). Примером является срединный атлантоосевой сустав, состоящий из кольца, образованного передней дугой атланта и поперечной связкой, а также зубовидного отростка II шейного позвонка, входящего в кольцо и служащего в качестве оси, вокруг которой вращается кольцо атланта. Лучелоктевое соединение в локтевом суставе также следует относить к вращающемуся типу суставов (головка лучевой кости вращается в кольцевой связке).

- Седловидные суставы – типичным представителем является запястно-пястный сустав большого пальца кисти. Возможны круговые движения в саггитальной и фронтальной плоскостях.

- Мыщелковые суставы (имеют парные мыщелки – выпуклые и вогнутые). Примером мыщелкового сустава может служить коленный сустав. Он состоит из трех компонентов единой биомеханической системы: надколенно-бедренного и внутреннего и наружного бедренно-большеберцовых

сочленений. Недостаточная конгруэнтность мыщелков большой берцовой кости компенсируется наружным и внутренним менисками. Мощные боковые связки препятствуют боковым и качательным движениям, а крестообразные связки ограничивают ротационные движения голени вокруг бедра, что предохраняет голень от подвывиха вперед и назад во время движений сустава. В этом мыщелковом суставе возможны сгибание и разгибание, наружная и внутренняя ротация в полусогнутом положении сустава. Аналогичная биомеханическая система характерна и для височно-челюстных суставов.

Сустав покрыт капсулой, наружная часть которой является фиброзной, а внутренняя образует ворсинчатую синовиальную оболочку. Синовиальная оболочка – это соединительная ткань, состоящая из покровного, коллагенового и эластического слоев. Синовиальная оболочка, граничащая непосредственно с суставной поверхностью, образована прерывистым слоем синовиоцитов, то есть синовиальных клеток, не покрывающих суставной хрящ.

Синовиоциты (специализированные фибробласты) расположены на отдельных участках в один-три слоя, другие участки синовиальной оболочки представлены межклеточным веществом соединительной ткани, состоящим из основного вещества (матрикса) и волокон. В межклеточном пространстве располагаются кровеносные сосуды, лимфатические капилляры и нервные окончания.

По морфологической структуре выделяют два типа синовиоцитов: тип А и тип В. Клетки типа А (напоминают макрофаги) содержат большое количество цитоплазматических органелл, которые осуществляют элиминацию продуктов клеточного и тканевого распада, неизбежно и постоянно образующихся в полости сустава в результате механических нагрузок. Клетки типа В (напоминают фибробласты) имеют выраженную эндоплазматическую сеть.

В синовиальной оболочке присутствуют и другие клетки, в частности тучные, единичные лейкоциты, детритоподобные клетки, которым отводится важная в иммунологическом плане функция. Синовиальная оболочка вырабатывает синовиальную жидкость (модифицированный ультрафильтрат плазмы), которая заполняет полость сустава и выполняет важную роль в питании хряща. Можно выделить основные функции синовиальной жидкости: метаболическую, локомоторную и трофическую.

Метаболическая заключается в осуществлении обмена между содержимым полости сустава и сосудистым руслом, а также в уничтожении чужеродных и ряда аутоантигенов.

Локомоторная функция связана с выделением биологической «смазки» суставов, что обеспечивает идеальное скольжение суставных поверхностей.

Трофическая функция заключается в транспортировке важнейших энергетических веществ в хрящевую ткань.

Синовиальная оболочка образует направленные внутрь, содержащие жир выросты (складки).

Связки вплетаются между костями как утолщенные участки капсулы. Место плотного прикрепления фиброзных структур (сухожилий, связок, капсулы) к периосту и кости принято называть энтезисом.

Суставной хрящ является разновидностью гиалинового хряща. Он не содержит кровеносных и лимфатических сосудов, не имеет иннервации. Толщина хряща зависит от типа сустава и от функциональной нагрузки на него, колеблется от 1 до 6-7 мм, имеет белый, с синеватым оттенком цвет. У детей и у молодых людей поверхность хряща на вид гладкая, блестящая, поддается легкому сжатию, а по мере старения – хрящ становится тверже, теряет прозрачность и эластичность, приобретает желтоватый оттенок. Подобные изменения развиваются и при ряде патологических процессов в суставах.

Мышцы, перекидывающиеся через сустав, обеспечивают ему нормальный объем движений. При этом сильное движение в одном направлении контролируется релаксацией мышц-антагонистов. Сбалансированное взаимодействие мышц как сдерживает, так и усиливает движения в суставе.

Сухожилия прочно удерживают мышцы на кости. Многие сухожилия, особенно с большим объемом движений, имеют оболочки, напоминающие синовиальную оболочку суставов, и обеспечивающие легкое скольжение. Подвижность и стабильность каждого отдельного синовиального сустава зависит от формы суставных поверхностей, прочности капсулы, мышц, перекидывающихся через сустав, наличия окружающих структур.

К моменту рождения ребенка процесс оксификации полностью не завершен. Диафизы трубчатых костей представлены костной тканью, а эпифизы и губчатые кости кисти состоят из хрящевой ткани. Точки окостенения в эпифизах появляются на последнем месяце внутриутробного развития, в большей части костей развиваются уже после рождения в течение первых 5-15 лет, причем последовательность их появления достаточно постоянна. Совокупность имеющихся у ребенка ядер окостенения представляет важную характеристику уровня его биологического развития и носит название «костный возраст». После рождения ребенка кости интенсивно растут. Рост костей в длину происходит благодаря наличию зоны роста – эпифизарного хряща. Рост кости в толщину происходит за счет надкостницы.

Костная ткань новорожденного ребенка имеет пористое грубоволокнистое сетчатое строение. По мере роста происходит многократная перестройка кости с заменой к 3-4 годам волокнистой сетчатой структуры на пластинчатую. Перестройка костной ткани у детей происходит более интенсивно: в течение первого года жизни remodelируется 50-70% костной ткани, а у взрослых за год всего 5%. По химическому составу костная ткань ребенка содержит больше воды и органических веществ, чем у взрослых. волокнистое строение и особенности химического состава обуславливают большую эластичность костей у детей: они менее ломкие, но легче изгибаются и деформируются.

Поверхности у детей сравнительно ровные. Костные выступы формируются по мере развития и активного функционирования мышц. Кровоснабжение

костной ткани у детей более интенсивное, чем у взрослых, что обеспечивает рост костной ткани и быструю регенерацию костей после переломов. Надкостница у детей более толстая, чем у взрослых, в результате чего при травме могут возникать поднадкостничные переломы по типу «зеленой ветки». Функциональная активность надкостницы у детей выше, чем у взрослых, что обеспечивает быстрый поперечный рост костей. Кости ребенка по внешнему строению и гистологическим особенностям к 12 годам приближаются к таковым взрослого человека.

Симптоматика поражения опорно-двигательного аппарата весьма разнообразна: боль, скованность, припухлость, деформация суставов, ограничение подвижности, признаки системности процесса при воспалительных заболеваниях. При сборе анамнеза необходимо выявить наличие в семье костно-суставной, ревматической, инфекционной и аутоиммунной патологии. Важно уточнить связь начала заболевания с каким-либо предшествующим воздействием – травмой, инфекционным заболеванием, проведением профилактических прививок, инсоляцией и др.

В современной артрологии используется целый ряд терминов, определяющих происхождение и локализацию нарушений локомоторной системы:

Артралгия – боль, возникающая в суставе, при этом, как правило, заметные нарушения отсутствуют.

Артрит\артропатия – объективно определяемое нарушение в суставе.

Хондропатия – патологический процесс различного генеза, преимущественно в структурах хряща, приводящий к его разрушению и потере.

Моноартрит – артрит одного сустава.

Олигоартрит – артрит с поражением от двух до четырех суставов.

Полиартрит – артрит с поражением более четырех суставов или групп суставов.

Синовит – по клиническим проявлениям явное воспаление синовиального сустава.

Капсулит – воспаление (заболевание) капсулы сустава.

Теносиновит – воспаление сухожильного влагалища.

Тендинит – воспаление сухожилия.

Бурсит – воспаление синовиальной сумки.

Энтезопатия – воспаление/поражение в области прикрепления сухожилий и связок к кости.

Миопатия – заболевание/поражение мышц.

Миозит – воспаление мышц.

Подвывих – суставные поверхности находятся в контакте, но их конгруэнтность нарушена.

Вывих – полная потеря контакта суставных поверхностей.

Обследование суставов включает осмотр, пальпацию, изучение функции суставов. Осмотр позволяет выявить припухлость, деформацию (стойкое изменение формы сустава, обусловленное пролиферативными и деструктивными

процессами, развитием подвывиха, контрактуры, анкилоза сустава), деформацию (обратимое изменение, связанное с внутрисуставным выпотом и/или утолщением синовиальной оболочки), гиперемию, пигментацию в области суставов. Пальпация позволяет выявить повышение местной температуры, болезненность, отечность мягких тканей. При изучении функции суставов определяется объем движений сустава при сгибании, приведении, в тазобедренных и плечевых суставах – ротации. Ориентировочно функцию суставов оценивают, предлагая пациенту выполнить определенные действия.

Объем движений в межфаланговых суставах кистей выявляется при пассивном сгибании пальцев или одновременном активном приведении пальцев к ладони. Чтобы проверить объем движений одновременно в межфаланговых суставах и пястно-фаланговых суставах, предлагается сжать кулак. Функциональная способность лучезапястного сустава заключается в возможности сложить ладони и согнуть их под прямым углом к предплечьям, сложить кисти рук тыльной стороной и согнуть их под прямым углом к предплечьям.

Функциональная способность локтевого сустава заключается в возможности полностью вытянуть руки с ладонями, обращенными вверх, согнуть руки, прикоснувшись к плечу.

Функциональная способность плечевого сустава заключается в возможности помимо сгибания (подъем рук перед собой) и отведения (подъем рук по бокам) в наружной и внутренней ротации, которая определяется при касании противоположной кистью лопатки и противоположного уха.

При определении функции височно-нижнечелюстного сустава необходимо максимально широко открыть рот, выдвинуть нижнюю челюсть вперед, совершить движения ею из стороны в сторону.

При исследовании тазобедренного сустава оценивается объем движений при сгибании (согнутые в коленях ноги приводятся к груди), при отведении (разводят прямые ноги – в норме амплитуда отведения составляет 40-45°), при ротации (в положении пациента на спине согнутую в коленном и тазобедренном суставе ногу отводят кнаружи и внутрь).

Функциональная способность коленного сустава проверяется возможностью привести пятку к ягодице, выпрямить ногу. Для оценки функции голеностопного сустава пассивно производят сгибание и разгибание.

Кроме того, для комплексной оценки функции крупных суставов нижних конечностей ребенка просят присесть на корточки, сесть на колени, коснувшись при этом ягодицами пяток, исследуют коленно-пяточный симптом, который представляет собой одновременное отведение согнутых в коленных и тазобедренных суставах ног. Оценка функциональной способности межфаланговых суставов пальцев ног проводится при сгибании и разгибании пальцев ног.

Для оценки функции шейного отдела позвоночника предлагают совершить наклоны головы вперед (коснуться подбородком груди) и назад, коснуться ухом плеча, совершить повороты головы.

В грудном отделе позвоночника у вертикально стоящего ребенка отмечают две точки – на уровне остистого отростка VII шейного позвонка и на 30 см ниже от него. После максимального наклона расстояние между точками измеряется повторно – в норме расстояние увеличивается на 4-5 см. При ригидности это расстояние остается неизменным или увеличивается незначительно.

В поясничном отделе позвоночника отмечается точка на уровне остистого отростка L₅ и на 10 см выше – вторая точка. При наклоне это расстояние также должно увеличиться на 4-5 см. При ригидности оно остается неизменным или увеличивается незначительно. При максимальном наклоне расстояние от пальцев до пола в норме должно быть равно 0-5 см.

Более точно амплитуду активных и пассивных движений определяют с помощью угломера (гониометр).

Наиболее часто для диагностики состояния костей и суставов используют рентгенографию, позволяющую выявить аномалии развития и переломы костей, воспалительные, опухолевые и дегенеративные процессы в костях или суставах, оценить темпы оссификации (костный возраст). Кроме того, в диагностике используются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Нередко для диагностики заболеваний костной системы прибегают к лабораторным исследованиям. При метаболических заболеваниях костей исследуют концентрации ионов кальция и фосфора в сыворотке крови, а также выведение их с мочой. Активность перемоделирования и резорбции костной ткани отражает активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также концентрация оксипролина в крови и моче.

Для уточнения причин артрита проводят исследование синовиальной жидкости и биопсию синовиальной оболочки сустава.

Номенклатура и классификация

Артрит характеризуется равномерной припухлостью мягких тканей и деформацией и/или деформацией сустава, местной гиперемией и гипертермией кожи, болезненностью при пальпации области сустава, нарушением как активных, так и пассивных движений во всех возможных плоскостях.

Ювенильный ревматоидный артрит характеризуется большим числом симптомов, что объясняется иммунным воспалением суставов, реакцией ретикулогистиоцитарной системы, вовлечением в патологический процесс многих внутренних органов. Диагностика ювенильного ревматоидного артрита 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 ювенильного ревматоидного артрита – 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, 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 ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА). В 1997 г. педиатрическим субкомитетом ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) в городе Durban (Южная Африка) классификационные аспекты были модифицированы, объединив под этим названием все артриты детского возраста, имеющие хроническое течение. ЮИА представляют собой совокупность болезней, которые имеют различное начало, течение и исход, а также различную этиологию. Такая классификация необходима для кооперации научных исследований и для лучшего лечения ЮИА.

Классификации ювенильных артритов (ACR, EULAR, ILAR)

Американская коллегия ревматологов, ACR	Европейская лига против ревматизма, EULAR	Международная ассоциация ревматологических ассоциаций, ILAR
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит
Системный	Системный	Системный
Полиартикулярный	Полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит (РФ положительный)	Полиартикулярный РФ отрицательный; полиартикулярный РФ положительный
Олиго(пауци)артикулярный	Олиго(пауци)артикулярный	Олигоартикулярный: - персистирующий; - распространяющийся
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Артрит, связанный с энтезитом
		Другие артриты: - не укладываемые ни в одну категорию; - укладываемые в более чем в одну категорию

* РФ – ревматоидный фактор

Ювенильный ревматоидный (хронический, идиопатический) артрит определяется как артрит неустановленной этиологии, возникший до 16-летнего возраста, присутствующий в течение 6 недель при исключении других заболеваний.

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.

Энтезитный 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.

Другие артриты определяются 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.

Предложенная классификация позволяет объединить под общим термином различные варианты течения как ювенильного ревматоидного артрита, так и ряда отдельных нозологических форм хронического артрита у детей, что позволяет провести раннюю диагностику ювенильного артрита с наименьшим количеством ошибок.

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 псориазического 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-X), которая выделяет отдельные нозологические формы – ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный спондилоартрит и другие заболевания.

Классификация ILAR не является идеальной, она нуждается в доработке, так как в ней отсутствуют варианты системного артрита, которые выделялись в Восточно-Европейской классификации и учитываются североамериканскими детскими ревматологами. Это лишний раз подчеркивает трудности диагностики разных форм артритов у детей. Независимо от используемой в каждом конкретном случае классификации необходимо помнить, что ювенильный ревматоидный (хронический, идиопатический) артрит – это гетерогенное заболева-

ние, которое нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии. Традиционно мы используем название ЮРА и в диагностике руководствуемся критериями ЮРА, разработанными ревматологами стран Восточной Европы и России в конце 70-х годов.

Рабочая классификация ювенильного ревматоидного артрита

(Долгополова А.В., Яковлева А.А., Исаева Л.А., Шабхазян И.Е., Кузьмина Н.Н.)

Клинико-анатомическая характеристика заболевания	Клинико-иммунологическая характеристика	Степень активности процесса	Рентгенологическая стадия артрита	Функциональная способность пациента	
Преимущественно суставная форма	РФ + РФ –	I, II, III Ремиссия	I – околосуставной остеопороз	I – способность к самообслуживанию сохранена	
Полиартрит			II – остеопороз, хрящевая деструкция, сужение суставной щели	II – способность к самообслуживанию частично сохранена	
Олигоартрит					
Суставно-висцеральная форма			III – костные эрозии	III – способность к самообслуживанию утрачена полностью	
Синдром Стилла					
Аллергосептический синдром			IV - анкилоз		
С ограниченными висцеритами					
С поражением глаз					

В практическом здравоохранении диагностика ревматических заболеваний и статистическая обработка структуры заболеваемости проводится в соответствии с МКБ-Х. Принципиально важным является и тот факт, что по окончании детского возраста и к переходу под наблюдение ревматологов-терапевтов диагноз должен быть сформулирован по МКБ-Х.

В соответствии с МКБ-Х выделяют:

M08 – Ювенильный (юношеский) артрит.

M08.0 – Юношеский ревматоидный артрит (Ювенильный ревматоидный артрит РФ+ и РФ-).

M08.1 – Ювенильный (юношеский) анкилозирующий спондилит (ЮС).

Исключен анкилозирующий спондилит у взрослых (M45).

M08.2 – Ювенильный (юношеский) артрит с системным началом.

M08.3 – Юношеский полиартрит (серонегативный).

Хронический ювенильный полиартрит (ЮХА).

M08.4 – Пауциартикулярный юношеский артрит.

M08.8 – Другие ювенильные артриты.

M08.9 – Ювенильный артрит неуточненный.

M09 – Юношеский [ювенильный] артрит при болезнях, классифицированных в других рубриках.

M09.0 – Юношеский артрит при псориазе.

M09.1 – Юношеский артрит при болезни Крона (регионарном энтерите).

M09.2 – Юношеский артрит при язвенном колите.

M09.8 – Юношеский артрит при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

В основе всех имеющихся современных модификаций диагностических критериев ювенильного ревматоидного артрита лежит принцип исключения других ревматических заболеваний у пациентов, чей возраст не превышает 16 лет. В случаях неясных и сомнительных применимо название ЮХА как диагноз наблюдения, стремясь через 3-6 месяцев от начала заболевания заменить его на более четкую нозологическую форму артрита.

Принципиальным в диагностике является:

1. Стремление к максимальной расшифровке всех форм острых и рецидивирующих артритов для исключения их вирусной или бактериальной природы.
2. Разделение хронических артритов на ЮРА и ювенильный спондилоартрит. Эти группы имеют самостоятельные механизмы иммунопатогенеза, разную молекулярно-генетическую основу заболевания. Разными у этих групп являются и мишени иммунной атаки: синовиальная оболочка при ЮРА и хрящевые клетки при В27-ассоциированных артритах.
3. Выделение трех основных типов ЮРА: моно/олигоартрит, полиартрит, системная форма, коренным образом отличающихся по течению и исходам. Описанные разграничения позволили сделать терапию более прицельной, отработать алгоритмы терапии при каждом варианте поражения.

У ЮРА есть достаточно специфические особенности, отличающие это заболевание от ревматоидного артрита 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 проходят целый ряд этапов своего развития и формирования.

Многолетний опыт изучения ЮРА 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.

Этиология и патогенез

Какой-то единый или основной этиологический фактор ЮРА не установлен, поэтому существует общее мнение о том, что ЮРА – это полиэтиологическое, т.е. гетерогенное по своему генезу полигенно-наследуемое заболевание. Выделяют факторы, предрасполагающие к развитию ЮРА, и факторы, способствующие реализации ЮРА (при наличии предрасполагающих). Доказано, что все предрасполагающие к развитию ЮРА 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 и др.), способные замещать ге-

номные 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 изучении уровней накопления ряда тяжелых металлов и микроэлементов у детей, страдающих ЮРА, установлено, что у 50% из них повышено содержание хрома (в 3-4 раза выше допустимых показателей), а у 85% – высокая концентрация кадмия в сыворотке крови. При этом степень повышения хрома и кадмия в сыворотке крови детей, страдающих ЮРА, коррелировала с уровнями их накопления в почве и концентрацией в воде по месту жительства пациентов, что позволяет предполагать причастность хрома и кадмия к развитию или к тяжести течения заболевания.

Установлена роль цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) в генезе ЮРА. 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.

В плане возможного этиологического фактора ЮРА обсуждаются вирус краснухи, который, обладая тропностью к суставным структурам, может провоцировать развитие синовита.

Обсуждается также наличие «малых» первичных иммунодефицитных состояний: селективный дефицит IgA, гипогаммаглобулинемия, дефицит C₂ компонента комплемента и др. При этом инфекция рассматривается не как непосредственная причина развития артрита, а как пусковой (триггерный) фактор.

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 ОРВИ, травмы, стресса).

Роль энтероколитической и урогенитальной инфекции (сальмонеллез, шигеллез, иерсениоз, хламидия, микопlasма и другие), а также гемолитического стрептококка в развитии ЮРА не признается большинством ревматологов и редко изучается. Однако имеются данные, что у детей с ЮРА отмечается повышение титра антител к бактериальным пептидогликанам, что косвенно может свидетельствовать о роли бактериальной инфекции в развитии ЮРА. В

наших собственных исследованиях установлено, что хламидийная инфекция выявлялась у 62% детей с ЮРА, антитела класса IgG к микоплазме выявлялись у 45% детей с ЮРА, 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 ЮРА. Каждый вариант течения ЮРА 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 ЮРА, 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 больных ЮРА 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 ЮРА. Также доказано сочетание антигена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом и HLA-DRB1*0401 с РФ-позитивным полиартритом.

Установлено, что наиболее тяжелые формы ЮРА 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 ЮРА - с наличием HLA-DR4. Можно считать, что локус DR системы HLA участвует в генетической детерминации клинического полиморфизма ЮРА.

Изучение фенотипических особенностей по системе HLA у пациентов с ЮРА 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 ЮРА, 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 ЮРА, 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 ЮРА, несмотря на проводимое лечение, а при носительстве антигенов HLA-B5, DR1 и DR2 чаще наблюдаются лучший про-

гноз 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 ЮРА.

Также хорошо известно о роли моноцитарных цитокинов, продуцируемых при ЮРА 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-b). Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может приводить к заболеванию.

Таким образом, ЮРА – это мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью, в генезе развития которого играют роль иммуногенетические факторы, «персистирующие вирусные инфекции», неблагоприятные влияния окружающей среды, психоэмоциональные стрессы. Клинический полиморфизм определяется этиологической гетерогенностью заболевания.

Иммунологические аспекты ЮРА

Патологический процесс, развивающийся у больных ЮРА, 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 ЮРА, продолжается многие годы, он носит характер аутоиммунного воспаления. При изучении этиологии ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА 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 (Ig-гены), который, локализуясь в локусе D или DR, находится в равновесном сцеплении с системой HLA.

Ig-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 ЮРА 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 ЮРА у детей.

В целом ЮРА – 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 ЮРА, 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 (суставно-висцеральные) формы «классического» ЮРА по клиническим проявлениям и морфологии рассматриваются как системный васкулит, протекающий с явлениями полисерозита и органами поражениями.

Практически на всех этапах иммунного ответа организма у пациентов с ЮРА выявляются особенности, которые зависят от формы и варианта течения болезни.

Сохраняется особый интерес к наличию белков острой фазы воспаления, в частности к С-реактивному белку (СРБ). Его считают маркером раннего манифеста ЮРА, 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 ЮРА 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 ЮРА, 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. В крови характерным для большинства детей с ЮРА следует признать увеличение числа плазматических клеток (абсолютное и относительное) и количества В-клеток.

Изменения со стороны клеточного иммунитета обычно не однозначны и нередко разнонаправлены. Оценка характера клеточных реакций иммунной системы у детей с ЮРА часто затруднительна. Не всегда четко прослеживается

связь этих изменений с активностью процесса. У большинства детей с ЮРА общее количество Т-лимфоцитов снижено, однако у больных с очень высокой активностью процесса уровень Т-клеток может быть либо в норме, либо даже повышен. На этом фоне существенно увеличивается субпопуляция активированных Т-лимфоцитов. Это особенно ярко проявляется при системных вариантах болезни. Для олигоартрикулярных вариантов ЮРА характерно снижение уровня Т-цитотоксических клеток, а количество Т-хелперов обычно повышено, особенно у детей с системными формами болезни.

Особое значение в становлении ЮРА придается нарушению супрессорной функции лимфоцитов. Прямым доказательством участия Т-цитотоксических клеток является обнаружение в сыворотке крови пациентов с высокой активностью ЮРА антител, влияющих на эти клетки. В периоде ремиссии болезни функциональное состояние лимфоцитов восстанавливается.

Таким образом, изменения клеточных иммунных реакций у больных ЮРА гетерогенны, что отражает полиморфизм патогенеза разных форм болезни. Можно считать, что для системных форм ЮРА характерными являются нарушения иммунорегуляции не столько связанные со снижением потенциала супрессии, сколько с активацией функции Т-хелперов. Не исключено, что в этих случаях имеет место генетическая детерминированность дефекта Т-клеток, проявляющегося их функциональной несостоятельностью.

Исследованиями последних лет установлено, что у детей особенно с системными формами ЮРА выявляются значительные нарушения функций миграции эффекторных клеток, в частности полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров. Их дисфункция у больных с ЮРА проявляется в основном снижением активности хемотаксиса (направленная миграция лейкоцитов в очаг воспаления) и хемокинеза (миграция, стимулированная С₅-фракцией компонента) лейкоцитов, что носит характер первичного (генетического) дефекта и существенно влияет на течение иммунного воспаления, сразу ориентируя его на хронизацию процесса.

Клинические проявления ЮРА

Клиническая картина ЮРА 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 ЮРА – 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, мало заметным 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 ЮРА. 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 ЮРА 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 ЮРА, также как и при ревматоидном артрите 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. В этот период в целях диагностики ЮРА при исследовании синовиальной жидкости необходимо изучить наличие рагоцитов, криоглобулинов, РФ, определить уровень лизосомальных ферментов. Это позволяет рано поставить диагноз и назначить адекватное лечение.

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 ЮРА. 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 припух-

лостью 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 ЮРА. 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 ЮРА, особенно при синдроме Стилла. 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.

Характерно для ЮРА наличие ревматоидных узелков. Они обычно локализуются по ходу сухожилий, бурс в области локтевых, коленных и голеностопных суставов.

стопных суставов. Узелки, как правило, плотные, подвижные, болезненные при пальпации. По мере стихания острого процесса они исчезают.

Вовлечение в процесс внутренних органов у пациентов с ЮРА 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 ЮРА составляет 25-75%. В значительной степени характер сердечно-сосудистой патологии определяется особенностями течения ЮРА, 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 ЮРА 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 ЮРА. 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 ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА 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 моче осадке. Будучи даже минимальной и нестойкой, протеинурия может указывать на начало развития вторичного амилоидоза.

Тяжелым и не совсем ясным по своей природе считается вариант ЮРА с вовлечением в процесс органов зрения. Глаза нередко вовлекаются в патологический процесс при ЮРА. 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 выявляется положительный антинуклеарный фактор (АНФ). 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 ЮРА возможно развитие поздних офтальмопатий, к которым относятся лентовидная кератопатия, вторичная катаракта и глаукома.

Поражение мышц наблюдается у 70-75% детей с ЮРА. 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.

Все приведенные признаки ЮРА у больных детей в той или иной степени сочетаются между собой.

Формы и варианты течения ЮРА

Системная форма составляет 4-17% всех случаев ЮРА. 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 ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА и в выборе правильной тактики лечения. Следует дифференцировать системную форму ЮРА с сепсисом, злокачественными новообразованиями, диффузными болезнями соединительной ткани. В соответствии с принятой классификацией в составе системной формы ЮРА выделяют аллергосептический вариант и вариант Стилла.

Системная форма ЮРА с ограниченным суставным синдромом (аллергосептический синдром и аллергосепсис Висслера-Фанкони) 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 ЮРА 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 разруше-

нию. 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 миокардит, 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 ЮРА дает большой процент инвалидизации пациентов.

В случае, когда аллергосептический синдром протекает без поражения суставов, можно говорить о болезни Висслера-Фанкони без трансформации в ЮРА.

При системном ЮРА 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 (синдром Стилла) часто имеет быстро прогрессирующее течение с вовлечением в процесс нескольких групп суставов. В литературе такой вариант течения ЮРА обычно называют болезнью Стилла, в честь британского педиатра, впервые описавшего его в 1897г. У детей с этим вариантом течения ЮРА 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 ЮРА 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.

У большинства пациентов значительно увеличен уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и резко снижен уровень комплемента. Чаще встречаются ЦИК типа «IgG- анти- IgG», но могут выявляться и ЦИК, в составе которых обнаруживаются криопреципитирующие антитела классов IgG, IgM и анти-ДНК-антитела. ЦИК имеют способность откладываться в сосудистой стенке, вызывая там иммунное воспаление, что приводит к нарушению пристеночно-тромбоцитарного и гемокоагуляционного звеньев гемостаза. Это ведет к серьезным нарушениям микроциркуляции, угрожая развитием ДВС-синдрома (синдром активации макрофагов), что значительно утяжеляет течение болезни и затрудняет лечение этих пациентов.

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 ЮРА. Триггерным фактором является присоединение бактериальной, вирусной (ЦМВ, герпетической и др.) 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 гемопоэтические клетки, что ведет к быстроразвивающейся цитопении. Активирован-

ные макрофаги инфильтрируют также различные органы и ткани, что приводит к развитию массивного воспалительного ответа.

Клиническая картина проявляется в быстро нарастающем 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 ЮРА 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 ЮРА является самой распространенной формой и встречается с частотой 27-56% всех случаев ЮРА. 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 ЮРА является иридоциклит. Развитие увеита при этой форме заболевания отмечается у 50% пациентов. В 40% случаев у пациентов выявляют АНФ в невысоких титрах (1:40-1:80). Такой вариант олигоартрита часто назы-

вают «олигоартритом маленьких девочек», который не имеет аналогов у взрослых при ревматоидном артрите. Иммуногенетическими маркерами данного вида ЮРА 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.

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

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 ЮРА

Для диагностики ЮРА используют диагностические критерии ACR:

- начало заболевания до 16 лет;
- поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью (выпотом) либо имеющее как минимум два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений не менее 6 недель (от 6 недель до 3 месяцев);
- исключение всех других ревматических заболеваний.

Для постановки определенного диагноза необходимо наличие всех четырех признаков.

Критерии ранней диагностики ЮРА

Клинические признаки	Рентгенологические признаки
1. Артрит продолжительностью 3 месяца и более.	1. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифизов.
2. Артрит второго сустава, возникший через 3 месяца и позже.	2. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов.
3. Симметричность поражения мелких суставов.	3. Нарушение роста костей.
	4. Поражение шейного отдела позвоночника.

4. Контрактура. 5. Теносиновит или бурсит. 6. Мышечная атрофия. 7. Утренняя скованность. 8. Ревматоидное поражение глаз. 9. Ревматоидные узелки. 10. Выпот в полости сустава.	<table><tr><th>Лабораторные признаки</th></tr><tr><td>1. Положительный ревматоидный фактор. 2. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.</td></tr></table>	Лабораторные признаки	1. Положительный ревматоидный фактор. 2. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.
Лабораторные признаки			
1. Положительный ревматоидный фактор. 2. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.			

Примечание: ЮРА вероятный – 3 признака;
 ЮРА определенный – 4 признака;
 ЮРА классический – 8 признаков.

При проведении рентгенологического исследования суставов выделяют следующие стадии анатомических изменений (по Штейн-Брокеру):

- 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.

Признаки прогрессирования ЮРА:

- Вовлечение в процесс новых суставов;
- Переход на новую рентгенологическую стадию артрита;
- Прогрессирующие функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата.

Быстро прогрессирующее течение характеризуется наличием вышеизложенной динамики процесса на первом году заболевания. Если эти признаки имеются в период от 1,5 до 3 лет с момента заболевания, течение называют медленно прогрессирующим. И если на протяжении 3 лет у пациента нет признаков прогрессирования артрита, течение считают мало прогрессирующим.

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.

Диагностика полиартикулярных форм ЮРА большой трудности не представляет, несколько сложнее провести дифференциальную диагностику олигоартикулярных вариантов ЮРА.

Диагностика ЮРА наиболее сложна в случае развития аллергосептического синдрома, 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 ЮРА 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;
- прокальцитонин тест.

Особое значение в последние годы приобрел метод определения прокальцитонина, который позволяет дифференцировать воспалительные реакции, связанные с ЮРА, 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 ЮРА, даже в случае высокой клинико-лабораторной активности системной формы ЮРА, уровень прокальцитонина остается в норме.

ЮРА 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). ЮРА 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 ЮРА, 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 ЮРА 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 ЮРА.

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 ЮРА, 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 ЮРА.

Реактивные артропатии (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. Инфек-

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

Инфекционный агент в случае развития артрита, из синовиальной жидкости не высевается. 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 постинфекционный артрит принимает рецидивирующее многолетнее течение и спустя годы может трансформироваться в классический анкилозирующий спондилоартрит.

В последние годы убедительно доказано, что реактивные артриты (артропатии), 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.

Артриты (артропатии), возникающие на фоне (или после) носоглоточной инфекции, то есть те, которые в свое время именовались инфекционно-аллергическими, а также аллергические и поствакцинальные артриты – по МКБ-10 относятся к постинфекционным.

Актуальной проблемой педиатрии являются хламидия-индуцированные реактивные артриты – они нередко трансформируются в ЮРА (ЮХА) и 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.

Известно 19 серотипов хламидий:

Chlamidia trachomatis (первичный патоген человека):

Заболевания глаз (трахома, паратрахома) – серотипы А, В, Ва, С

Поражения урогенитального тракта – серотипы D, E, F, G, H, I, J, K

(генитальные штаммы, инфицирующие цилиндрический эпителий мочеполового тракта, прямой кишки, глотки и дыхательных путей, а также конъюнктивы)

Лимфогранулема венерическая – серотипы L1, L2, L2a, L3

Chlamydia psittaci (первичный патоген животных и человека):

Орнитоз (пситтакоз), кератоконъюнктивит, аборт овец – 13

Chlamydia pneumoniae (первичный патоген человека):

пневмония, ОРЗ, атеросклероз, саркоидоз, астма – NWAR, IOL-207, KA,

CWL

Формы хламидийной инфекции:

Внутриклеточные вегетативные ретикулярные тельца – 1200 нм

Внеклеточные, высокоинфекционные, метаболически неактивные, элементарные тельца – 200-300 нм.

Возможна трансформация хламидий в L-подобную форму (до 40%).

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 мес.

Затяжное – до 1 года

Хроническое (персистенция ХИ) – свыше 1 года

Рецидивирующее (рецидивы РеА)

4. Поздняя диагностика: до 1 мес. – 13%; от 1 до 6 мес. – 30%; после 6 мес. – 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, уреаплазмы, 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 ЮРА/ЮХА (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 (исключен 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 ЮРА хламидийной инфекции, диагноз должен формулироваться, как ЮРА, ассоциированный с хламидийной инфекцией.

Синдром Рейтера (болезнь Рейтера или уретроокулосиновиальный синдром) характеризуется классической триадой симптомов: уретрит, конъюнктивит, артрит. Процесс обычно возникает в летне-осенний период у лиц, находящихся в неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуации. Считается неправомерным выделять «неполный синдром Рейтера», если отсутствует один признак из классической триады (уретрит или конъюнктивит).

Наиболее частыми возбудителями синдрома Рейтера являются хламидии. Значительно чаще болеют юноши и молодые мужчины. Хламидийная инфекция передается половым путем и встречается в 5-7 раз чаще гонококковой.

Уретрит развивается через 7-20 дней после инфицирования, не бывает таким острым, как при гонорее. Дизурические явления нередко отсутствуют. Позже присоединяется псевдоподагрическая артропатия: отек, боли в суставах стоп с вовлечением суставов большого пальца стопы. Характерны боли в пятках (тендинит пяточного сухожилия, бурсит в области пяток).

Конъюнктивит возникает как в результате самой хламидийной инфекции, так и в связи с иммунопатологическими реакциями, характерными для этого заболевания. У ряда пациентов может развиваться поражение кожи (кератодермия подошв, ладоней), внешне напоминающее псориаз, что затрудняет диагностику синдрома Рейтера. Возможно появление баланита, баланопостита, паховой лимфаденопатии, пиелонефрита. У 80-90% больных обнаруживается HLA-B27, РФ не определяется. Синдром Рейтера склонен к рецидивированию, что указывает на персистирование хронической инфекции.

В диагностике этого заболевания важное значение придается анамнезу, клинической картине и выявлению хламидийных антител (1:32 и выше) в сыворотке крови больного.

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 двухнитевой 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.

Макролиды: рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, мидекамицин, джозамицин. Спирамицин и джозамицин – имеют высокий профиль безопасности. Они не взаимодействуют с системой цитохрома P450, минимально связывается с белками крови и максимально концентрируется в пораженных тканях и клетках, имеют возможность безопасного применения у беременных на любом сроке, обладают «иммуномодулирующим» эффектом, проявляющимся увеличением хемотаксиса фагоцитов. Возможны внутривенные и внутрисуставные инфузии рифампицина или спирамицина.

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».

Пациентам с ЮРА/ЮХА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, следует быть весьма осторожными при назначении им иммуномодуляторов. Обострение хронической хламидийной инфекции у некоторых больных можно спровоцировать даже вифероном, циклофероном или биологически активными добавками. Этой категории пациентов можно рекомендовать курс энзимотерапии (вобензим, флогензим) в средних дозах – 6-8 таблеток в сутки (курс 3-4 месяца), что оказывает косвенный иммуномодулирующий эффект.

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

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

У пациентов с кожной формой псориаза преобладают антигены HLA-B13 и HLA-B17, а у больных с кожным синдромом в сочетании с псориатической артропатией чаще встречаются гаплотипы антигенов HLA-B17, HLA-B27,

HLA-B33, HLA-B40, HLA-DR4, HLA-DR7. Полиморфизм клинических вариантов псориатического поражения суставов (от летучих артралгий до тяжелых инвалидизирующих артрозов) связан с этиопатогенетической их гетерогенностью.

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. Проводя дифференциальную диагностику, ЮРА с ювенильным псориатическим артритом, необходимо учитывать, что для последнего не свойственны лихорадка, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, симметричность поражения суставов, наличие РФ, яркий воспалительный характер лабораторных показателей.

Наиболее распространено деление ПсА на 5 классических форм:

- 1) асимметричный олигоартрит;
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- 3) симметричный ревматоидноподобный артрит;
- 4) мутилирующий артрит;
- 5) псориатический спондилит.

Эта классификация очень условна, формы заболевания нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

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 диа-

гностики 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 псориатической 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.

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит / энтезитный артрит (ЮАС) – это заболевание с наследственной предрасположенностью, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в суставах как периферических, так и в суставах осевого скелета, часто сочетающееся с энтезитами, серонегативностью по РФ и АНФ. 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 ЮАС 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 ЮАС начинается с одновременного поражения периферических суставов и осевого скелета. И очень редко с изолированного вовлечения в процесс осевого скелета или глаз. Для ЮАС характерно относительно доброкачественное течение с возможностью полного обратного развития и склонностью к длительным, в том числе многолетним, ремиссиям, неструктивным характером артрита (за исключением тарзита и коксита).

Чаще заболевают подростки. У 25-50% больных может развиваться увеит. У 75% определяется HLA-B27. Всегда отсутствует РФ и АНФ. 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.

Туберкулез суставов. У 80% больных протекает в виде хронического моноартрита. Поражаются преимущественно тазобедренные и коленные суставы. Чаще болеют 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 ЮРА 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 ЮРА 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 мышцы» 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 синовиита (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 болеют 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 при-

чины 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 ЮРА 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 ЮРА уже на ранних стадиях болезни. Практически это свидетельствует о его быстром прогрессировании, развитии эрозивно-деструктивного артрита и трансформации в ЮРА (ЮХА).

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.), тетрациклинам, 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, верхнегодичная 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 ЮРА 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 глюкокортикостероиды (ГКС). К болезнь-модифицирующим противоревматическим средствам относятся базисные препараты – цитотоксические (метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил) и нецитотоксические (антималарийные препараты (делагил, плаквенил), сульфаса-

лазин, 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 биологические 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 ЮРА 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 ЮРА, 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 ЮРА 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 целесообразен 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
Пироксикам	0,3-0,6	20	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 ЮРА, после чего назначается метотрексат. Целесообразно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам). Детям старше 5 лет в качестве препаратов первой линии назначаются диклофенак или напроксен.

Глюкокортикостероиды обладают мощным противовоспалительным эффектом, подавляя такие факторы в патогенезе ЮРА, 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 ГКС имеют серьезные побочные действия, что в последние годы ограничивает их использование в лечении ЮРА. В настоящее время ис-

пользуется в основном 2 препарата – преднизолон и метилпреднизолон (мети-пред, солюмедрол). Оба препарата обладают как противовоспалительными, так и иммуносупрессивными свойствами. Применение ГКС для перорального приёма в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с системными, и особенно с суставными вариантами ЮРА, нецелесообразно. Не желательно назначать ГКС детям до 5 лет (и особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте. Назначение ГКС может привести к полной остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка. В случае назначения ГКС доза преднизолона не должна превышать 0,2-0,5 мг/кг/сут, а суточная доза – 15 мг.

В последние годы чаще всего ГКС используются в виде курсов пульс-терапии, которая подразумевает внутривенное капельное введение больших доз ГКС 1 раз в день в течение 3 дней. У детей пульс-терапия проводится из расчета 10-15 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 ГКС 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 ГКС 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 ГКС при ЮРА внутрь должно проводиться по строгим показаниям. Тем не менее, при тяжелых формах ЮРА, 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. А повторное назначение преднизолона в первоначальной дозе у большинства пациентов уже недостаточно эффективно.

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

В случае назначения ГКС 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 ГКС постепенно снижается до поддерживающей по схеме с последующей отменой.

Снижение дозы ГКС 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 ЮРА, 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 ГКС детям в возрасте до 5 лет (особенно до 3 лет) и в препубертатном возрасте. Назначение ГКС 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 ГКС внутрисуставно. Локальная терапия ГКС 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 ГКС пролонгированного действия: метилпреднизолон (метипред, солюмедрол) и дипроспан – комбинированный препарат, содержащий быстродействующую (бетаметазона дифосфат) и длительно действующую (бетаметазона дипропионат) составляющие. Эффект от внутрисуставного введения ГКС сохраняется в течение 6 недель. В крупные суставы вводится 1 мл дипроспана, а в средние – 0,5 мл. Не следует забывать, что локальное введение ГКС 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 ГКС для введения в суставы

Суставы	Препарат (доза)
Крупные • коленные • плечевые • голеностопные	Метилпреднизолон (1,0 мл – 40 мг) Бетаметазон (1,0 мл – 7 мг)
Средние • локтевые • лучезапястные	Метилпреднизолон (0,5-0,7 мл – 0-28 мг) Бетаметазон (0,5-0,7 мл – 3,5-4,9 мг)
Мелкие • 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 ГКС:

- локальная или системная инфекция;
- выраженная костная деструкция;
- выраженный окколосуставной остеопороз;
- сложный доступ к суставу;
- патология свертывания крови;
- неэффективность предыдущей в/с терапии.

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций ГКС:

- «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 ГКС оказывают противовоспалительное и болеутоляющее действие, но не останавливают прогрессирование болезни, деструкцию суставов, поэтому в качестве базисного препарата в лечении ЮРА 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 (тимидилатсинтетазу 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 мониторирование 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 ($12,5-15 \text{ мг/м}^2$ в неделю внутримышечно). В последующем сохраняется поддерживающая доза метотрексата ($7,5-10 \text{ мг/м}^2$ 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 препарат можно в том случае, если больной находится в состоянии клинко-лабораторной ремиссии не менее 2-х лет. Отмена иммунодепрессантов у большинства больных вызывает обострение заболевания. Убедительно доказано, что метотрексат наиболее эффективен при суставных вариантах ЮРА: снижает активность заболевания, индуцирует сероконверсию по РФ. При олигоартикулярных и полиартикулярных вариантах ЮРА средней степени активности без выраженного прогрессирования костно-хрящевой деструкции используется МТ $10-15 \text{ мг/м}^2$ в неделю. У большинства больных с системными вариантами ЮРА метотрексат в дозах $10-15 \text{ мг/м}^2$ в неделю практически не влияет на активность системных проявлений. При системных формах ЮРА и при быстро прогрессирующими суставных формах, а также неэффективности стандартных доз рекомендуется использовать дозу не менее 15 мг/м^2 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 $15-20 \text{ мг/м}^2$ /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 повышением 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 ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА – введение ВВИГ индуцирует ремиссию системных проявлений, подавляет активность интеркуррентных инфекций. Противопоказано введение ВВИГ при селективном дефиците иммуноглобулина А.

Отсутствие эффекта традиционных базисных лекарственных препаратов побуждает врачей к поиску новых возможностей лечения ЮРА. 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.

Обзорная характеристика ГИБЛС, используемых в настоящее время в ревматологии

Препарат		Зарегистрированные показания	Характеристика
Ингибиторы ФНО α	Инфликсимаб*	РА, Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	Химерные МАТ к ФНО, механизм действия – ингибция связывания ФНО с рецептором, путь введения – внутривенно.
	Этанерцепт	РА, ЮИА, ПсА	Человеческие МАТ к ФНО, механизм действия – ингибция связывания ФНО с рецептором, путь введения – подкожно.
	Адалимумаб	РА, ЮИА, Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	Человеческие МАТ к ФНО, механизм действия – ингибция связывания ФНО с рецептором, путь введения – подкожно.
	Цертолизумаб	РА, Болезнь Крона	Человеческие МАТ к ФНО, механизм действия – ингибция связывания ФНО с рецептором, путь введения – подкожно.
	Голimumаб*	РА, АС, ПсА	Человеческие МАТ к ФНО, механизм действия – ингибция связывания ФНО с рецептором, путь введения – подкожно.
ингибиторы ИЛ 1 β	Анакинра	РА, системный ЮИА	Рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ1 β , механизм действия – ингибция связывания ИЛ-1 β с его рецепторами, путь введения – подкожно.
	Рилонацепт	РА, CAPS	Ингибитор ИЛ1 β , механизм действия – ингибция связывания ИЛ-1 β с его рецепторами, путь введения – подкожно.
	Канакинумаб	РА, системный ЮИА	Полностью человеческое МАТ к интерлейкину-1 β , механизм действия – ингибция взаимодействия ИЛ-1 β с его рецепторами, путь введения – подкожно.

Ингибиторы ИЛ 6	Тоцилизумаб	РА, полиартикулярный и системный ЮИА	Гуманизированные МАТ к рецепторам ИЛ6, механизм действия – блокирование сигнализации ИЛ6, путь введения – внутривенно.
Блокатор активации Т-клеток Абатацепт		РА, ЮИА	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с СН2- и СН3-доменами IgG1, механизм действия – ингибция костимуляции Т-клеток АПК, путь введения – внутривенно.
Индуктор деплеции В-клеток Ритуксимаб*		РА, АНЦА-ассоциированный васкулит	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток, путь введения – внутривенно.
Примечание: * - разрешены к применению только в комбинации с метотрексатом.			

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».

Номенклатура генно-инженерных биологических лекарственных средств

Тип	Суффикс	Примеры
Моноклональные антитела	-mab	адалimumаб, канакинумаб, цертолизумаб, голиумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб
Рецепторные структуры (соединенные белки)	-cept	абатацепт, этанерцепт, рилонацепт
Антагонист рецептора	-ga	анакинра

Номенклатура (виды) моноклональных антител

Тип моноклональных антител	Состав молекулы иммуноглобулина	Процент мышинового белка	Инфикс	Примеры
Химерные	Fc-фрагмент человеческий, Fab-фрагмент мышинный	-33	-кси-	инфликсимаб, ритуксимаб

Гуманизированные	Fc-фрагмент и часть Fab-фрагмента человеческие	-10	-зу-	цертолизумаб, тоцилизумаб
Полностью человеческие	Вся молекула иммуноглобулина человеческая	0	-у-	адалимумаб, канакинумаб, голимумаб

Примечание: Fab – Fragment antigen binding; Fc – Fragment crystalizable.

Одной из наиболее значимых для патогенеза ЮРА 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. ФНО- α способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, запускать каскад воспалительных реакций, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов. ФНО- α играет очень важную роль в генезе деструктивных процессов при ревматических заболеваниях, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты, и с его гиперпродукцией связаны такие клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели. Из системных клинических эффектов при ревматоидном воспалении наиболее ярко действие ФНО- α проявляется в феномене потери массы тела, что давало основание называть этот цитокин «кахектином». Ингибирование 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) неревматических (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) заболеваний.

Первым препаратом стал инфликсимаб, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО- α , состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышинового. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО- α . 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. Исследования, послужившие основанием для его регистрации в 1997 году для лечения РА, были проведены практически во всех странах мира. Авторами исследований были доказаны преимущества терапии инфликсимабом

в сочетании с метотрексатом (по сравнению с монотерапией метотрексатом) в отношении влияния на качество жизни, динамику клинических проявлений болезни по критериям Американской коллегии ревматологов и прогрессирование деструкции суставов.

В мае 1999 года в США, затем в феврале 2000 года в Европейском Союзе первым ГИБЛС для лечения ЮРА 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. Этанерцепт (Энбрел) по своей структуре представляет собой белок, состоящий из двух рецепторов ФНО- α (pФНО- α 2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1, наличие которого в 5-8 раз удлиняет период полувыведения данного препарата. Таким образом, он состоит из человеческих компонентов, но в целом представляет собой искусственную молекулу, не существующую в природе. Этанерцепт связывается с молекулой ФНО- α , блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности. В отличие от антител к ФНО- α , этанерцепт не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и способен нейтрализовать только свободный ФНО- α , не оказывая влияния на ФНО- α , представленный в связанной с рецептором форме. Хотя клиническое значение подобных различий полностью не установлено, оно может объяснять ряд отличий в действии этих агентов, как в плане развития терапевтического эффекта, так и формирования побочных реакций. Этанерцепт, воспроизводя ингибирующий эффект природно существующих растворимых рецепторов к ФНО- α отличается от них более продолжительным периодом выведения и, следовательно, обладает более выраженным и длительно сохраняющимся эффектом, чем естественные растворимые рецепторы ФНО- α .

Свое действие этанерцепт начинает реализовать вскоре после инъекции, однако клинически явный эффект обнаруживается примерно через 2–3 недели или даже ранее. Впрочем, у пациентов с ЮРА, по-видимому, из-за сложного взаимодействия компонентов цитокиновой сети в патогенезе заболевания возможны и индивидуальные особенности ответа на терапию этанерцептом со значительной отсрочкой в достижении эффекта, что не исключает возможности дальнейшего успешного лечения.

Позднее прогресс генной инженерии позволил синтезировать препарат полностью человеческих моноклональных антител к ФНО- α – адалимумаб. Адалимумаб представляет собой IgG1 рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. 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 препарата. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- α , нейтрализует его биологические функции. Адалимумаб (хумира) бло-

кирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО- α на своей мембране. Механизм его действия аналогичен таковому у химерных моноклональных антител. Преимущества препарата заключаются в том, что молекула состоит из человеческого белка и к этому препарату практически не формируются нейтрализующие антитела, а, следовательно, не развивается вторичная неэффективность, как при лечении химерными моноклональными антителами. Препарат оказывает влияние на активность заболевания как у взрослых, так и у детей, а также высоко эффективен при ревматоидном увеите у детей. Полученные результаты открытого международного испытания эффективности и безопасности препарата адалимумаб у детей позволяют предполагать, что адалимумаб может иметь хорошую перспективу для лечения детей с ЮРА. Для детской практики особенно важно, что препарат вводится подкожно, не требует длительных внутривенных манипуляций, состоит из идентичного человеческому иммуноглобулина и, соответственно, имеет более низкий риск развития анафилактических реакций. 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 ЮРА/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. Ингибиторы ФНО- α могут использоваться при лечении варианта Стилла с активным артритом, без явных внесуставных проявлений. В то же время лечение этими препаратами аллергосептического варианта (системной формы с выраженными системными проявлениями без активного артрита) редко бывает успешным, так как развитие

системных проявлений в основном обусловлено гиперпродукцией ИЛ-6, а также ИЛ-1.

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.

Препаратом, селективно блокирующим ИЛ-6, является тоцилизумаб (Актемра). Тоцилизумаб (Актемра) – первое рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Известно, что ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулина, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и гемопоэза.

Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. В настоящее время еще нет обширных данных по длительному применению тоцилизумаба (Актемры) в детском возрасте. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиартикулярным и системным вариантами ювенильного артрита. Исследования тоцилизумаба длятся около 5 лет, и за это время Актемра зарекомендовала себя как очень эффективный препарат именно для лечения системной формы ЮИА. Наиболее полная информация о применении тоцилизумаба при системной форме ЮИА представлена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании S. Yokota et al. В настоящее время уже завершилась 3-я фаза испытаний, в которой продемонстрирована высокая

эффективность и безопасность Актемры. Через 48 нед. применения тоцилизумаба, по данным исследования, отмечено купирование лихорадки, сыпи, снижение лабораторной активности. В ходе данного клинического испытания была продемонстрирована удовлетворительная переносимость тоцилизумаба (Актемры), что делает оправданным его применение у пациентов с системной формой ЮИА. В результате исследований была показана высокая эффективность препарата, как в отношении системных проявлений заболевания, так и активности суставного синдрома.

Не менее важным является способ применения препарата. Тоцилизумаб вводится внутривенно 1 раз в 2 недели при системном ЮРА и 1 раз в 4 недели при полиартикулярном ЮРА, 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 препарата Актемра 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. Безопасность и эффективность препарата Актемра у пациентов в возрасте до 2 лет не исследовались.

В течение нескольких десятилетий основной в развитии РА считалась патология Т-клеточных иммунных реакций. Однако за последние годы показано, что В-клетки также участвуют в патогенезе РА, причем не только как продуценты аутоантител, но и как антиген-презентирующие клетки, представляя артритогенный аутоантиген Т-клеткам. В результате такого взаимодействия Т-клетки активируются и продуцируют провоспалительные цитокины. Характерно, что на В-клетках, как и на других известных антиген-представляющих клетках, имеются костимуляторные молекулы CD80 и CD86, участвующие в активации Т-лимфоцита путем взаимодействия с молекулой CD28, находящейся на его поверхности. В-клетки также могут продуцировать такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6, ФНО- α и др. Результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о фундаментальной роли В-лимфоцитов в нарушении Т-клеточного иммунного ответа при РА, послужили стимулом для изучения эффективности анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба – для лечения этого заболевания.

Ритуксимаб представляет собой генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого (на 75%) и мышинового белка (на 25%). Антитело направлено против антигена CD20, находящегося на поверхности пре-В-клеток и зрелых В-клеток, но не на развивающихся из них плазматических клетках, которые являются продуцентами антител. В марте 2006 года ритуксимаб был разрешен в США к применению при ревматоидном артрите и определены основные показания для его назначения – лечение среднетяжелого и тяжелого РА, резистентного к ингибиторам ФНО- α . В 2007 году было

опубликовано обобщенное согласованное мнение европейских экспертов относительно применения ритуксимаба у больных РА, где указывается, что целесообразность назначения ритуксимаба может рассматриваться не только после неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО- α , но и при наличии противопоказаний к этим средствам. На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических испытаний, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите взрослых. Рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований применения ритуксимаба у детей не проводилось. Вследствие отсутствия рандомизированных клинических исследований и недостаточного опыта использования ритуксимаба при ЮРА место этого биологического лекарственного средства при ЮРА пока не определено. Кроме того, в равной мере для тяжелых случаев полиартрита, системного варианта ЮРА и резистентного к лечению ревматоидного увеита имеется хороший выбор других средств, таких как ингибиторы ФНО- α или ИЛ-1 и ИЛ-6.

Абатацепт представляет собой цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4) – натуральный (естественно встречающийся) белок, который представлен на поверхности Т-клеток в течение нескольких часов или дней после полной Т-клеточной активации и способен к связыванию с CD80/86 на антиген-презентирующей клетке с большим родством, чем CD28. Поскольку только CD28-белок на поверхности клетки присутствует лишь у 50% CD8-позитивных Т-клеток (цитотоксические Т-клетки) и более чем у 90% CD4-позитивных Т-клеток (Т-хелперы), абатацепт воздействует преимущественно на Т-хелперы.

В апреле 2008 года препарат был одобрен FDA для лечения средне- и высокоактивного полиартикулярного ЮИА в виде монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в случае предшествующей неэффективности метотрексата. В США препарат также одобрен для применения в случае предшествующей неэффективности другого БПВП. В Европе абатацепт в комбинации с метотрексатом показан для лечения полиартикулярного ЮИА умеренной или значительной степени выраженности у пациентов в возрасте 6 лет и старше в случае недостаточной эффективности других БПВП, включая, как минимум, один антагонист ФНО- α .

Абатацепт применяется в виде внутривенных инфузий в дозе, составляющей 10 мг/кг при массе тела менее 75 кг; в дозе 750 мг при массе тела 75-100 кг и в дозе 1000 мг при массе тела более 100 кг. Все дозы применяются внутривенно по схеме 0, 2, 4 неделя, а затем ежемесячно.

Перед назначением ГИБЛС необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета.

Перед назначением ГИБЛС необходимо провести клинико-лабораторное обследование пациента, включающее клинический анализ крови (определение содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитар-

ной 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 госпитализации в специализированный стационар.

В последние годы в детской ревматологии получила распространение энзимотерапия. Энзимы называют «катализаторами здоровья». Хорошо зарекомендовали себя вобензим, флогензим, мулсал. Они успешно используются в ревматологической практике. У детей с ЮРА эти препараты (лучше изучена эффективность вобензима) подключаются к лечебной схеме уже на фоне базисной терапии, подавляющей активность процесса. Дозы: 6-8 таблеток в сутки (в зависимости от возраста), длительность курсов индивидуальна (3-4-6 мес). Эти препараты стимулируют иммунную систему, снижают активность системы комплемента, активирует моноциты – макрофаги, усиливая их фагоцитарную функцию, повышают фибринолитическую активность, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию, оказывают противовоспалительное действие.

В состав вобензима входит комплекс ферментов и препаратов различного происхождения, участвующих в физиологических процессах метаболизма в организме человека. Вобензим – это комбинация растительных (папаин, бромелайн) и животных препаратов (трипсин, химотрипсин, панкреатин, амилаза, липаза), а также неэнзиматического препарата витамина-рутин. Энзимопрепараты этой группы хорошо переносятся, на их фоне значительно улучшаются самочувствие и общее состояние пациента.

У детей с ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА.

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 ЮРА. Стероидный остеопороз развивается у всех пациентов, длительно лечившихся ГКС. Наиболее быстрая потеря костной массы на фоне лечения ГКС развивается в течение первых 6-12 месяцев от начала лечения. Поэтому профилактику ГКС-индуцированного остеопороза следует начинать как можно раньше. Для профилактики остеопороза на фоне лечения ГКС 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 ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА

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 ЮРА, так как они зависят от возраста ребенка, формы и длительности болезни, характера нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата.

Ведение больных ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА 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 лампы проводят всем больным с поражением суставов 1 раз в 3 месяца.

Всем детям с ЮРА оформляют инвалидность. Пациентам с системными вариантами ЮРА 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 ЮРА 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 ЮРА 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. ЮРА – 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 ЮРА, важны доверительные отношения с врачом, так как у многих из них именно с этим связаны эффективность лечения и психо-эмоциональное состояние.

Прогноз ЮРА. При системных вариантах ЮРА 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 ЮРА может развиться спустя годы стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно-

рецидивирующее течение болезни. Наиболее неблагоприятный прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, получающих длительную глюкокортикоидную 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 ЮРА. 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 ЮРА относительно невысокая. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у пациентов с системным вариантом ЮРА, нередко возникающих в результате длительной ГКС-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.

Приложение

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 вообще 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 рожек 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

Литература

1. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии – 2010. – Т.9, №6. – С.78-104.
2. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. / Серия: Аутоиммунные болезни. – Москва, 2002. – 223 с.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином у больных с системными вариантами ЮРА. // Клиническая медицина. – 2001. – № 2. – С.26-31.
4. Баранов А.А. Ювенильный ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. – Москва., Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» – 2005. – 31с.
5. Барскова В.Г., Ананьева Л.П., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Лайм-артрит // Терапевтический архив – 1993. – №12. – С.82-87.
6. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. – Минск, «Вышэйшая школа», 2003. – 364 с.
7. Беляева Л.М. Болезни суставов у детей и подростков / Л.М. Беляева / Изд. 2-е доп. и перераб. – Минск, 2006. – 51 с.
8. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чижевская И.Д. Лечение и реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани в условиях стационара // Медицинская панорама. – 2008. – №3.
9. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. академика РАМН Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил.
10. Детская артрология (Руководство для врачей) / Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Яковлевой. – Л.: Медицина, 1981. – 432 с., ил.
11. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 584 с.
12. Детская ревматология: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
13. Жолобова Е.С., Шабхазян И.Е., Торосян Г.Г. Диагностика и лечение системной формы ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита // Доктор.Ру. / Ревматология. – 2012. – №6 (74). – С.30-33.
14. Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. проф. Г.А. Самсыгиной и проф. М.Ю. Щербаковой. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – 735 с.
15. Кельцев В.А. Клиническая артрология. – Самара, 2010 – 612 с.
16. Кожарская Л.Г. Ювенильный ревматоидный артрит: клиника, диагностика, лечение // Здоровоохранение. – 1996. – №1. – С.21-24.

17. Кузьмина Н.Н., Воронцов И.М., Никишина И.Н., Салугина С.О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Научно-практическая ревматология – 2008. – №1. – С.41-45.
18. Лысенко О.В., Глазырина Г.А., Щерба С.Н. Выявление хламидий в суставах у детей с болезнью Рейтера // Вестн. дерматологии. – 1995. – №2. – С.53-54.
19. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: в 3-х т. / Мн.: "ИнтерДайджест", 2000. – Т.1. Ч.1. – С.611-665.
20. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. – С.78-93.
21. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998.
22. Педиатрия. Курс лекций /Л.М.Беляева. – М.: Мед. лит., 2011. – 568 с.
23. Руководство по детской ревматологии / под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 720 с.: ил.
24. Шелепина Т.А., Гоголева Т.В. Реабилитация больных ювенильным артритом (принципы, результаты, проблемы) // приложение к журн. «Педиатрия», 2003. – С.58-62.
25. Ailioaie C, Lupusoru-Ailioaie LM. Antirheumatic effects of first-line agents in treatment of juvenile chronic arthritis. // Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici Si Naturalisti Din Iasi (Cochrane Library) – 1997.
26. Amin S, LaValley MP, Simms RW. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach (structured abstract). // NHS Ceatre for Reviews and Dissemination. (Cochrane Library) – 1999.
27. Becker ML, Rose CD, Cron RQ, Sherry DD, Bilker WB, Lautenbach E. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. // J Rheumatol 2010;37:870-5.
28. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 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. // Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:465-82.
29. Bhattay E, Thomson AJ. Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis. // South African Medical Journal. (Cochrane Library) – 1978.
30. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. // Rheumatol Int 2011;31:749-56.
31. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. // Arthritis Rheum 20 (Suppl): 195, 1977.

32. Ciaran V., Duffy C.M., Colbert R.A. et al. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis Time for a Change? // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol.52, №2. – P.382-385.
33. Cranney A, Welch V, Adachi JD. Calcitonin for prevention and treating corticosteroid-induced osteoporosis. // (Cochrane Library) – 1999.
34. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. // *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
35. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al, 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. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1001-10.
36. Falcini F., Cimaz R. Juvenile rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 12. – P.415-419.
37. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M. Corticosteroid sparing effect and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis. // *Arthritis Rheum* 39 (suppl 9): S58-188, 1996.
38. 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, pp 133-142.
39. Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Cuttica R. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis. // *European Journal of Rheumatology & Inflammation.* (Cochrane Library) – 1987.
40. Gerards AH, Landeve RB, Prins AP. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. // *Annals of the Rheumatic Diseases.* (Cochrane Library) – 2003.
41. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Pontikaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis: results of a 10-year prospective study. // *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:907-13.
42. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. // *Journal of Pediatrics.* (Cochrane Library) – 1990.
43. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ. Comparative efficacy of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. // *Seminars in Arthritis & Rheumatism.* (Cochrane Library) - 1993.
44. Giannini EH, Lovell DJ, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin in treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. // *Journal of Pediatrics.* (Cochrane Library) – 1996.

45. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile arthritis with diclofenac sodium. // Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library) – 1983.
46. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patient with rheumatoid arthritis. // Annals of the Rheumatic Diseases. (Cochrane Library) – 2003.
47. Hofer MF, Mony R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritis evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. // J. Rheumatol. 2001;28:1083.
48. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. // Mod Rheumatol 2012. E-pub ahead of print.
49. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, Mori M, Hara Y, Miyamae T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. // Ann Rheum Dis 2011;70:1693-5.
50. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. 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. // Arthritis Care Res (Hoboken)2012;64:1349-56.
51. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and poly-articular juvenile rheumatoid arthritis/ Assessment of tolerance and efficacy in asinglecentre 24-week double-blind parallel study. // Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library) – 1984.
52. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. // Rheumatology (Oxford) 2011;50:1627-34.
53. Mangge H., Kenzian H., Siegfried G. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. -1995. - №38. – P.211-220.
54. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. // Autoimmun Rev2012;12:56-9.
55. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. // Nat Rev Rheumatol 2011;7:416-26.
56. Miossec P. The role of the Th1 and Th2 dichotomy in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis // Rev. Rhum. – 1997. V.64, №10. – P.138-139.
57. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. // (Cochrane Library) – 1999.
58. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijns EP, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2011;306:2340-7.
59. Padeh S, Passwell JM/ Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. // Arthritis Rheum. 1998; 41:1210.

60. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. // *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
61. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. // *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1083.
62. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. // *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
63. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Pistoia V, Borroni C. 6-Methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. // *Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library)* 1996;25:24-7.
64. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, Rossi F, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. // *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:569-72.
65. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. // *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:599-605.
66. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. // *J Rheumatol* 2009;36:1078-82.
67. Sherry DD, Stein LD, Reed AM et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroid. // *Arthritis Rheum.* 1999;42:2330.
68. Silverman ED, Cawkell GD, Lovell DJ. Intravenous immunoglobulin in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial. // *Journal of Rheumatology (Cochrane Library)* – 1994.
69. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. // *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-601.
70. Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. // *Br J Clin Pract. (Cochrane Library)* – 1990.
71. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. // *Arthritis & Rheumatism. (Cochrane Library)* – 1998.
72. Takken T, Van der Net J, Helders, PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. // *(Cochrane Library)* – 1996.
73. Williams PL, Ansell BM, Bell A. 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. // *British Journal of Rheumatology* (Cochrane Library) – 1986.

74. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. // *Lancet* 1998;351:969-73.
75. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. // *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
76. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. // *Lancet* 2008;371:998-1006.
77. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan [letter]. // *Ann Rheum Dis* 2013;72:627-8.
78. Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, Dobrzyniecka B, Opoka-Winiarska V, Kobusinska K, et al. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. // *Med Sci Monit* 2011;17:SR35-42.
79. Zulian F, Martini G, Visentin MT. Triamcinolone acetate and hexacetonide treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. S. 649.

Оглавление	стр.
Введение	3
Анатомо-функциональная характеристика суставов	4
Номенклатура и классификация	10
Этиология и патогенез	15
Иммунологические аспекты ЮРА	18
Клинические проявления ЮРА	21
Формы и варианты течения ЮРА	27
Диагностика и дифференциальная диагностика ЮРА	32
Лечение ювенильных артритов	47
Диспансеризация и реабилитация детей с ЮРА	70
Приложение	74
Литература	77

Учебное издание

Беляева Людмила Михайловна
Чижевская Ирина Дмитриевна

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ
Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.М. Беляева

Подписано в печать 23. 12. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,25 Уч.- изд. л. 4,15. Тираж 100 экз. Заказ 73.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.