

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

И.Д. Чижевская Л.М. Беляева

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Монография

Минск БелМАПО
2016

УДК 616-002.77- 053.2 (075.9)

ББК 55.5:57.33я73

Ч 59

Рекомендовано в качестве научного издания Советом БелМАПО
протокол №3 от 31 марта 2016 г.

Авторы:

Чижевская И.Д. – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии БелМАПО;

Беляева Л.М. – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии БелМАПО.

Рецензенты:

Н.П. Митьковская, профессор, доктор медицинских наук, заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней БГМУ;

Н.А. Максимович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий 1-й кафедрой детских болезней ГрГМУ.

И.Д. Чижевская.

Ч 59

Ревматические болезни у детей: монография /Чижевская И.Д., Беляева Л.М. – Минск.: БелМАПО, 2016. – 202 с.

ISBN 978-985-584-018-4

Монография посвящена актуальной проблеме педиатрии – ревматическим болезням у детей. В монографии обобщены результаты многолетних исследований авторов и данные современной литературы, посвященные причинам и механизмам развития, клиническим вариантам течения, принципам диагностики и современным подходам к лечению и профилактике ревматических болезней у детей. Отдельно написана глава, посвященная диагностике ревматических болезней в детском возрасте, приведена современная классификация ревматических болезней у детей.

Монография предназначена для врачей-педиатров, детских ревматологов и врачей смежных педиатрических специальностей.

УДК 616-002.77- 053.2 (075.9)

ББК 55.5:57.33я73

ISBN 978-985-584-018-4

© Чижевская И.Д., Беляева Л.М., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

ТЕРМИНЫ, СИМВОЛЫ, СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ANA	Антинуклеарные антитела
ANCA	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Anti-HB core	Определение в сыворотке крови антител к ядерному антигену вируса гепатита В
Anti-HCV	Определение в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
HLA-B27	Человеческий лейкоцитарный антиген В27
Ig	Иммуноглобулин
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АНФ	Антинуклеарный фактор
АсАТ	Аспаргатаминотрансфераза
АСЛ-О	Антистрептолизин-О
АЦЦП	антител к циклическому цитруллинированному пептиду
БДУ	Без дополнительных уточнений
ВАШ	Десятисантиметровая визуальная аналоговая шкала
ГИБЛС	Генно-инженерные биологические лекарственные средства
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
ИПП	Ингибитор протонной помпы
КТ	Компьютерная томография
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛС	Лекарственное средство
МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВЛС	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
ОАК	Общий анализ крови
ОАМ	Общий анализ мочи
ОБП	Органы брюшной полости
ПсА	Псориатический артрит
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РеА	Реактивный артрит
РФ	Ревматоидный фактор
СКВ	Системная красная волчанка
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЮА	Ювенильный артрит
ЮСД	Ювенильная склеродермия

ВВЕДЕНИЕ

По современной классификации ревматические заболевания (РЗ) относятся к группе иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа. 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 93,2 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 30,7 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 так-

же, 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.

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) относят к числу сложных и актуальных проблем медицины. Большинство СЗСТ дебютируют в детском возрасте и имеют тенденцию к хроническому течению. Именно прогрессирующий характер течения объясняет социальную значимость этой проблемы, что обусловлено ранней инвалидизацией детей. В структуре детской инвалидности по данным Баранова А.А. с соавторами на долю СЗСТ приходится от 25 до 30 %. Дебют СЗСТ протекает под маской различных заболеваний (реактивные артриты, миозиты, вирусные инфекции и др.), что приводит к диагностическим ошибкам на раннем этапе течения болезни.

Системные заболевания соединительной ткани объединены между собой основным субстратом – соединительной тканью – и схожим патогенезом.

Соединительная ткань – это очень активная физиологическая система, определяющая внутреннюю среду организма, происходит из мезодермы. Соединительная ткань состоит из клеточных элементов и межклеточного матрикса. Среди клеток соединительной ткани выделяют собственно соединительнотканые – фибробласты – и такие их специализированные разновидности, как хондробласты, остеобласты, синовиоциты; макрофаги, лимфоциты. Межклеточный матрикс, значительно превосходящий количественно клеточную массу, включает коллагеновые, ретикулярные, эластические волокна и основное вещество, состоящее из протеогликанов. Поэтому термин «коллагенозы» устарел, более правильное название группы – «системные заболевания соединительной ткани».

В настоящее время доказано, что при системных заболеваниях соединительной ткани происходят глубокие нарушения иммунного гомеостаза, выражающиеся в развитии аутоиммунных процессов, то есть реакций иммунной системы, сопровождающихся появлением антител или сенсibilизированных лимфоцитов, направленных против антигенов собственного организма (аутоантигенов).

В основе аутоиммунного процесса лежит иммунорегуляторный дисбаланс, выражающийся в угнетении супрессорной и увеличении «хелперной» активности Т-лимфоцитов с последующей активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией аутоантител самой различной специфичности. При этом патогенетиче-

ская активность аутоантител реализуется через комплементзависимый цитолиз, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, взаимодействие с клеточными рецепторами и в итоге приводит к развитию системного воспаления.

Таким образом, общность патогенеза системных заболеваний соединительной ткани – нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемого синтеза аутоантител и образования иммунных комплексов антиген-антитело, циркулирующих в крови и фиксирующихся в тканях, с развитием тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, суставах, почках и пр.).

Кроме близкого патогенеза, для всех системных заболеваний соединительной ткани являются характерными следующие черты:

- мультифакториальный тип предрасположения с определенной ролью иммуногенетических факторов, связанных с шестой хромосомой;
- единые морфологические изменения (дезорганизация соединительной ткани, фибриноидные изменения основного вещества соединительной ткани, генерализованное поражение сосудистого русла – васкулиты, лимфоидные и плазмноклеточные инфильтраты и др.);
- схожесть отдельных клинических признаков, особенно в ранней стадии болезни (например, синдром Рейно);
- системность, полиорганность поражения (суставы, кожа, мышцы, почки, серозные оболочки, сердце, легкие);
- общие лабораторные показатели активности воспаления;
- общие групповые и характерные для каждой болезни иммунологические маркеры;
- близкие принципы лечения (противовоспалительные средства, иммуносупрессия, экстракорпоральные методы очищения и пульс-кортикостероидная терапия в кризовых ситуациях).

Этиология системных заболеваний соединительной ткани рассматривается с позиций мультифакторной концепции аутоиммунитета, согласно которой развитие этих болезней обусловлено взаимодействием инфекционных, генетических, эндокринных и внешнесредовых факторов (стресс, инфекция, переохлаждение, инсоляция, травма).

Чаще всего внешнесредовые факторы либо обостряют скрыто протекающую болезнь, либо являются, при наличии генетической предрасположенности, пусковыми моментами возникновения системных заболеваний соединительной ткани. До сих пор ведутся поиски конкретных инфекционных этиологических факторов, в первую очередь вирусных.

В настоящее время накоплены косвенные данные о возможной роли хронической вирусной инфекции. Изучается роль пикорнавирусов при полимиозите, РНК-содержащих вирусов – при кори, краснухе, парагриппе, паротите, системной красной волчанке, а также ДНК-содержащих герпетических вирусов – Эпштейна-Барр цитомегаловируса, вируса простого герпеса.

Хронизация вирусной инфекции связана с определенными генетическими особенностями организма, что позволяет говорить о нередком семейно-

генетическом характере системных заболеваний соединительной ткани. В семьях больных, по сравнению с семьями здоровых и с популяцией в целом, чаще наблюдаются различные системные заболевания соединительной ткани, особенно среди родственников первой степени родства (сестер и братьев), а также более частое поражение монозиготных близнецов, чем дизиготных.

Многочисленными исследованиями показана ассоциация между носительством определенных HLA-антигенов (которые размещаются на коротком плече шестой хромосомы) и развитием конкретного системного заболевания соединительной ткани.

Для развития системных заболеваний соединительной ткани наибольшее значение имеет носительство II класса HLA-D-генов, локализующихся на поверхности В-лимфоцитов, эпителиальных клеток, клеток костного мозга и др. Например, системная красная волчанка ассоциируется с DR3-антигеном гистосовместимости. При системной склеродермии отмечается накопление A1, B8, DR3-антигенов в сочетании с DR5-антигеном, а при первичном синдроме Шегрена – высокая связь с HLA-B8 и DR3.

Таким образом, механизм развития таких сложных и многоликих заболеваний, какими являются системные заболевания соединительной ткани, до конца не изучен. Однако практическое применение диагностических иммунологических маркеров заболевания и определение его активности позволит улучшить прогноз при этих заболеваниях.

Системная красная волчанка (СКВ) является наиболее ярким представителем системных заболеваний соединительной ткани. Увеличение заболеваемости СКВ, тяжелый характер течения, высокий процент инвалидизации определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Симптомы СКВ характеризуются выраженным полиморфизмом, однако почти у 20% детей наблюдают моноорганные варианты дебюта заболевания. Течение СКВ обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. Естественное развитие СКВ трудно поддается прогнозированию, оно часто носит прогрессирующий характер и при отсутствии лечения может заканчиваться летально. С другой стороны, СКВ иногда протекает со спонтанными ремиссиями или же вяло тянется долгие годы. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением болезни, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых. Несмотря на определенные успехи в лечении ревматических заболеваний в целом, совершенствование протоколов диагностики и лечения, определенную стабилизацию показателей заболеваемости детей с СКВ, на сегодняшний день число детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания остается достаточно высоким. Это подтверждается выраженностью клинических проявлений при поступлении детей на стационарное лечение, гематологических, почечных и других нарушений. Трудность диагностики этого заболевания обусловлена наличием клинических «масок», а также несвоевременным обращением за медицинской помощью, особенно детей из сельских регионов. На данный же момент можно констатировать, что проблема своевременной диагностики и лечения СКВ остается одной из трудных и до конца неразрешенных.

Проблема системной склеродермии (системного склероза по МКБ-10) (СС) является одной из актуальных не только в ревматологии, но и в ряде других областей медицины и биологии. В последние годы отмечается большой прогресс в изучении сложного патогенеза заболевания: молекулярно-клеточных механизмов фиброобразования, дисфункции эндотелия, ангиогенеза, парадигмы их взаимоотношений с аутоиммунопатологией, как и проблемы клинической гетерогенности СС и близких заболеваний склеродермической группы. Данная патология в последние годы стала чаще встречаться в детском и подростковом возрасте. Развитие заболевания в детском возрасте принято называть ювенильной склеродермией (ЮС). Проблема ЮС определяется не только ее распространенностью и частотой, но, прежде всего, многообразием клинических проявлений, склонностью к раннему генерализованному процессу с развитием периферических и висцеральных поражений при прогрессирующем течении, что является причиной развития инвалидности и летальных исходов. Целенаправленное изучение малоизвестной висцеральной патологии (сосудистой, суставно-косно-мышечной, поражение легких, сердца, пищеварительного тракта и почек) выявило большой полиморфизм клинической картины СС и кардинально изменило представления о болезни.

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.

Лабораторная диагностика ревматических заболеваний

По современной классификации ревматические заболевания (РЗ) относятся к группе иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа.

Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у обследуемого пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии.

Важной задачей стандартизации лабораторной диагностики РЗ является сопоставление и гармонизация иммунологических тестов с международными и национальными референтными материалами (аттестованными стандартными образцами) и методами исследований, базами данных о референтных пределах анализируемых биомаркеров, алгоритмами оценки полученных результатов.

Неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента) могут косвенно указывать на развитие системного РЗ и служат показаниями для исследования аутоантител.

Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ).

Наиболее полезными маркерами острофазового ответа при РЗ являются СОЭ и С-реактивный белок (СРБ). Эти показатели позволяют оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз исходов хронического воспалительного процесса, а также эффективность противовоспалительной терапии.

При воспалении в сыворотке крови увеличивается содержание фибриногена (одного из белков острой фазы воспаления), что приводит к агрегации эритроцитов и повышению СОЭ. Повышение СОЭ свидетельствует о воспалении, но не позволяет определить его причину. При аутоиммунных заболеваниях измерение СОЭ позволяет определить стадию заболевания (обострение или ремиссия), оценить его активность и эффективность лечения.

LE-клетки (Lupus Erythematosus cells – клетки красной волчанки) представляют собой нейтрофилы или моноциты, содержащие крупные гомогенные базофильные включения. Эти включения представляют собой фагоцитированные ядра разрушенных клеток, покрытые антинуклеарными антителами. Выявление LE-клеток является трудоемким и недостаточно чувствительным методом лабораторной диагностики СКВ, поэтому сейчас в большинстве лабораторий для диагностики аутоиммунных заболеваний используют метод, основанный на определении антинуклеарных антител.

Другие лабораторные биомаркеры РЗ (цитокины, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани, маркеры апоптоза и др.) имеют меньшее клиническое значение по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления.

Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических

критериев системных РЗ; используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний; играют важную роль в диагностике РЗ на ранней стадии; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ; служат предикторами развития аутоиммунных РЗ у бессимптомных пациентов.

При аутоиммунных РЗ тестирование аутоантител проводится, в первую очередь, с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточным числом клинических проявлений. Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания. Отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников больных аутоиммунными заболеваниями.

При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции. При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях – стойкая выраженная гиперпродукция.

Антинуклеарные антитела (АНА) – это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными структурами клеточного ядра.

«Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). При определении АНА методом РНИФ их обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). При оценке результатов РНИФ указывается максимальный титр обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках, а также интенсивность и тип иммунофлюоресценции. Характер свечения отражает присутствие различных типов АНА, в определенной степени специфичных для ряда аутоиммунных РЗ. Диффузное свечение наименее специфично и встречается чаще при СКВ, лекарственной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, а также у пожилых. Периферическое (краевое) свечение наблюдается, когда в исследуемой сыворотке преобладают антитела к ДНК. Этот тип свечения часто встречается при волчаночном нефрите. Пятнистое (крапчатое) свечение обусловлено антителами к экстрагируемым ядерным антигенам и обычно наблюдается при СС, смешанном заболевании соединительной ткани, синдроме Шегрена, лекарственной волчанке. Нуклеолярное свечение обусловлено антителами к рибонуклеопротеиду и характерно для СС, иногда встречается и при других аутоиммунных заболеваниях.

Другие скрининговые методы определения АНА, такие как иммуноферментный анализ (ИФА), новые методы твердофазного анализа, устанавливающие наличие в сыворотках антител к смеси ядерных антигенов, увеличивают процент ложноотрицательных и ложноположительных результатов и не могут заменить тестирование АНФ с помощью РНИФ.

У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение подтверждающих тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам (нДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, РНП), используя методы ИФА, иммуноблоттинга (ИБ), двойной иммунодиффузии (ДИД), контриммуноэлектрофореза (КИЭФ) и др. Некоторые типы АНА (анти-

центромерные, PCNA, антитела к митотическому аппарату клетки-NUMA) обнаруживаются только методом РНИФ на HEp-2 клетках, что исключает необходимость их дальнейшего исследования с помощью подтверждающих тестов.

Нормальные титры АНФ в сыворотке крови составляют <1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных и <1:160 при использовании HEp-2 клеток. АНФ в титре 1:40 выявляется у 25-30% здоровых людей, в титре 1:80 – у 10-15% здоровых людей, в титре 1:160 и выше – у 5% здоровых людей.

Определение АНФ является скрининговым лабораторным тестом, применяемым для диагностики ревматических заболеваний: СКВ (положительные результаты обнаружения АНФ служат диагностическим критерием СКВ) и СС, синдрома Шегрена (СШ), ассоциирующегося с СКВ, полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, аутоиммунного гепатита. АНФ является очень полезным маркером для оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного ревматоидного артрита в сочетании с увеитом и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с системными РЗ.

Рекомендуемая частота определения АНФ составляет 1 раз в 6 месяцев – 1 год.

Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двухспиральной (нативной) ДНК (дсДНК – dsDNA) и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) (осДНК – ssDNA).

Антитела к ДНК являются серологическим маркером СКВ. Антитела к дсДНК более специфичны для диагностики СКВ, чем антитела к осДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других РЗ и не имеют существенного диагностического значения.

Стандартными методами определения антител к дсДНК в сыворотке крови служат ИФА, РНИФ и радиоиммунный анализ (РИА). Первичным скрининговым тестом для обнаружения антител к дсДНК является метод ИФА. С его помощью определяются как низко, так и высоко avidные антитела к дсДНК, что обуславливает меньшую специфичность данного теста по сравнению с другими методами. ИФА выявляет IgG- и IgM-антитела к дсДНК, при этом наибольшее клиническое значение имеют IgG-антитела к дсДНК. При положительных результатах ИФА антител к дсДНК рекомендуется проведение подтверждающих тестов, включая РНИФ и РИА, обладающих меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью для диагностики СКВ. Методом РНИФ выявляются IgG- и IgM-антитела к дсДНК со средней avidностью.

Нормальный уровень антител к дсДНК при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <10-20 МЕ/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов), РНИФ – <1:10, РИА – <7 МЕ/мл. У здоровых людей частота обнаружения антител к дсДНК не превышает 2,5%.

Тестирование антител к дсДНК играет большую роль для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ. Наличие антител к дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ. Определение антител к дсДНК при СКВ имеет значение для оценки активности патологического процесса и поражения почек. Однако положительные результаты обнаружения антител к дсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострения СКВ. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не имеют большого значения, так как они выявляются очень редко ($\leq 5\%$ случаев) и в низких титрах.

Рекомендуемая частота определения антител к дсДНК составляет 1 раз в 3 месяца.

Антитела к гистонам. Гистоны представляют собой основные белковые компоненты ядра клетки, которые подразделяются на 5 классов (Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4). Стандартными методами определения антител к гистонам в сыворотке крови являются ИФА и ИБ. Верхняя граница нормы антител к гистонам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 40 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). Определение антител к гистонам в ряде случаев имеет значение для диагностики лекарственной волчанки. По данным описательных исследований, антитела к гистонам наиболее часто выявляются при лекарственной волчанке, индуцированной прокаинамидом и гидралазином, однако могут определяться у больных, принимающих данные препараты, но не имеющих симптомов волчанки, и у больных СКВ.

Рекомендуемая частота определения антител к гистонам составляет 1 раз в 6 месяцев – 1 год.

Антитела к нуклеосомам (антихроматиновые антитела, антитела к ДНП, LE-клеточный фактор) взаимодействуют с эпитопами комплекса Н2А-Н2В-ДНК.

Стандартными методами определения антител к нуклеосомам в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, LE-клеточный тест. Верхняя граница нормы антител к нуклеосомам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 20 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). Определение IgG-антител к нуклеосомам имеет значение для диагностики СКВ и лекарственной волчанки, индуцированной прокаинамидом. Обнаружение антител к нуклеосомам ассоциируется с поражением почек при СКВ и развитием аутоиммунного гепатита типа 1.

Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 6 месяцев – 1 год.

Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1РНП, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70 и Jo-1.

В качестве первичного скринингового теста для выявления антител к ЭЯА рекомендуется определение АНФ методом РНИФ. Согласно международным стандартам при положительных результатах исследования АНФ проводятся два и более подтверждающих теста на наличие антител к ЭЯА, в том числе

ИФА, ДИД, КИЭФ и ИБ. ИФА имеет высокую чувствительность, но недостаточную специфичность и используется для скрининга антител к ЭЯА у АНФ-положительных больных с последующим тестированием сывороток при помощи менее чувствительных, но более специфичных методов (ИБ, КИЭФ, ДИД).

Антитела к Sm (Smith) антигену. Sm антиген состоит из 5 малых ядерных (мя) РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 kd, A, B/B', C, C', D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют с B/B' и D полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 мяРНК, участвующих в сплайсинге премРНК. Стандартными методами определения антител к Sm в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ.

Верхняя граница нормы антител к Sm при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). Положительные результаты определения антител к Sm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ, однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания. Рекомендуется однократное определение антител к Sm.

Антитела к U1РНК реагируют с белковыми компонентами (70 kDa, A и C) U1 малого ядерного рибонуклеопротеина (U1 мяРНК).

Стандартными методами определения антител к U1РНК в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ. Верхняя граница нормы антител к U1РНК при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). Выявление антител к U1РНК в высоких титрах информативно для диагностики СЗСТ; менее информативно для диагностики СКВ; имеет значение для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов. В сыворотках 60% больных с положительными результатами определения антител к U1РНК выявляются антитела к Sm.

Рекомендуемая частота определения антител к U1РНК составляет 1 раз в 3 месяца.

Антитела к SS-A/Ro (Robert). SS-A/Ro антиген представляет собой полипептиды 60 kDa и 52 kDa, образующие комплекс с RoРНК (hY1, hY3 и hY5). Стандартными методами определения антител к SS-A/Ro в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ. Верхняя граница нормы антител к SS-A/Ro при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл; антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-A/Ro-60 kDa ≤ 10 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов).

Антитела к SS-A/Ro обнаруживаются в сыворотках 40-80% больных СШ и 30-50% больных СКВ. У 50% больных СШ и СКВ антитела реагируют с белками 60 kDa и 52 kDa, у 40% больных СШ – только с белком 52 kDa и у 20% больных СКВ – только с белком 60 kDa комплекса SS-A/Ro. Положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ. У пациентов с СКВ положительные результаты тестирования антител к SS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ.

Рекомендуемая частота определения антител к SS-A/Ro составляет 1 раз в 3 месяца.

Антитела к SS-B/La (Lane). SS-B/La антиген – нуклеоцитоплазматический комплекс 48 kDa фосфопротеина с Ro РНК (hY1-hY5), являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III.

Стандартными методами определения антител к SS-B/La в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ. Верхняя граница нормы антител к SS-B/La при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов).

Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 40-50% больных СШ и 20% больных СКВ. Положительные результаты определения антител к SS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ. При СШ обнаружение антител к SS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез и развитием экстрагангулярных проявлений (пурпура, васкулит, лимфаденопатия). При СКВ гиперпродукция антител к SS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек.

Рекомендуемая частота определения антител к SS-B/La составляет 1 раз в 3 месяца.

Склеродермические антитела – группа аутоантител, с высокой частотой выявляемых при различных вариантах ССД. К ним относятся антицентромерные антитела (АЦА), антитела к Scl-70 и антинуклеолярные антитела.

Антицентромерные антитела (АЦА) распознают более 6 центромерных нуклеопротеинов (ЦЕНП А-Ф). Стандартным методом определения АЦА в сыворотке крови является НРИФ с помощью Нер-2 клеток (дискретный крапчатый тип свечения). Исследование АЦА методами ИФА и ИБ и не рекомендуется для широкого применения, так как диагностическая точность данных тестов недостаточно изучена. Верхняя граница нормы для АЦА при тестировании сывороток методом НРИФ составляет $< 1:160$.

Выявление АЦА очень полезно для диагностики СС, особенно CREST синдрома. Положительные результаты определения АЦА являются диагностическим маркером для прогнозирования лимитированного поражения кожи и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза.

Рекомендуется однократное определение АЦА.

Антитела к Scl-70 реагируют с топоизомеразой I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 kDa). Стандартными методами определения антител к Scl-70 в сыворотке крови являются ДИД и ИБ. ИФА имеет более низкую специфичность для диагностики СС. Верхняя граница нормы антител к Scl-70 при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов). Определение антител к Scl-70 является диагностически значимым для диагностики СС. Положительные результаты определения антител к Scl-70 служат диагностическим маркером для прогнозирования диффузного поражения кожи, высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза и нарушения функциональных легочных проб.

Рекомендуется однократное определения антител к Scl-70.

Антинуклеолярные антитела – гетерогенная группа аутоантител, характеризующихся нуклеолярным типом свечения при исследовании методом НРИФ. Антинуклеолярные антитела включают антитела к РМ-Scl, U3-РНП, Th/To и семейству РНК-полимераз I, II, III.

Для выявления различных антинуклеолярных антител в сыворотке крови используются методы иммунопреципитации (ИП), ДИД и ИБ (верхняя граница нормы для антинуклеолярных антител зависит от техники определения). Анти-нуклеолярные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность, что ограничивает их значение для диагностики и прогнозирования течения СС.

Миозит-специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являются серологическими маркерами идиопатических воспалительных миопатий, включая полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ). К миозит-специфическим антителам относятся антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS), частицам сигнального распознавания (SRP) и Mi-2, миозит-ассоциированным антигенам – антитела к РМ-Scl, KJ.

Для выявления миозит-специфических антител в сыворотке крови используются методы ИБ, ИФА, ДИД, ИП (верхняя граница нормы антинуклеолярных антител зависит от техники определения). Миозит-специфические антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность в отношении диагностики и прогнозирования течения ПМ/ДМ. Миозит-специфические антитела выявляются примерно у 40% больных ПМ/ДМ. Частота обнаружения антител к Jo-1 при ПМ/ДМ составляет 11-20%, другим аминоксилсинтетазам т-РНК – от 1 до 3%, SRP – 4%, Mi-2 – от 4 до 14%.

Положительные результаты определения антител к Jo-1 являются диагностическим критерием ПМ/ДМ с наличием антисинтетазного синдрома, который характеризуется острым началом миозита, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «рука механика». Антитела к SRP обнаруживаются при ПМ, ассоциирующимся с острым началом заболевания, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на глюкокортикоидную терапию. Определение антител к Mi-2 имеет значение для диагностики классического стероидчувствительного ДМ с благоприятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита. Антитела к РМ-Scl ассоциируются с субтипом СЗСТ, включающего признаки СС, ПМ и поражение почек. Антитела к KJ выявляются при миозите, феномене Рейно и интерстициальном поражении легких.

Рекомендуется однократное определение миозит-специфических антител.

Ревматоидный фактор (РФ) - аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ.

Стандартными методами определения IgM РФ служат реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов

барана (реакция Ваалер-Розе), иммунонефелометрия и ИФА. В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок. Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунонефелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низко положительные.

Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1:40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл. Рекомендуется выделение негативных (меньших или равных верхней границе нормы – ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней IgM РФ.

Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. Общепринятая верхняя граница нормы составляет 15-20 МЕ/мл. IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер для диагностики РА, так как обнаруживается в сыворотках при других РЗ, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях и в пожилом возрасте. В низком титре ревматоидный фактор выявляется у 5% здоровых лиц моложе 60 лет и у 30% лиц старше 80 лет. IgM РФ в высокой концентрации является диагностическим маркером для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА.

Тестирование IgM РФ позволяет прогнозировать эффективность терапии биотехнологическими лекарственными средствами (БТЛС) у больных РА.

У серонегативных по IgM РФ пациентов на ранней стадии РА рекомендуемая кратность определения данного показателя составляет 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год, на поздней стадии – повторный анализ IgM РФ проводить нецелесообразно. У низко/высоко позитивных пациентов по IgM РФ кратность его определения должна составлять на ранней стадии 1 раз в 3 месяца, на развернутой стадии – 1 раз в 3-6 месяцев, на поздней стадии – 1 раз в год.

Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) – гетерогенная группа аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин, образующуюся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгининдеиминазы. Семейство АЦБ включает антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

АЦБ обладают высокой диагностической специфичностью при РА. Среди АЦБ ведущую роль в клинической практике имеет определение АЦЦП, которые являются наиболее стандартизованным маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РА.

Стандартными методами определения АЦЦП в сыворотке крови служат ИФА с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения, имеющих высокую связывающую активность в отношении широкого спектра антител, ассоциирующихся с РА (АЦЦП₂ и АЦЦП₃), а также хемилюминисцентный анализ на основе микрочастиц и электрохемилюминисцентный анализ. В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод.

ВГН при определении АЦЦП в сыворотке крови составляет 5-25 ЕД /мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней АЦЦП.

Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА, особенно, на ранней стадии болезни по сравнению с IgM РФ. Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА (частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных больных РА составляет 20-40%), дифференциальной диагностики РА с другими РЗ.

Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых лиц и у пациентов с ранним недифференцированным артритом.

Тестирование АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность терапии БТЛС у больных РА.

На поздней стадии РА исследование АЦЦП нецелесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АЦЦП на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 месяцев, на развернутой стадии – однократно. У АЦЦП-низко позитивных больных исследование АЦЦП на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год. При высокой позитивности по АЦЦП на ранней и развернутой стадиях РА рекомендуется однократное исследование АЦЦП.

Стандартным методом определения АМЦВ в сыворотке крови является ИФА. В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках для измерения АМЦВ в цельной крови.

Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД /мл. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней АМЦВ.

Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови.

АМЦВ являются диагностическим маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА. Повышение уровня АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями вос-

палительной активности РА, чем АЦЦП. На поздней стадии РА исследование АМЦВ нецелесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АМЦВ на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 месяцев, на развернутой стадии – однократно. У низко/высоко позитивных больных по АМЦВ исследование АМЦВ на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в 6 месяцев – 1 год.

Антифосфолипидные антитела (АФЛ) – гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов, и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови.

АФЛ являются серологическим маркером антифосфолипидного синдрома (АФС) и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения антител к кардиолипину (АКЛ) классов IgG/IgM, антител к β_2 -гликопротеину I ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG /IgM и волчаночного антикоагулянта (ВА).

IgG/IgM АКЛ должны определяться в сыворотке в титрах, превышающих 40 GPL/MPL (или 99-ый перцентиль у здоровых доноров), в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β_2 -ГП I-зависимые АКЛ.

IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I должны определяться в сыворотке с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-ый перцентиль у здоровых доноров, в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель. ВА должен определяться в плазме в 2 или более исследованиях с интервалом не менее 12 недель в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов:

- Удлинение фосфолипидзависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (АЧТВ, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела);
- Отсутствие нормализации времени свертывания по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой;
- Нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;
- Исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина).

При отрицательных результатах определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I и подозрении на наличие АФС рекомендовано дополнительное исследование АКЛ и $\alpha\beta_2$ -ГП I класса IgA.

Диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением АФЛ и клиническими признаками заболевания составляет менее 12 недель и более 5 лет.

Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или $\alpha\beta_2$ -ГП I), наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений.

Антитела к другим ФЛ и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси ФЛ, протромбину, белкам С, S, Z и аннексину V) не имеют доказанного значения для диагностики АФС. В ряде случаев обнаружение этих АФЛ ассоциируется с «пре-АФС» (или «вероятным» АФС), который характеризуется наличием у больных сетчатого ливеда, хореи, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений.

Верхняя граница нормы при определении IgG аКЛ в сыворотке крови варьирует от 4,0 до 30,0 GPL; IgM аКЛ – от 3,0 до 20,0 MPL; IgG/IgM а β_2 - ГП I – от 4,0 до 20,0 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуемая верхняя граница нормы для АФЛ соответствует 95-ому перцентилю. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН), низко позитивных (между 95-99 перцентильями), умеренно позитивных (99-ый перцентиль – 80 GPL/MPL) и высоко позитивных ($>$ 80 GPL/MPL) уровней АКЛ.

Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений при АФС, а также для прогнозирования риска развития акушерской патологии при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА.

Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM а β_2 -ГП I при АФС составляет 1 раз в 3-6 месяцев.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают два основных типа АНЦА – цитоплазматические АНЦА (цАНЦА), взаимодействующие с протеиназой 3 (ПР3), и перинуклеарные АНЦА (пАНЦА), специфичные в отношении миелопероксидазы (МПО). В некоторых случаях выявляются атипичные АНЦА (аАНЦА), направленные к неизвестным цитоплазматическим белкам и ламинам А, В1, С.

АНЦА являются серологическим маркером системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – АНЦА-СВ), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом Вегенера – (ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа-Строс.

Первичным скрининговым тестом для определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов. цАНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии. пАНЦА характеризуются перинуклеарным типом свечения, аАНЦА – диффузным мелкокрапчатым, гомогенным или линейным цитоплазматическим типом свечения. Перинуклеарный тип свечения расценивается как артефакт, связанный с фиксацией нейтрофилов этанолом, приводящей к перераспределению положительно заряженных белков (МПО, лизоцим, эластаза, катепсин G, лактоферрин) вокруг отрицательно заряженной мембраны ядра, что может давать свечение, напоминающее АНФ. Поэтому при определении пАНЦА методом НРИФ необходима постановка соответствующих контролей с фиксированными формалином нейтрофилами и с Нер-2 клетками. На фиксированных формалином нейтрофи-

лах АНА дают характерное ядерное свечение, а пАНЦА – цитоплазматическое гранулярное.

При положительных результатах определения цАНЦА и пАНЦА методом НРИФ рекомендуется проводить подтверждающее исследование сывороток на антитела к ПРЗ и МПО с помощью ИФА.

Нормальный уровень цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови при использовании техники НРИФ составляет менее 1:16-1:20, ИФА – менее 5,0-20,0 ЕД/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов).

Обнаружение цАНЦА методом НРИФ является высокоспецифичным диагностическим маркером ГВ и менее полезно для диагностики МПА и синдрома Черджа-Строс. Положительные результаты определения пАНЦА методом НРИФ в сочетании с ИФА МПО-АНЦА служат диагностическим маркером МПА, синдрома Черджа-Строс, а также быстро прогрессирующего гломеруло-нефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома.

Отсутствие АНЦА при узелковом полиартериите позволяет дифференцировать данную форму васкулита от МПА.

Повышение уровня цАНЦА/ПРЗ-АНЦА является фактором риска развития обострений ГВ на фоне ремиссии болезни.

Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/ПРЗ-АНЦА и пАНЦА/МПО-АНЦА составляет 1 раз в 3-6 месяцев.

Аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются так называемым профилем аутоантител, т.е. одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке. В настоящее время разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ. В частности, для СКВ характерен профиль аутоантител, включающий АНФ, дсДНК, аSm, аRo/SS-A, аLa/SS-B, аРНП, антитела к кардиолипину – аКЛ, аС1q. Для ревматоидного артрита характерен профиль IgM/IgA РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые антитела, антитела к Ра 33, ВiР (Р-68). Для антифосфолипидного синдрома (АФС) характерен профиль IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину I – а β_2 -ГПП, волчаночный антикоагулянт – ВА). Для СС характерен профиль аутоантител, включающий аScl-70, антицентромерные антитела (АЦА), антинуклеолярные антитела (аTh/То, аРНК-полимеразе III, аPM-Scl, аU1 РНП, антитела к фибрилларину – аU3 РНП). Для ПМ/ДМ характерен профиль Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ). Для системных васкулитов характерен профиль цАНЦА, пАНЦА, антитела к протеиназе 3 и миелопероксидазе.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и др. факторы.

Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при повышении СОЭ. Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле:

для женщин СОЭ (мм/час)=(возраст в годах+10)/2; для мужчин СОЭ (мм/час) = (возраст в годах)/2.

Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА. Повышение СОЭ>50 мм/час является классификационным критерием гигантоклеточного артериита. Повышение СОЭ>35 мм/час является диагностическим признаком ревматической полимиалгии.

Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном артериите, ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR) и РА (используется при подсчете индекса DAS).

Наиболее важными факторами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у больных РА и др. системными РЗ служат инфекция, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови.

Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1-3 месяца.

С-реактивный белок (СРБ) – классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения.

В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в пределах диапазона концентраций 5-500 мг/л.

Высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в 10 и более раз с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрации СРБ ниже 5 мг/л и используется для оценки базального уровня вчСРБ и связанного с ним кардиоваскулярного риска.

В норме у 50% здоровых доноров концентрация СРБ в сыворотке крови составляет 0,8 мг/л, у 90% -3,0 мг/л, у 99% – 10 мг/л. При этом индивидуальная базальная концентрация СРБ достаточно стабильна и не подвержена циркадным изменениям. Нормальный уровень СРБ у взрослых составляет менее 5 мг/л (однако значения, превышающие 3мг/л, могут указывать на высокий риск развития кардиоваскулярной патологии); у новорожденных (до 3 недель) – менее 4,1 мг/л; у детей – менее 2,8 мг/л.

Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных РЗ (в том числе, при подсчете индексов активности DAS 28-СРБ и SDAI); мониторингования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, ССД, ДМ и др. РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ; дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА).

СРБ служит лабораторным классификационным критерием РА.

Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА.

Определение базального уровня вЧСРБ имеет важное значение для стратификации больных ревматическими заболеваниями по степени сердечно-сосудистого риска. Базальная концентрация вЧСРБ менее 1 мг/л соответствует низкому, 1-3 мг/л – среднему, более 3 мг/л – высокому сердечно-сосудистому риску. Уровень вЧСРБ от 3 до 10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а более 10 мг/л – с системным персистирующим «high grade» воспалением.

Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1-3 месяца.

Антиген HLA-B27 является единственным антигеном, который играет роль в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней. Его выявляют у 90% больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера, часто обнаруживают при ЮРА, псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом и спондилитом, увеите и реактивном артрите, вызванном *Yersinia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* У здоровых людей антиген HLA-B27 встречается в 8% случаев.

Исследование синовиальной жидкости (СЖ) проводят у всех пациентов с выпотом в полость сустава. Стандартная диагностика синовиальной жидкости включает в себя макроскопический анализ (объем, цвет, вязкость, мутность, муциновый сгусток), подсчет количества клеток, микроскопию нативного препарата, цитологическое исследование окрашенного препарата.

В норме отмечается соломенно-желтый (светло-желтый) цвет жидкости, при этом окраска может оставаться желтой при артритах, анкилозирующем спондилоартрите. При воспалении цвет синовиальной жидкости меняется в зависимости от характера изменений в синовиальной оболочке. Стоит отметить, что при ревматоидном и псориатическом артрите окраска колеблется от желтого до зеленого цветов. При бактериальных или травматических повреждениях окраска синовиальной жидкости может иметь цвет «мясных помоев».

Прозрачность отражает плотность того или иного вещества в СЖ. Нормальная СЖ бесцветна и прозрачна. В отличие от этого при системной красной волчанке и нетяжелом ревматоидном артрите синовиальная жидкость полупрозрачна, а при инфекционном артрите – непрозрачна. В целом прозрачность воспалительной синовиальной жидкости зависит от количества лейкоцитов. Для анализа синовиальной жидкости пациента с артритом характерна ксантохромия, что связано с проникновением в СЖ эритроцитов из воспаленной синовиальной оболочки и распадом гема. Красная или кровянистая СЖ встречается при кровотечении, связанном с травмой, гемофилии, пигментном виллонодулярном синовите и других патологических процессах. К другим веществам, способным снижать прозрачность СЖ, относят липиды, кристаллы (такие, как ДПК, моносодиевая соль мочевой кислоты или гидроксипатит) и накапливающиеся продукты распада при деструктивных формах артрита (например, тяжелый ревматоидный артрит или артропатия Шарко).

Вязкость может значительно колебаться в зависимости от рН, концентрации солей, наличия ранее вводимых в сустав препаратов, а также степени полимеризации гиалуроновой кислоты. В норме суставная жидкость вязкая благодаря присутствию гиалуроновой кислоты. При воспалительных артропатиях ферменты разрушают гиалуроновую кислоту, что приводит к снижению вязкости суставной жидкости. При выдавливании из шприца капли нормальной СЖ ее поверхностное натяжение таково, что шлейф или нить жидкости растягивается на 10 см перед обрывом капли. Чем сильнее воспаление в суставе, тем больше в нем воспалительных клеток и выше концентрация активированных ферментов, разрушающих гиалуроновую кислоту. Нить воспалительной СЖ при этом растягивается не более чем на 5 см. Очень вязкую суставную жидкость, формирующую длинную нить, наблюдают при гипотиреозе. Кроме того, содержание гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости определить, добавив в нее несколько капель 2% раствора уксусной кислоты. В нормальной СЖ формируется стабильный нерастворимый белково-гиалуроновый комплекс, называемый муциновым сгустком. Воспалительная СЖ образует рыхлый муциновый сгусток, который легко фрагментируется, что отражает изменение структуры гиалуроновой кислоты. Высокий уровень вязкости отмечается при травматических изменениях и системной красной волчанке, а снижение данного показателя чаще отмечается при ревматизме, синдроме Рейтера, ревматоидном, подагрическом и псориатическом артритах, артрозах, анкилозирующем спондилоартрите.

В то же время ведущим в определении патологии сустава является микроскопическое исследование синовиальной жидкости.

Количество лейкоцитов и их состав – одна из наиболее ценных характеристик анализа синовиальной жидкости. Нормальная синовиальная жидкость содержит менее 200 клеток/мм³. При невоспалительной артропатии количество лейкоцитов достигает 2000 клеток/мм³. При неинфекционных артритах число лейкоцитов широко варьирует: от 2000 до 100000 клеток/мм³. Хотя при аутоиммунных артритах количество лейкоцитов обычно колеблется в пределах 2000-30000 клеток, при ревматоидном артрите этот показатель нередко достигает 50000 клеток/мм³ и выше. У пациентов с артритом, вызванным кристаллами (например, при острой подагре), число лейкоцитов обычно превышает 30000 клеток/мм³, и 50000-75000 клеток/мм³ вполне закономерно. Чем ближе число лейкоцитов к 100 000 клеток/мм³, тем выше вероятность септического артрита. Несмотря на то, что у некоторых пациентов число лейкоцитов может превышать 100000 клеток/мм³ при кристаллических артропатиях, ревматоидном артрите и даже при серонегативных артропатиях, при получении такого результата анализа синовиальной жидкости следует начинать эмпирическое лечение септического артрита, пока не получены микробиологические данные, исключающие инфекцию.

Количество лейкоцитов менее 100000 клеток не исключает возможной инфекции. У пациентов с хроническими воспалительными артритами (такими, как СКВ или псориатический артрит) повышен риск инфицирования сустава, во-первых, в связи со структурными порреждениями сустава вследствие хронич-

ческого воспаления; во-вторых, из-за иммуносупрессивного действия препаратов, которые применяются для лечения этих заболеваний. Более того, многие болезнь-модифицирующие препараты при таких заболеваниях (в частности, метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид и другие цитотоксические препараты) способны подавлять лейкоцитарный ответ на инфекцию и иллюзорно уменьшать число лейкоцитов в СЖ. По сравнению с бактериальной инфекцией более вялотекущим процессам (таким, как туберкулез или грибковая инфекция) свойственно более низкое число лейкоцитов в анализе синовиальной жидкости; обычно <50000 клеток. Лейкоцитарная формула также представляет ценную информацию. СЖ при инфекционном артрите обычно содержит 95% полиморфноядерных лейкоцитов. Аналогично при кристаллических артропатиях более 90% лейкоцитов часто также представлены полиморфноядерными лейкоцитами. С другой стороны, число гранулоцитов невоспалительной СЖ не превышает 50% всех лейкоцитов. Исследование влажного препарата особенно полезно для определения клеточного и кристаллического содержимого СЖ. Наилучший влажный препарат получают, поместив содержимое шприца непосредственно на стекло, но используют также СЖ, обработанную гепарином натрия или этилен-диамин-тетрауксусной кислотой. На влажном препарате СЖ пациентов с ревматоидным артритом заметны рагоциты – полиморфноядерные лейкоциты со светопреломляющими включениями, содержащими иммунные комплексы и комплемент. Влажный препарат синовиальной жидкости больного СКВ нередко содержит волчаночные клетки. Цитологическое исследование выявляет опухолевые клетки у пациентов с метастазами в синовиальную оболочку.

Наличие крови в суставе обычно обусловлено острой травмой. При выявлении гемартроза во время артроцентеза необходимо полностью эвакуировать кровянистую жидкость, чтобы предотвратить формирование синехий, уменьшающих объем движений в травмированном суставе. Гемартроз иногда обнаруживают при артропатии Шарко, что связано с хронической травмой пораженного сустава. При отсутствии травмы в анамнезе кровянистая СЖ может быть следствием травматичной аспирации. В таких ситуациях кровь в СЖ распределена неравномерно, и клиницист испытывает трудности при выполнении процедуры. Если пункция не была травматичной, но в анализе синовиальной жидкости получена кровь, необходимо исключить несколько причин. Повторные гемартрозы часто возникают у пациентов с нарушениями коагуляционного гемостаза (такими, как гемофилия и болезнь фон Виллебранда), патологией тромбоцитов и у больных, принимающих антикоагулянты. СЖ пациентов с пигментным виллонодулярным синовитом всегда геморрагическая или ксантохромная. Пигментация связана с гемосидерином, который накапливается от повторных кровоизлияний в сустав. Геморрагическую СЖ часто обнаруживают у больных туберкулезом, а также у пациентов с местными или метастатическими опухолями. У пациентов с врожденными, метастатическими или геморрагическими заболеваниями (такими, как синдром Элерса-Данло, эластическая псевдоксантома, серповидноклеточная анемия или цинга) иногда также развивается гемартроз.

В синовиальной жидкости может быть идентифицировано большое количество разнообразных кристаллов. Однако диагностическую ценность представляют только два типа из них. Кристаллы урата натрия являются признаком подагры, а кристаллы дигидропирофосфата кальция обнаруживаются при псевдоподагре. Эти кристаллы могут быть выявлены при поляризационной микроскопии.

В норме в синовиальной жидкости обнаруживаются и клетки тканевого происхождения (синовиоциты, гистиоциты), а также элементы крови. Это преимущественно лимфоциты, реже – нейтрофилы и моноциты. При воспалении в синовиальной жидкости могут встречаться особые формы нейтрофилов – рагоциты. Их клетки имеют «ячеистый» вид за счет включения иммунных комплексов в цитоплазму. Это наиболее характерный признаки при ревматоидном артрите. При некоторых состояниях (аллергические синовиты, туберкулезный процесс, артриты на фоне новообразований) в синовиальной жидкости преобладают мононуклеары.

Содержание белка в синовиальной жидкости заметно меньше, чем в сыворотке крови и составляет (10-20г/л). При остеоартрозе и посттравматических артритах значимого повышения протеина не обнаруживается. При воспалительных артропатиях уровень белка в синовиальной жидкости повышается более 20 г/л. Вместе с этим можно отметить повышение уровня лактатдегидрогеназы, острофазовых показателей при воспалительных заболеваниях суставов (чаще СРБ).

Менее чувствительным маркером воспаления в суставе является снижение уровня глюкозы, при этом значимое снижение чаще всего отмечается при бактериальных артритах.

Для диагностики большинства бактериальных инфекций необходимо и достаточно окраски мазка по Граму, бактериологического исследования и определения чувствительности. К сожалению, возбудители некоторых распространенных инфекций с трудом поддаются культивированию, поэтому отрицательный результат бактериологического исследования и окрашивания по Граму не обязательно исключает инфекцию. Например, результаты бактериологического анализа синовиальной жидкости более чем у 20% пациентов с гонококковым артритом отрицательны, даже если в качестве среды для посева применяли шоколадный агар. Кроме того, из синовиальной жидкости трудно культивировать туберкулез, а для культивирования анаэробных или грибковых возбудителей необходимы специальные методы и среды. Иногда микобактериальные и грибковые инфекции выявляют только с помощью биопсии синовиальной оболочки. Важно раннее начало антибактериальной терапии, поскольку бактериальные инфекции способны быстро приводить к деструкции сустава. Лечение антибиотиками следует начинать, основываясь на результатах подсчета и анализа лейкоцитов, окрашивания мазка по Граму, и при необходимости корректировать его с учетом результатов бактериологического исследования и определения чувствительности. При микроскопическом исследовании мазка можно выявить гонококки, хламидии, а также грам-положительные кокки. Также при микроскопии можно выявить наличие грибкового процесса. Иногда приходится-

ся прибегать к посеву синовиальной жидкости на патогенную микрофлору для уточнения характера инфекционного процесса и определения чувствительности к антибиотикам.

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

Хронические воспалительные заболевания суставов развиваются в любом возрасте, а инвалидизирующие болезни в детском возрасте продолжают лишать многих детей нормального развития, сопровождаются остеопорозом. Особое место среди хронических воспалительных заболеваний суставов у детей занимает ювенильный ревматоидный артрит. Высокая частота встречаемости и тяжелое течение заболевания, тенденция к ранней инвалидизации, вовлечение в патологический процесс внутренних органов (сердце, легкие, почки, глаза) делают ЮРА актуальной медико-социальной проблемой. Медицинское и социальное значение заболевания определяется целым рядом причин. Во-первых, основным проявлением ЮРА являются почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функции суставов, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации пациентов. Во-вторых, хронический воспалительный процесс увеличивает риск развития сопутствующих заболеваний (повышенная чувствительность к интеркуррентным инфекциям, остеопоретические переломы и др.). В-третьих, достаточно часто лечение ЮРА, проводимое цитостатиками, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, осложняется поражением желудочно-кишечного тракта, нарушением функции почек и других органов. Все это ухудшает качество и продолжительность жизни больных ЮРА. Ранняя диагностика и лечение ювенильного артрита у детей являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии.

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. Анатомическими 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).

- Эллипсоидные 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 (шпульку), 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 по-

лусогнутом 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 оссификации 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.

ях. 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, чрезмерной инсоляцией и др.

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

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), дефигурацию (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 диагно-

стике 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.

Таблица 1 – 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 укладывающиеся ни в одну категорию; - укладывающиеся в более чем в одну категорию

* РФ – ревматоидный фактор

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.

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 псориатического артрита – 2, 3, 4, 5.
- для энтезитного артрита – 1, 4, 5.

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

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 заболевание, 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.

Таблица 2 – 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 – околоуставной остеопороз	I – способность к самообслуживанию сохранена
Полиартрит				
Олигоартрит				
Суставно-висцеральная форма			II – остеопороз, хрящевая деструкция, сужение суставной щели	II – способность к самообслуживанию частично сохранена
Синдром Стилла				
Аллергосептический синдром			III – костные эрозии	III – способность к самообслуживанию утрачена полностью
С ограниченными висцеритами			IV - анкилоз	
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 клинико-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 полиэтиологичное, 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 геномные участки на хромосомах, длительное время «бездействовать», и только в случае их инициации какими-либо провоцирующими факторами осуществлять мутагенные функции. «Инициаторами» их действия могут быть частые заболевания, которые ослабляют иммунные механизмы, переохлаждение, инсоляция, прививки, травмы, хронические психоэмоциональные стрессы, неблагоприятные экологические факторы (радиационное воздействие, накопление ряда тяжелых металлов и др.).

При 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 «инди-

видуальных 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, микоплазма 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 В35. Носительство антигенов HLA- локуса В12, В40, В27 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 прогноз и более медленное прогрессирование эрозивно-деструктивных процессов в суставах. Результаты большинства исследований семей свидетельствуют о том, что присутствие в гаплотипе HLA-DR4 отягощает болезнь, что, вероятно, связано с семейной агрегацией болезнью суставов.

Гистологические исследования синовиальной оболочки пораженных суставов демонстрируют ее утолщение и обильную инфильтрацию мононуклеарами, представленными, в основном, активированными Т-лимфоцитами. Это позволяет предполагать, что взаимодействие рецепторов Т-клеток с пептидами HLA играет важную роль в патогенезе 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 1 α , 10 и 13, растворимые рецепторы для ФНО-а и ФНО- β). 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 (I γ -гены), который, локализуясь в локусе D или DR, находится в равновесном сцеплении с системой HLA.

I γ -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 органными 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 - зависимо 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 C₅-фракцией комплемента) 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 гиперемизированной, 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 межфа-

ланговые 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 теносиновиитами проходящих здесь мышц сгибателей и разгибателей. Движения в суставе ограничены и болезненны. Постепенно кисть отклоняется кнаружи, формируется так называемая ульнарная девиация.

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

Вовлечение в процесс суставов шейного отдела позвоночника является одним из наиболее ранних и частых проявлений 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 локализируются по ходу сухожилий, бурс в области локтевых, коленных и голеностопных 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 разрушению. У ряда пациентов, несмотря на активный, непрерывно рецидивирующий характер заболевания, структурных изменений в суставах не отмечается.

С самого начала болезни наблюдается высокий лейкоцитоз до 30-50 тысяч лейкоцитов, нейтрофилез 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 тем-

пературы, сопровождающиеся кожными высыпаниями. Сыпь чаще мелкоочечная, 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 гемопоэ-

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

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

Синдром активации макрофагов может рецидивировать, возможен летальный исход.

Полиартикулярный вариант 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 называют «олигоартритом маленьких девочек», который не имеет аналогов у взрос-

лых 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).

Результаты собственных исследований

На базе ревматологического отделения учреждения здравоохранения «4-я детская городская клиническая больница» г. Минска и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) БелМАПО в период 2010-2012 г.г. обследовано 54 пациента с ЮРА (средний возраст $12,8 \pm 4,1$ лет), среди них 35 детей с преимущественно суставной формой ЮРА (средний возраст $13,1 \pm 4,7$ лет) и 19 детей с системной формой ЮРА (средний возраст $12,4 \pm 3,9$ лет). Изучен генеалогический анамнез, анамнез жизни и заболевания. При включении в исследование фиксировали выраженность лихорадки, лимфаденопатии, утренней скованности, биохимические и иммунологические параметры периферической крови, показатели клинического анализа крови и мочи. Проведена клиническая оценка состояния ребенка, определение частоты, характера и продолжительности рецидивов. В процессе работы использовали общеклинические методы исследования, включающие комплекс функциональных, инструментальных и лабораторных диагностических исследований с оценкой состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), иммунологическое исследование с определением уровней цитокинов (фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерферона гамма (ИФН- γ)), исследование на наличие вирусных (вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра) и бактериальных (*Borrelia Burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* и *psittacii*) инфекций в сыворотке крови, мазков со слизистых зева и носа, биоптата слизистой оболочки желудка.

Определение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерферона-гамма (ИФН- γ) в сыворотке крови проведено в радиоизотопной группе ЦНИЛ БелМАПО методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов фирмы Immunotech (Франция).

Об активности ПОЛ судили по содержанию первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диенконъюгатов (ДК233), диенкетонов (ДК278), малонового диальдегида (МДА). Для количественной характеристики процессов ПОЛ использовали показатели УФ-поглощения липидных экстрактов при длине волны 233 нм, соответствующие поглощению соединений с конъюгированным типом связи. Расчет проводили в единицах оптической плотности на 1 мл плазмы. В сыворотке крови определяли содержание малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [8, 9, 12]. О состоянии антиоксидантной системы судили по содержанию жирорастворимой (ACL) и водорастворимой (ACW) антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови.

Определение содержания ACL и ACW в сыворотке крови проводили методами фотосенсибилизированной хемилюминесценции. В основу метода положена комбинация простого и надежного образования свободных радикалов (оптическое возбуждение фотосенсибилизатора) с их очень чувствительным хемилюминесцентным детектированием. Метод предлагает ускорение окислительных реакций примерно в 1000 раз по сравнению с нормальными условиями. В качестве фотосенсибилизатора использовали люминол. Измерение проводили на анализаторе антиоксидантов и свободных радикалов «РОТОСЕМ», Германия.

Для контроля качества использовалась контрольная сыворотка «HUMATROL N» (Германия). При исследовании показателей ПОЛ-АОЗ контроль качества осуществляли методами исследования параллельных и смешанных проб.

Определяли основные показатели липидного обмена: содержание общих липидов (ОЛ), общего холестерина (ОХС), α -холестерина (α -ХС), триглицеридов (ТГ), общих фосфолипидов (ОФЛ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), [8]. Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли по цветной реакции с сульфифосфованилиновым реактивом. Для определения концентрации общего холестерина в сыворотке крови использовался энзиматический метод Триндера. Концентрацию триглицеридов в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом, разработанным Буколо и Дэвидом. Уровень фосфолипидов в сыворотке крови определяли по содержанию в них липидного фосфора [8]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (ОХС - \alpha-ХС) / \alpha-ХС$.

Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили традиционными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statsoft Statistica 6.0, «Primer of Biostatistics» (Version 4.03 by Stanton A. Glantz). Результаты исследования лабораторных показателей представлены в виде средней (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и интерквартильного отрезка (25-75 процентиля), значимость различий определена непараметрическим методом с помощью *T*-критерия Манна-Уитни.

В качестве статистического контроля дополнительно обследовано 30 практически здоровых детей в возрасте 9 – 17 лет. Здоровыми считали детей I–

II групп здоровья, не болевших в течение месяца перед обследованием. Группы пациентов были сопоставимы с группой сравнения по полу и возрасту.

Дебют заболевания наблюдался в разном возрасте, но чаще ЮРА начинался в дошкольном (4-7 лет) и младшем школьном возрасте (8-11 лет) – 70% случаев. Средний возраст начала заболевания составил $8,23 \pm 0,57$ лет. Средняя длительность заболевания ЮРА составила $5,06 \pm 0,42$ лет. Анализ активности болезни показал, что у детей с системным вариантом ЮРА сывороточная концентрация СРБ и значение СОЭ были статистически выше, чем у детей с суставной формой ЮРА ($P < 0,05$).

У большинства обследованных детей выявлялась сопутствующая патология: у 64,8% пациентов отмечался хронический тонзиллит и аденоидные вегетации; частые респираторные заболевания (более 4 раз в году) установлены у 31,5% пациентов; хронический гастродуоденит – у 51,8% с ЮРА, при этом выявлялась низкая степень обсемененности слизистых оболочек *Helicobacter pylori*.

По результатам иммуноферментного анализа у большинства детей в сыворотке крови выявлено наличие антител к вирусам семейства *Herpesviridae*: к простому герпесу 1, 2 типа – у 57,1% детей с суставной формой ЮРА и у 57,8% детей с системной формой ЮРА, к вирусу Эпштейна-Барра – у 48,6% детей с суставной формой ЮРА и у 47,4% детей с системной формой ЮРА, к цитомегаловирусу – у 25,7% детей с суставной формой ЮРА и у 26,3% детей с системной формой ЮРА. Антитела к *Varrelia burdgorferii* обнаружены у 28,5% детей с суставной формой ЮРА и у 31,5% детей с системной формой ЮРА. Антитела к *Chlamidia psittacii* выявлены у 42,8% детей с суставной формой ЮРА и у 36,8% детей с системной формой ЮРА. По результатам исследования мазков со слизистой носоглотки на патогенную флору у пациентов были обнаружены: золотистый стафилококк (51,4% детей с суставной формой ЮРА и 57,8% с системной формой ЮРА), бета-гемолитический стрептококк (48,6% детей с суставной формой ЮРА и 47,4% детей с системной формой ЮРА) и кандидоз слизистых оболочек (11,4% детей с суставной формой ЮРА и 15,7% детей с системной формой ЮРА). Учитывая полученные результаты, можно предположить, что вирусная и бактериальная инфекции могут играть роль триггеров в развитии ЮРА у детей.

По результатам проведенного иммунологического исследования у детей с ЮРА количественные нарушения показателей Т-клеточного звена иммунитета проявлялись достоверным снижением относительного содержания общих Т-лимфоцитов ($P < 0,05$) при сравнении с контрольной группой (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у обследованных детей

Параметры	Пациенты с суставной формой ЮРА, n = 35	Пациенты с системной формой ЮРА, n=19	Контроль n = 30
Тл (Е-РОК), %	58,2 (53,1 – 65,4)**	54,3 (50,2 – 62,7)**	64,2 (60,3 – 73,1)
Тл (Е-РОК), кл · 10 ⁹ /л	1,4 (1,01 – 1,6)*	1,2 (1,1 – 1,62)*	1,7 (1,5 – 2,3)
Тл активные, %	22,4 (15,3 – 42,1)	23,5 (11,3 – 27,9)	27,1 (24,5 – 30,3)
Тл активные, кл · 10 ⁹ /л	0,4 (0,2 – 0,7)	0,4(0,2 – 0,5)	0,45 (0,4 – 0,5)
Тх (CD ⁴⁺), %	49,3 (45,7 – 54,8)*	46,3 (34,7 – 58,3)	44,2 (40,4 – 47,1)
Тс (CD ⁸⁺), %	14,3 (12,8 – 22,6)***	21,4 (11,2 – 31,7)***	30,8 (28,8 – 33,6)
CD ⁴⁺ / CD ⁸⁺	3,2 (1,75 – 4,64)***	2,4 (1,62 – 4,9)***	1,43 (1,28 – 1,65)
Вл (М-РОК), %	10,1 (8,4 – 14,7)***	13,2 (9,1 – 16,4)***	6,1 (5,3 – 7,2)
Ig G, г/л	17,6 (11,7 – 19,8)**	18,7 (14,1 – 28,3)**	11,5 (7,65 – 14,15)
Ig A, г/л	1,5 (1,2 – 2,4)***	2,6 (1,8 – 3,2)	2,8 (2,15 – 3,95)
Ig M, г/л	1,2 (1,1 – 1,8)***	1,6 (1,2 – 2,4)***	2,9 (1,95 – 3,32)
ЦИК	19,6 (7,9 – 28,4)***	18,2 (9,7 – 28,1)***	2,5 (1,9 – 3,7)

Примечания:

1-Достоверность различий в сравнении с контролем * – P<0,05;

2-Достоверность различий в сравнении с контролем ** – P<0,01;

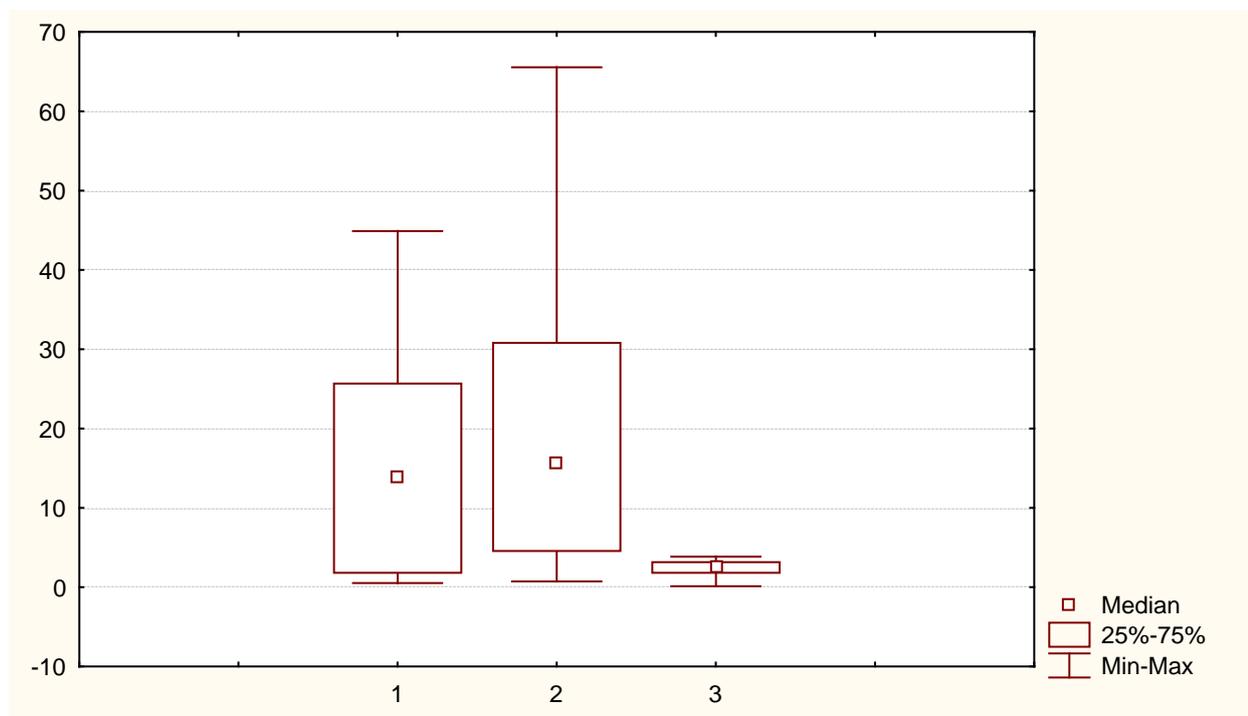
3-Достоверность различий в сравнении с контролем *** – P<0,001.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с ЮРА выявлено повышение содержания CD4⁺-клеток и достоверное понижение CD8⁺-клеток (P<0,001). Таким образом, со стороны клеточного иммунитета у детей с ЮРА отмечаются изменения, характеризующиеся дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций с преимущественным понижением CD8⁺-клеток на фоне повышенного содержания CD4⁺-клеток, что обуславливает значительное повышение индекса иммуносупрессии.

В результате оценки уровней показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунитета, установлено достоверное повышение относительного количества В-лимфоцитов у детей с ЮРА (P<0,01) по сравнению с аналогичными показателями у детей контрольной группы. Дисгаммаглобулинемия у обследованных детей проявлялась повышением концентрации IgG в сыворотке крови (P<0,01) и снижением IgM (P<0,001) по сравнению со здоровыми детьми.

Выявленные изменения в показателях иммунного статуса свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин развития ЮРА являются нарушения иммунологических механизмов регуляции иммунного ответа, с вовлечением CD4⁺- и CD8⁺-клеток, активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgG, что подчеркивает факт наличия иммунновоспалительного процесса у всех пациентов независимо от формы заболевания.

По результатам изучения цитокинового профиля установлено достоверное увеличение содержания ФНО-α в сыворотке крови у всех детей с ЮРА (P<0,01) при сравнении с контрольной группой (рисунок 1).



1 – дети с суставной формой ЮРА, 2 – дети с системной формой ЮРА, 3 – дети контрольной группы

Рисунок 1 – Содержание ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови обследованных детей

Фактор некроза опухолей-альфа продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами, фибробластами, а также Т- и В-лимфоцитами и оказывает многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты. ФНО- α способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы, кроме того, он индуцирует экспрессию молекул адгезии и Е-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы.

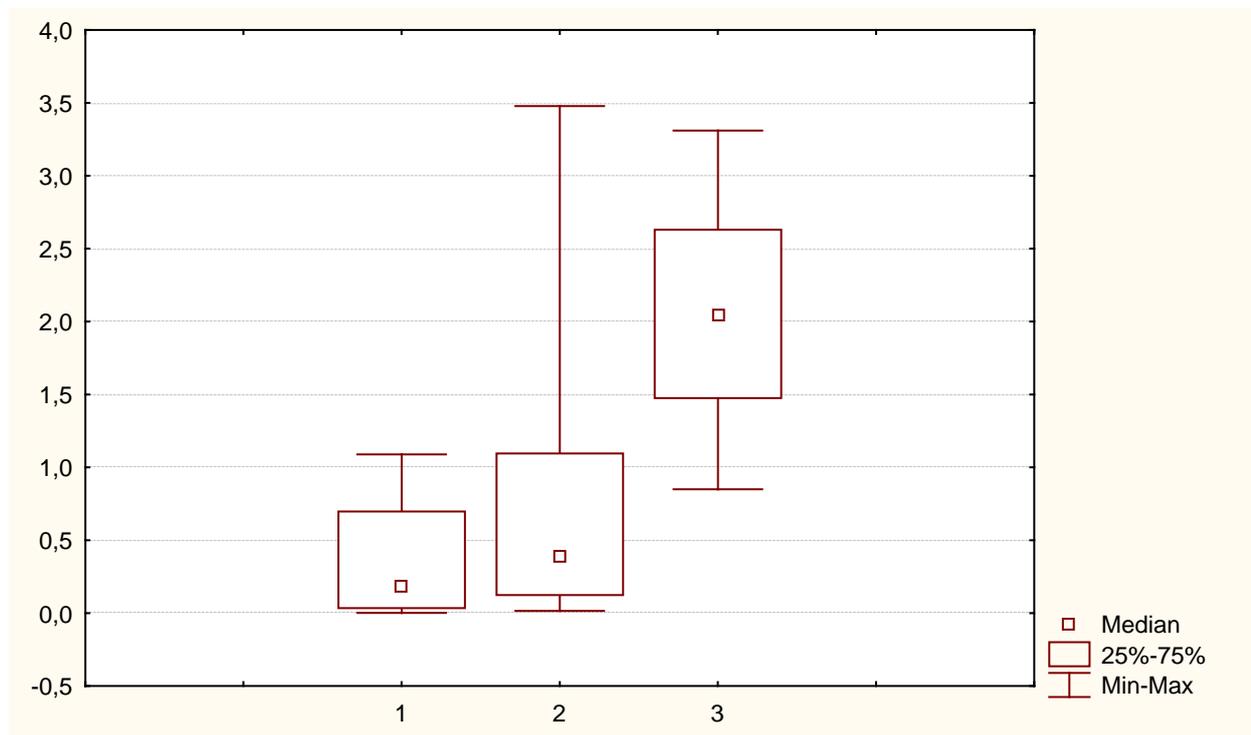
Индивидуальные значения ФНО- α в сыворотке крови оказались повышены у 28 (80%) детей с суставной формой ЮРА и у 16 (84,2%) детей с системной формой ЮРА. У остальных пациентов уровень ФНО- α был в пределах нормы. Максимальные значения этого показателя отмечены у пациентов с быстро прогрессирующим вариантом течения ЮРА (44,7-48,6 пг/мл) и у детей с системным ЮРА (65,8-68,9 пг/мл). Содержание ФНО- α не коррелировало с возрастом пациентов и длительностью заболевания.

Корреляционный анализ позволил выявить зависимость уровня ФНО- α от степени активности заболевания ($r=0,73$; $P<0,001$) и выраженности суставного синдрома ($r=0,37$; $P<0,05$). Установлена положительная связь содержания ФНО- α с содержанием СРБ ($r=0,64$; $P<0,01$). Содержание ФНО- α было статистически значимо выше у пациентов с высокими значениями ревматоидного фактора (РФ), чем у детей с нормальным уровнем РФ ($P<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня ФНО- α при ЮРА отражает воспалительную активность заболевания. Выявленное в исследовании повышение ФНО- α у большинства обследованных пациен-

тов, вероятно, свидетельствует о высокой активности текущего у них патологического процесса.

По результатам проведенного исследования у всех пациентов с ЮРА уровень интерферона- γ был достоверно снижен в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми (рисунок 2).



1 – дети с суставной формой ЮРА, 2 – дети с системной формой ЮРА, 3 – дети контрольной группы

Рисунок 2 – Содержание интерферона- γ (пг/мл) в сыворотке крови обследованных детей

Снижение уровня ИФН- γ у обследованных детей может свидетельствовать в пользу ослабления противовирусного иммунитета, что косвенно подтверждает опосредованную роль вирусов в развитии и прогрессировании ЮРА.

Таким образом, у детей с ЮРА на этапе развернутых клинических проявлений выявляется дисбаланс цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными функциями, что может способствовать поддержанию каскада иммуновоспалительных реакций и вызывать рецидивы заболевания.

Значительную роль в развитии и прогрессировании ревматических болезней играет ускорение перекисного окисления липидов и несостоятельность антиоксидантной защиты. Как известно, нормализующее действие антиоксидантов на факторы иммунитета обусловлено универсальностью точек приложения действия антиоксидантов – клеточных мембран, в том числе свободно циркулирующих иммунокомпетентных клеток [1]. В связи с этим определение продуктов ПОЛ (главным образом конъюгированных диенов, малонового диальдегида) в сыворотке крови имеет все возрастающее диагностическое и прогностическое значение. Об активности ПОЛ судили по содержанию первичных и

вторичных продуктов ПОЛ – диенконъюгатов (ДК233), диенкетон (ДК278), малонового диальдегида (МДА). О состоянии антиоксидантной системы судили по содержанию жирорастворимой (ACL) и водорастворимой (ACW) антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови.

Результаты исследования показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови и антиоксидантной системы у детей с ЮРА представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ у обследованных детей

Параметры	Дети с суставной формой ЮРА n = 35		Дети с системной формой ЮРА n = 19		Контроль n = 30	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
ACW, мкмоль/л	11,52±5,6*	9,64	6,88±1,24**	6,85	13,72±8,25	13,73
ACL, мкмоль/л	8,11±3,95*	7,17	5,16±1,03**	5,12	8,81±3,5	10,27
ДК 233, ед.опт.пл.	3,26±0,54**	2,27	6,81±1,01***	6,8	1,65±0,4	1,05
ДК 278, ед.опт.пл.	1,22±0,19*	1,16	9,88±1,24***	10,1	0,19±0,1	0,15
МДА, мкмоль/л	7,14±1,84*	7,12	17,95±9,3***	15,6	6,96±1,42	7,01

Примечания:

1-Достоверность различий в сравнении с контролем * – P<0,05;

2-Достоверность различий в сравнении с контролем ** –P<0,01;

3-Достоверность различий в сравнении с контролем *** – P<0,001.

В ходе исследования установлено достоверное (p<0,05-0,001) повышение уровня промежуточных (диенконъюгатов (ДК233), диенкетон (ДК278)) и конечных (малонового диальдегида (МДА)) продуктов ПОЛ в сыворотке крови детей как с суставной, так и системной формами ЮРА в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ у детей с данной патологией. Окисленные липиды обладают антигенными свойствами, запуская аутоиммунные процессы повреждения тканей (Деев и др.,1987, Hejneske, 1987).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнями ДК233, ДК278 в сыворотке крови и СОЭ ($r_s=0,287$, p<0,001).

Параллельно изменению интенсивности ПОЛ происходит изменение активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ). В выведении свободных радикалов и радикальных форм антиоксиданты играют роль системы естественной детоксикации. Антиокислительная система организма включает ферментные и неферментные ингибиторы перекисного окисления. По результатам исследования у детей с ЮРА установлено достоверное (p<0,001) снижение содержания водорастворимой антиоксидантной способности (ACW) и жирорастворимой антиоксидантной способности (ACL) веществ в сыворотке крови при сравнении с контрольной группой, что предполагает нарушение в процессах антиоксидантной защиты.

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем альфа-ФНО и содержанием ACL в сыворотке крови ($r_s = -0,346$, $p < 0,05$) (рисунок 3).

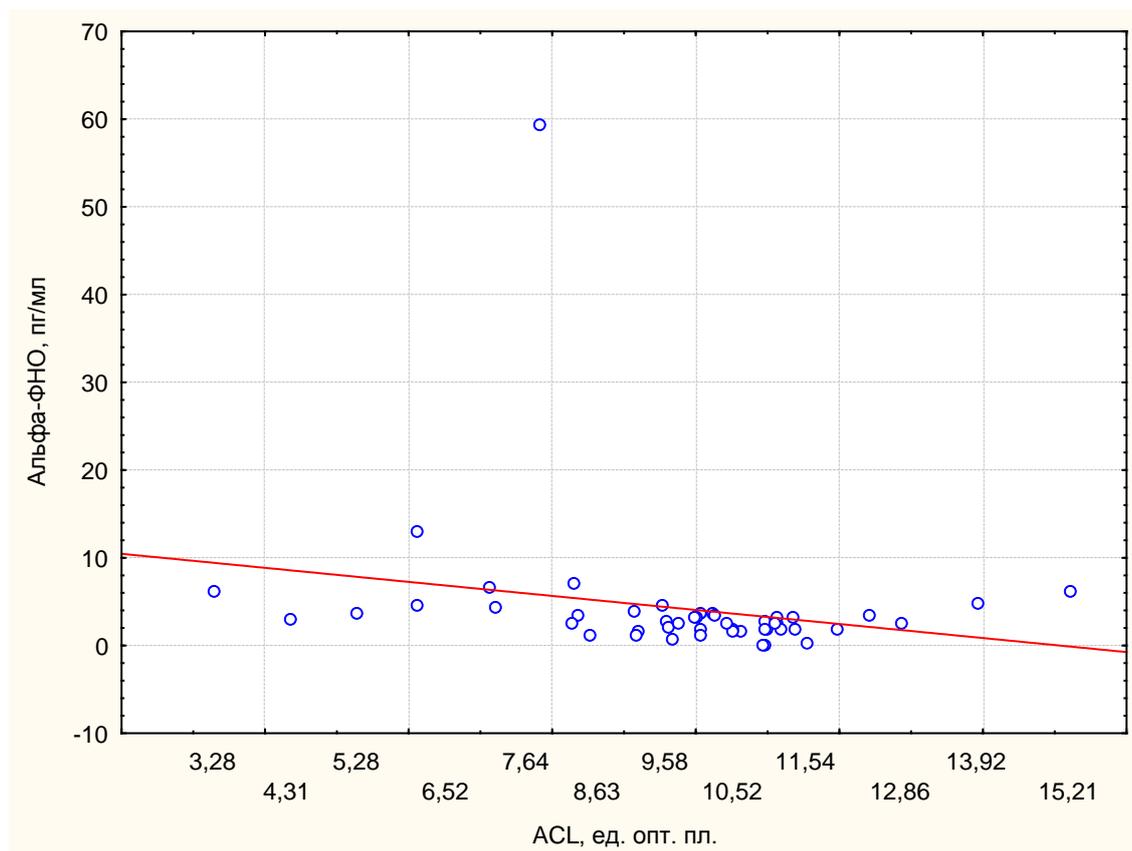


Рисунок 3 – Зависимость содержания ACL от уровня альфа – ФНО

Кроме того, установлена обратная корреляционная связь между содержанием ACW и альфа-ФНО в сыворотке крови ($r_s = -0,54$, $p < 0,001$), а также обратная корреляционная связь между содержанием ACL и хроническим носительством ВПГ ½ типов ($r_s = -0,61$, $p < 0,05$), между содержанием ACL и хроническим носительством ВЭБ ($r_s = -0,62$, $p < 0,05$), между содержанием ACL и наличием хронической носоглоточной инфекции ($r_s = -0,32$, $p < 0,01$).

Таким образом, выявленные нарушения со стороны системы ПОЛ-АОЗ у детей с ЮРА могут способствовать поддержанию высокой интенсивности иммунного воспаления.

Результаты исследования показателей липидного спектра сыворотки крови у детей с ЮРА представлены в виде средней (M), стандартного отклонения (SD) и медианы (Me), значимость различий определена непараметрическим методом с использованием теста Крускала-Уоллиса (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели липидного спектра крови у обследованных детей

Параметры	Дети с суставной формой ЮРА n = 35		Дети с системной формой ЮРА n = 19		Контроль n = 30	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
ОЛ, г/л	7,01±2,2**	6,7	8,02±0,13***	8,5	5,31±0,66	5,2
ОФЛ, ммоль/л	2,84±1,5	3,02	2,5±0,34	2,7	2,29±0,54	2,1
ОХС, ммоль/л	3,99±0,85	3,71	4,56±0,36***	4,45	3,71±0,69	4,1
ТГ, ммоль/л	1,13±0,72***	0,97	1,95±0,22***	1,99	0,83±0,39	0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,63	1,11	0,94±0,18*	1,02	1,29±0,33	1,23
ЛПНП, ммоль/л	2,45±0,66	2,35	2,79±0,57	2,61	2,52±0,6	2,6
КА	2,6±1,29	2,42	2,27±1,3	2,26	2,39±0,88	2,3

У детей, страдающих ЮРА, выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации ОЛ ($P < 0,01$) и ТГ ($P < 0,001$) при сравнении с контрольной группой, причем у детей, получавших ГКС концентрация ТГ достоверно превышала аналогичный показатель пациентов, не получавших эти препараты ($P < 0,05$). У детей с системным вариантом ЮРА установлено достоверное повышение содержания ОХС ($P < 0,001$) и снижение уровней ЛПВП ($P < 0,05$) в сравнении с контрольной группой, что может являться фактором, способствующим раннему атеросклеротическому поражению сосудов. Наиболее значимые изменения липидного обмена установлены при изучении его в зависимости от активности заболевания. Средние значения концентрации ЛПВП достоверно снижались с увеличением степени активности болезни: 1,15 (0,98; 1,3) ммоль/л при минимальной активности, 1,02 (0,87; 1,17) ммоль/л при умеренной активности и 0,94 (0,78; 1,01) ммоль/л при высокой активности болезни. При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь между степенью активности болезни и содержанием ЛПВП ($r_s = 0,63$; $P < 0,01$), а также между уровнем ОХС в сыворотке крови и длительностью болезни ($r_s = 0,71$; $P < 0,01$).

Таким образом, при иммунологическом обследовании у всех детей с ЮРА установлены повышение относительного числа В-лимфоцитов и снижение Т-лимфоцитов; дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций с преимущественным снижением CD8⁺-клеток на фоне нормального содержания CD4⁺-клеток, что обусловило повышение иммунорегуляторного индекса; повышение уровня фактора некроза опухолей альфа и снижение уровня интерферона гамма в сыворотке крови.

Выявление вирусносительства (семейство Herpesviridae) и бактерионосительства (*Borrelia burgdorferii* и *Chlamidia psittacii*) у большинства детей с ЮРА подтверждает роль инфекционного фактора в развитии и поддержании иммунопатологического процесса при этой патологии.

По результатам проведенного исследования у детей с ЮРА установлено повышение содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а также снижение уровня водорастворимой и жирорастворимой антиоксидантной способности веществ в сыворотке крови,

что свидетельствует об активации процессов перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты при изучаемой патологии у детей.

Высокая активность процессов ПОЛ в сочетании с интенсивной индукцией синтеза провоспалительных цитокинов отражают единый механизм клеточного повреждения вследствие инициации окислительного стресса.

Для детей с ЮРА характерны нарушения липидного обмена атерогенной направленности, что обосновывает включение коррекции этих нарушений в комплексную терапию.

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.

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

- 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.

Таблица 6 – Критерии ранней диагностики ЮРА

Клинические признаки	Рентгенологические признаки
1. Артрит продолжительностью 3 месяца и более. 2. Артрит второго сустава, возникший через 3 месяца и позже. 3. Симметричность поражения мелких суставов. 4. Контрактура. 5. Теносиновит или бурсит. 6. Мышечная атрофия. 7. Утренняя скованность. 8. Ревматоидное поражение глаз. 9. Ревматоидные узелки. 10. Выпот в полости сустава.	1. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифизов. 2. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов. 3. Нарушение роста костей. 4. Поражение шейного отдела позвоночника.
	Лабораторные признаки
Примечание: ЮРА вероятный – 3 признака; ЮРА определенный – 4 признака; ЮРА классический – 8 признаков.	1. Положительный ревматоидный фактор. 2. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.

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) (приложение 1). 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;
- прокальцитонинный 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 лейко-

пении, 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. Артрит 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 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, индурированно-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 (РеА) – 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*, уреоплазмоз и др.) инфекции. Инфекции 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 высеивается. В ситуациях, когда инфекционный возбудитель, например хламидия, шигелла, сальмонелла, хламидия и др., обнаруживается в синовиальной жидкости, артрит рассматривается как инфекционный (хламидийный, сальмонеллезный и др.).

По литературным данным, у ряда пациентов постиерсиниозный 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:

Chlamydia 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 мочевого тракта, прямой кишки, глотки и дыхательных путей, а также конъюнктивы)

Лимфогранулема венерическая – серотипы L1, L2, L2a, L3

Chlamydophila psittaci (первичный патоген животных и человека):

Орнитоз (пситтакоз), кератоконъюнктивит, аборт овец – 13

Chlamydophila 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%).

Варианты поражения периферических суставов при хламидия-индуцированных артритах как правило представлены 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 (исключены наиболее вероятные причины).

Сохраняющаяся температурная реакция при назначении метотрексата.

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

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

При подтверждении у пациента с 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 персистенцию 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 двухнитиевой ДНК – их называют «плазмидами».

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

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

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 обнаружиться 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 диагностики возникают при отсутствии у больных кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза.

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

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

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

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

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. Несколькими 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 синовита (припухлость, отек сустава) и усиления болевых ощущений. Далее отмерший участок мышечка «отваливается» от бедренной кости с образованием хондромного тела («суставной мышцы»).

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

Болезнь Легга-Кальве-Пертеса (или остеохондропатия эпифиза головки бедра). Это субхондральный некроз ядра окостенения эпифиза головки. Болезнь практически одновременно (1909-1910 г.) описана всеми тремя авторами. Вы-

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

1-я стадия болезни Пертеса характеризуется некрозом губчатой кости эпифиза и костного мозга. Эта стадия вызывает наибольшие диагностические трудности. На рентгенограмме в этот период болезни выявляются расширение и уплотнение теней мягких тканей, окружающих тазобедренный сустав, расширение тени капсулы тазобедренного сустава вследствие синовита.

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

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

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

Остеохондропатия ладьевидной кости стопы (Келлера болезнь I). Встречается у детей в возрасте 5-12 лет, преимущественно у мальчиков. Процесс чаще двухсторонний. Почти внезапно развивается асептический некроз губчатой части кости, но при этом сохраняется структура покровного хряща. Ребенка беспокоят боли в области тыльной поверхности стопы, нередко боли усиливаются ночью. Постепенно развивается хромота, дети ходят, опираясь на наруж-

ный 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 клинко-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 не-

сколько 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, цiproфлоксацину, 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 трапециевидной 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, хож-

дение 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), сульфасалазин, Д-пеницилламин, соли золота). При лечении ювенильного ревматоидного артрита практически не используются соли золота, Д-пеницилламин и хлорамбуцил в связи с низкой эффективностью и значимыми побочными эффектами. Ни один из существующих современных лекарственных средств в полной мере достоверно не предотвращает развитие костной деструкции, в связи с чем нет ни одного препарата, который можно было бы отнести к болезни-контролирующей группе антиревматических препаратов. Однако, в ревматологии с 1994 г. успешно используются генно-инженерные 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 вклю-

чать 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 целесообразно как можно более ранний прием быстро всасывающихся НПВЛС или назначение на ночь длительно действующих препаратов.

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

Таблица 7 – 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 используется в основном 2 препарата – преднизолон и метилпреднизолон (метипред, 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. Нежелательно 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 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 1-2 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.

Таблица 8 – Дозы ГКС для введения в суставы

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

Противопоказания к локальной терапии ГКС:

- локальная или системная инфекция;
- выраженная костная деструкция;
- выраженный околосуставной 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. Рекомендуются 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 пациент находится в состоянии клинико-лабораторной ремиссии не менее 2-х лет. Отмена иммунодепрессантов у большинства больных вызывает обострение заболевания. Убедительно доказано, что метотрексат наиболее эффективен при суставных вариантах 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 per os из расчета $10-15 \text{ мг/м}^2$ 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 быстропрогрессирующих 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.

Для преодоления рефрактерности к терапии метотрексатом используют изменение пути введения на парентеральный (п/к, в/м, в/в) или увеличение расчетной дозы до $15\text{-}20 \text{ мг/м}^2/\text{неделю}$; комбинацию 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 $25\text{-}50 \text{ мг/кг/сутки}$ 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 $3,5\text{-}5 \text{ мг/кг}$. Начальная доза составляет $3,5 \text{ мг/кг}$ 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 противоревматических лекарственных препаратов побуждает врачей к поиску новых возможностей лечения ревматических заболеваний. На сегодняшний день решением этой проблемы стали биотехнологические лекарственные средства (БТЛС). БТЛС 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, специфически воздействующими на определенные этапы 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.

Таблица 9 – Номенклатура биотехнологических лекарственных средств

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

БТЛС 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. Их названия содержат суффикс «-цепт».

Таблица 10 – 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 crystallizable.

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». Ингибция действия ФНО- α позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. Поэтому среди широкого спектра ГИБЛС, применяющихся для лечения ревматоидного артрита, ингибиторы ФНО- α занимают особое место. Препараты этого класса фактически являются родоначальниками нового направления фармакотерапии не только ревматоидного артрита, но и других ревматических (спондилоартрит, псориатический артрит) неревматических (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) заболеваний.

Таблица 11 – Обзорная характеристика БТЛС, 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 CH2- и CH3-доменами IgG1, механизм действия – ингибция стимуляции 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.			

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 мно-

гоцентровое 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 (рФНО- 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 реализовывать 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 чело-

веческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата. Адалimumаб селективно связывается с ФНО- α , нейтрализует его биологические функции. Адалimumаб (хумира) блокирует 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 адалimumаб у детей позволяют предполагать, что адалimumаб 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 адалimumаб 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 полиарткулярным течением в возрасте >2 лет.

С 2014 года адалimumаб начал применяться в Республиканском центре детской кардиоревматологии на базе УЗ «4-ягородская детская клиническая больница» г. Минска для лечения детей, страдающих тяжелыми, резистентными к традиционной противоревматической терапии вариантами ЮРА. В исследование было включено 16 детей в возрасте от 4 до 16 лет (11 девочек и 5 мальчиков) с полиарткулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. На момент исследования все дети получали метотрексат в максимально переносимой дозе, глюкокортикостероиды локально и/или системно, эпизодически нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. Критерием включения в исследование явилась стойкая высокая активность заболевания, сохраняющаяся, несмотря на адекватное применение стандартных противоревматических лекарственных средств, прогрессирование суставного синдрома, нарастание функциональной недостаточности суставов. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальные показатели биохимического анализа крови, такие как билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины и креатинина. Критериями исключения были любые активные или часто рецидивирующие инфекции, серьезные сопутствующие заболевания. Пациенты обследовались с ис-

пользованием стандартных методов: определялись продолжительность утренней скованности в минутах, число опухших и болезненных суставов, число суставов с нарушением функции, глобальная оценка состояния здоровья ребенка врачом и родителями с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Активность ЮРА определялась с помощью интегрального индекса JADAS, рекомендованного Европейской ассоциацией детских ревматологов (Pediatric Rheumatology European Society). Функционирование больного в повседневной жизни определялось количественно с использованием педиатрической версии опросника качества жизни Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

До начала терапии адалимумабом всем пациентам проводилось всестороннее клиническое и лабораторное обследование, включавшее рентгенологическое обследование легких, туберкулинодиагностику и консультацию фтизиатра для исключения туберкулеза. Перед включением в исследование для каждого пациента было получено информированное согласие от родителей на проведение биологической терапии, текст которого, а также протокол исследования были одобрены локальным Комитетом по этике. Всем детям проводились подкожные инъекции адалимумаба в дозе 24 мг/м² поверхности тела (не более 40 мг) 1 раз в 2 недели, при этом все пациенты продолжали получать метотрексат. Продолжительность лечения составила 48 недель. Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (особое внимание обращалось на инфекции) и регулярного контроля гематологических и биохимических показателей крови, общего анализа мочи, уровня общих иммуноглобулинов А, М, G (каждые 2 недели). Оценка эффективности терапии проводилась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi), включающим число опухших и болезненных суставов (активный артрит), число суставов с нарушением функции, глобальную оценку врачом активности болезни и глобальную оценку родителями состояния здоровья ребенка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку физической активности по CHAQ, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до лечения адалимумабом, через 4, 12, 24 и 48 недель после начала терапии. Основным критерием эффективности лечения по критериям ACRpedi считали достижение как минимум 50%-улучшения по сравнению с исходными значениями не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного из 6 показателей. Критерием ремиссии являлось отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), отсутствие активности болезни по общей оценке врача. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев. Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в соответствующую компьютерную базу данных, с последующей статистической обработкой с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Средние значения непрерывных числовых параметров в настоящей работе

представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с использованием 25 и 75 перцентилей. Для определения отличия средних значений непрерывных числовых параметров использовался тест Манн-Уитни.

По результатам проведенного исследования активность ЮРА, измерявшаяся с помощью индекса JADAS, быстро снижалась у большинства пациентов. Уже к 4 неделе лечения индекс JADAS понизился с $16,83 \pm 0,85$ до $7,31 \pm 1,28$ балла. К 12 неделе наблюдалось полное развитие противовоспалительного эффекта, когда среднее значение индекса JADAS составило $3,85 \pm 1,53$ балла, к 24 неделе оно еще снизилось – до $3,40 \pm 0,79$ балла (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$)). К 48 неделе наблюдения индекс активности болезни JADAS был $2,3 \pm 0,94$ балла.

Уровень СРБ, который до начала терапии адалимумабом был высоким (47 (19-98) мг/л), значительно снизился после первых инъекций препарата и составил к 4 неделе лечения 23 (10-47) мг/л, при этом, несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным ($p < 0,001$, тест Манн-Уитни). К 12 неделе наблюдалось дальнейшее снижение СРБ до 14 (8-36) мг/л, а к 24 неделе он снизился до 10 (7-22) мг/л, динамика по сравнению с начальным уровнем статистически достоверна ($p = 0,028$). К 48 неделе лечения сывороточная концентрация СРБ была в пределах нормы – 3 (1-6) мг/л.

Наблюдалось также улучшение функциональной способности пациентов, измерявшееся с помощью индекса СНАQ. Индекс СНАQ понизился с базового 1,6 (1,2-2,8) балла к 4 неделе лечения до 1,2 (1,0-1,9) балла ($p < 0,01$) и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 12 неделе до 1,06 (0,9-1,3) балла, к 24 неделе до 0,75 (0,5-1,0) балла и к 48 неделе до 0 баллов (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$)).

Таблица 12 – Динамика отдельных показателей на фоне терапии адалимумабом (Me, 25% и 75% квартили)

Показатель	Исходно	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели	Через 48 недель
Глобальная оценка врачом активности болезни по ВАШ, мм	63 (52-89)	54 (39-71)	36 (28-53)	25 (18-37)	15 (10-27)
Глобальная оценка родителями состояния здоровья ребенка по ВАШ, мм	69 (58-94)	59 (43-78)	40 (24-51)	28 (15-38)	17 (13-22)
Утренняя скованность, минуты	165(140-245)	90 (60-140)	60 (30-100)	30 (15-60)	10 (0-15)
Число воспаленных суставов	5 (4-7)	4 (3-7)	2 (1-5)	1 (0-3)	0
Число болезненных суставов	3 (2-5)	2 (1-4)	1 (0-3)	0	0
Индекс СНАQ, баллы	1,6 (1,2-2,8)	1,2 (1,0-1,9)	1,06 (0,9-1,3)	0,75 (0,5-1,0)	0
СОЭ, мм/ч	28 (18-54)	24 (16-48)	18 (12-30)	11 (7-18)	8 (3-12)
СРБ, мг/л	(47 (19-98)	23 (10-47)	14 (8-36)	10 (7-22)	3 (1-6)

Оценка эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов показала, что через 24 недели терапии 50% улучшение было зарегистрировано у 56,3% пациентов, через 48 недель – у 68,7% пациентов, 70% улучшение – у 31,3% и 43,7% пациентов соответственно. Результаты представлены на рисунке 4.

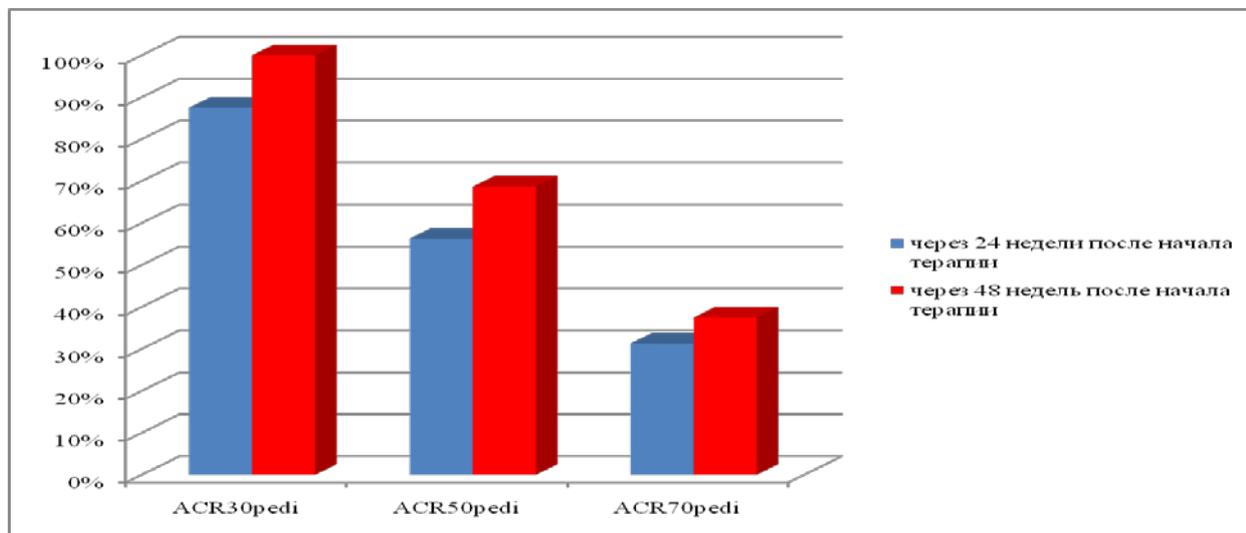


Рисунок 4 – Оценка эффективности лечения по ACRpedi

Развитие клинического эффекта на фоне терапии адалимумабом отмечалась у большинства больных ЮРА в течение первых 12 недель (как правило 4-8 недель) от начала терапии, при этом адалимумаб обеспечивал стойкое снижение индивидуальных и интегральных показателей активности ЮРА. Использование терапии адалимумабом позволило отменить всем детям глюкокортикостероиды, после чего возобновился их рост, улучшились показатели фосфорно-кальциевого обмена. В целом, исследование показало, что Адалимумаб быстро и эффективно снижает воспалительную активность ЮРА, повышает функциональную активность пациентов, обладает хорошей переносимостью. В нашем исследовании имел место только 1 случай отмены терапии из-за нежелательных явлений (затяжные инфекции). Эффективность адалимумаба связана с длительностью его применения, поскольку с увеличением длительности лечения увеличивалось количество пациентов с хорошим ответом на терапию. Результаты исследования показали, что данное лекарственное средство существенно расширяет возможности лечения детей с тяжелым течением ЮРА, что проявилось в быстрой и выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, число воспаленных и болезненных суставов) у большинства пациентов.

Проведенные исследования показали, что адалимумаб является высокоэффективным биологическим препаратом для лечения ювенильного ревматоидного артрита, резистентного с стандартной противоревматической терапии, а так же при непереносимости базисных препаратов. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, практически полное восстановление функции суставов у подавляющего большинства пациентов свиде-

тельствуют о целесообразности назначения данного лекарственного средства детям на ранних стадиях ЮРА в случае неэффективности метотрексата.

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 акти-

вации 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 мышиноного 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 полиартрикулярного ЮИА в виде монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными лекарственными средствами (БПВЛС) в случае предшествующей неэффективности метотрексата. В США препарат также одобрен для применения в случае предшествующей неэффективности другого БПВЛС. 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 БПВЛС, 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 БТЛС необходимо провести клинико-лабораторное обследование пациента, включающее клинический анализ крови (определение содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ), биохимический анализ крови (определение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови), определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, РФ, СРБ, полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, включающее постановку реакции Манту с 2 туберкулиновыми единицами, проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Значительные трудности для педиатрической практики в ситуациях, требующих назначения БТЛС, 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 БТЛС, 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 БТЛС 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 БТЛС.

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 колониестимули-

рующего фактора в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки до нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.

Пациентам, получающим БТЛС, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 месяцев. При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена БТЛС 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, катаболизованный воспалением, ингибируют ферменты дегградации в хрящевой матрикс – 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, лейко-

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

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

Всем пациентам проводят ЭКГ 1 раз в 3 месяца.

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

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

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

Всем детям с 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 предусматри-

вает 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.

ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

К актуальным и сложным проблемам медицины по-прежнему относятся системные поражения соединительной ткани, среди которых второе место по частоте и распространенности занимает системная склеродермия, в настоящее время по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), относящаяся к системному склерозу (СС).

Склеродермия – системное прогрессирующее поражение соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующего эндартериолита с распространенными вазоспастическими изменениями, развивающимися преимущественно в коже и подкожной клетчатке.

Согласно современным представлениям, термин «склеродермия» объединяет группу заболеваний (склеродермическая группа болезней), наиболее известными представителями которой являются ограниченная склеродермия (ОС) и системный склероз. Оба заболевания при их дебюте в детском возрасте могут рассматриваться как ювенильная склеродермия (ЮС).

СС сопровождается висцеритами, а ОС обычно характеризуется фиброзом кожи, подкожной клетчатки и мышц, в связи с чем по МКБ-10, их относят к разным рубрикам: СС – к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс, раздел «Системные поражения соединительной ткани»), а ОС – к болезням кожи и подкожной клетчатки (XII класс, раздел «Другие локализованные изменения соединительной ткани»).

Считается, что ОС не сопровождается развитием висцеральной патологии, хотя ее распространенные и генерализованные формы имеют много обще-

го с СС и в литературе часто трактуются как прогрессирующий системный склероз. На протяжении многих десятилетий ОС изучалась в основном с дерматологических позиций и только в последние годы стала привлекать внимание терапевтов и педиатров, так как имеет признаки вероятного системного процесса. Ряд проведенных исследований свидетельствует о том, что для большинства пациентов с ОС характерны различные висцеральные нарушения, длительное время не распознающиеся клинически, однако, в их происхождении не исключается влияние перенесенных и сопутствующих заболеваний. У большинства больных провести качественное различие указанных изменений не представляется возможным и объясняется наличием "плавных переходов" от одной формы к другой, что является отражением мозаичности включения различных механизмов развития и прогрессирования болезни. Вместе с тем организационная принадлежность ОС по МКБ-10 к болезням кожи и подкожной клетчатки приводит к тому, что пациенты с ювенильной ОС длительное время находятся под наблюдением у дерматологов, выпадая из поля зрения интернистов и ревматологов. Это приводит к поздней диагностике системных форм заболевания, неадекватному лечению, терминологическим расхождениям в описании болезни и формулировке диагноза.

Несмотря на значительный прогресс в изучении склеродермии, ее диагностика, особенно ранняя, до настоящего времени для врачей представляет значительные трудности. Сложной и неразрешенной в полной мере остается также проблема лечения склеродермии, которая еще в большей степени усугубляется несвоевременной постановкой правильного диагноза. В этой связи возрастает роль ранней и дифференциальной диагностики, из-за отсутствия специфических лабораторных тестов, базирующейся на знании клинических проявлений склеродермии и других, сходных с ней ревматических заболеваний. Данные последних лет свидетельствуют о том, что у детей и подростков склеродермия стала встречаться значительно чаще. Одной из причин этого явления может быть изменение реактивности растущего организма с признаками повышенной чувствительности к разнообразным внешним и внутренним раздражителям на фоне возрастающих контактов с многочисленными бытовыми аллергенами, широким применением антибиотиков и других лекарственных средств, массовой иммунизацией населения. В связи с этим значительно расширился круг исследований по данной проблеме, выявлены особенности проявлений склеродермии в детском возрасте, называемой ювенильной склеродермией. Отличительной чертой ЮС является преимущественное формирование ограниченных форм заболевания, что может рассматриваться как отражение влияния возрастной реактивности на клинические проявления болезни. Установлено, что и ограниченная, и системная формы склеродермии у детей характеризуются значительным полиморфизмом клинических проявлений и вариабельностью характера течения.

Поражение микрососудов и нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в патогенезе склеродермии, определяя тяжесть состояния пациентов и прогноз заболевания в целом. Однако, факторы, непосредственно инициирующие поражение сосудов при склеродермии, не выявлены. Несмотря на до-

стигнутые за последние годы успехи в изучении иммунных, микроциркуляторных расстройств, молекулярных основ фиброобразования, многие вопросы биохимических механизмов патологических нарушений при ЮС остаются неизученными.

Полиорганность и вариабельность клинических проявлений, многочисленность этиологических и патогенетических компонентов с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов выдвигает на первый план изучение органной патологии у детей на ранних этапах развития ЮС (СС и ОС). Приобретая хроническое, прогрессирующее течение, болезнь проявляет свои клинические признаки на протяжении многих лет. ЮС у детей и, особенно у подростков – это не только физические страдания, но и психологический дискомфорт, практически – тяжелый хронический стресс, так как в результате патологического процесса развиваются устойчивые дефекты кожных покровов. Особенно актуальными психологические проблемы становятся в подростковом и юношеском возрасте. Подростковый возраст – это время физического, психического и социального развития, отличительной особенностью которого является выраженная перестройка эндокринной системы: усиливается гормональная функция гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы. Психо-эмоциональный дискомфорт и затянувшийся стресс, вызванные хроническим течением склеродермии, в конечном итоге приводит к развитию функциональных расстройств со стороны центральной нервной системы и эндокринной системы.

Так как между формами и клиническими вариантами течения ЮС, ее распространенностью, топической локализацией склеродермического процесса имеются существенные различия, можно предположить, что нарушения, лежащие в основе развития заболевания, также гетерогенны. Несмотря на наличие работ, посвященных склеродермии детского возраста, не все аспекты этой сложной и многогранной проблемы изучены. Современные проблемы ювенильной склеродермии заключаются в поздней диагностике и неадекватной терапии, отсутствии лабораторных маркеров, достоверно свидетельствующих о степени активности патологического процесса, отсутствии общепринятых рекомендаций по длительности базисной терапии, а также принципам реабилитационного и санаторно-курортного лечения.

Современные представления о причинах и механизмах развития ювенильной склеродермии у детей

Заболевание, характеризующееся «отвердением кожи», было известно в глубокой древности – оно упоминается в трудах Гиппократов, Галена, Аэтиуса и Плиния. В XVII веке появилось сообщение о болезни, при которой имеются очаги деревянистой плотности (Zacutus Lusitanus, 1643 г.). Carlo Curzio в 1753 г. описывает типичные клинические признаки склеродермии. Alibert в 1817 г. предложил для этого заболевания термин «*carcinus eburneus*» (*carcinus* – рак, *ebur* – слоновая кость). В 1845 г. Thirial впервые применил термин «склерема взрослых» (*sclereme les adultes*), а через 2 года Gintrac (1847 г.) опубликовал работу «*Note sur la sclerodermie*». Заболевание описывали под разными названиями

ми Forget (sclerostenosis cutanea), Fuchs (cutis tensa chronica), Rasmussen (elephantiasis sclerosa), Wernicke (sclerema cutis cicatrice), Wilson (sclerosis telae cellulosaе et adiposae), Hallopeau (trophoneurosis disseminata), Besnier (dermatosclerosis). Термин «склеродермия» (Gintrac) был принят большинством авторов и широко используется в настоящее время. Raynaud (1862 г.) изучал «отвердение кожи конечностей», которое сопровождалось феноменом, названным позднее его именем. За ним последовал период, который расценивают как "дерматологический", и только в 40-х годах XX века, когда в связи с концепцией "коллагеновых болезней" американского патолога Пауля Клемперера с сотрудниками (Klemperer, Pollack, Baehr) началось интенсивное изучение висцеральной патологии при склеродермии, описаны её системный характер и «склеродермическая группа заболеваний» (СГЗ).

Эпидемиология склеродермии мало изучена. Среди взрослых распространенность склеродермии различается даже по отдельным географическим зонам и этническим группам. Первичная заболеваемость широко варьирует и составляет от 0,6 до 19,0 на 1 миллион населения в год. Распространенность в различных странах составляет 240-290 случаев на 1 миллион населения. У женщин и девочек склеродермия возникает в 3-7 раз чаще, чем у лиц мужского пола. По некоторым данным в возрасте 15-44 лет (наиболее репродуктивный период) соотношение М : Ж соответствует 1:15, а соотношения 1:2-3 характерны в возрастной группе младше 14 лет и у пациентов старше 45 лет. Это свидетельствует об активном участии гормональных факторов в развитии склеродермии.

В возрасте до 20 лет СС дебютирует не более чем у 10% пациентов. Доля детей в возрасте до 16 лет среди пациентов с СС составляет менее 3%, а детей в возрасте до 10 лет – менее 2%. Первичная заболеваемость ЮСС составляет 0,05 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость ОС у взрослых составляет 2,7 случаев на 100 000 населения, у детей – 1 случай на 100 000 населения. Различные формы ювенильной склеродермии составляют 0,3% в общей структуре дерматологической заболеваемости. Известно, что число ограниченных форм ЮС превышает системную ЮС как минимум в 5 раз. Среди детей со склеродермией 18% составляют дети с системной формой заболевания, 74% – с ограниченной и 8% с перекрестными синдромами. Распространенность ЮС в Республике Беларусь составляет примерно 3,35 на 100 000 детей. Ювенильная склеродермия у детей чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза СС и ОС, пока остается много спорных и нерешенных вопросов при развитии патологического процесса в целом и конкретных нозологических форм ЮС.

Определенное значение в развитии склеродермии имеет генетическая предрасположенность, о чем свидетельствуют наличие семейных случаев и значительная частота хромосомных аномалий у больных. Носительство некоторых HLA-антигенов (A9, B8, Bw35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52) ассоциировано не с заболеванием в целом, а с синтезом определенных антител. Доказано участие многих иммунокомпетентных клеток в локальном и общем патогенезе заболевания, установлена их взаимосвязь с фибробластами. У пациентов с СС

выявлено наличие различных иммунных и аутоиммунных реакций, в том числе обнаружение специфических антинуклеарных аутоантител. В частности – антицентромерных антител и антитопоизомераза-1 антител, анти-Scl-70 и -86, РНК-антител, а также антинейтрофильных цитоплазматических, антиэндотелиальных, антинуклеолярных аутоантител к различным компонентам соединительной ткани.

В последнее время различные формы ОС связывают с боррелиозной инфекцией, что подтверждается обнаружением в биоптатах кожи спирохеты *Borrelia Burgdorferi afzelii* и *garinii* и наличием специфических антител к боррелиям в крови больных. Ряд публикаций свидетельствует об участии в развитии распространенных и системных форм склеродермии вирусов герпетической группы и ретровирусов. Есть предположение, что эти вирусы за счет молекулярной мимикрии играют роль в провокации болезни. Согласно вирусно-генетической гипотезе, трансплацентарная передача латентных «семейных» вирусов от матери детям в семьях часто имитирует наследственную природу заболевания. Медленная вирусная инфекция вызывает лишь минимальные морфологические изменения по типу дистрофических ангиопатий или скрытых сосудистых дисплазий, проявляющихся малыми аномалиями развития.

Наряду с ранее обсуждавшейся ролью инфекции, в последнее время особое внимание привлекает триггерное действие ряда химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных) и некоторых лекарственных средств, способствующих развитию индуцированных форм склеродермии. В последние годы описан ряд индуцированных склеродермоподобных синдромов, развивающихся, например, после употребления в пищу некачественного оливкового масла и пищевых добавок с L-триптофаном, а также при приеме препаратов, влияющих на обмен серотонина и эндогенное повышение его уровня, особенно у пациентов на фоне повышенного содержания ростовых факторов и тиреотропина, при длительном контакте с кремниевой пылью, силиконом и поливинилхлоридом.

Таким образом, генетическая предрасположенность и внутриутробные инфекции обеспечивают особый преморбидный фон, а неблагоприятные факторы внешней среды выступают в роли факторов, провоцирующих начало болезни или её обострение.

Установлено, что в основе характерного для склеродермического процесса склерозирования ткани, степень которого варьирует в широких пределах – от слабо выраженного до генерализованного фиброза, лежат гиперфункция фибробластов с усилением биосинтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, повышенное фибрилло- и фиброобразование, изменения соединительнотканного матрикса.

Выявлены антигенные свойства коллагеновых белков и гликозаминогликанов при системном склерозе, что проявляется наличием антител и клеточных иммунных реакций на коллаген и другие компоненты соединительной ткани. Выявлена связь антител со специфическими детерминантами коллагена I типа (интерстициального) и IV типа (коллаген базальных мембран), клеточные реакции к ламинину (преимущественно гликопротеидный компонент базальных

мембран), позволяющие предполагать участие иммунных факторов в генезе сосудистых и висцеральных проявлений склеродермии. С иммунными реакциями на коллаген I, II и III типа, IgG, нативную ДНК, РНК и кардиолипид связаны начальные проявления склеродермии, такие как поражение кожи, суставов, синдром Рейно и вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов – легких, сердца, почек.

Не менее значимым звеном патогенеза склеродермии считают морфофункциональное поражение микроциркуляторного русла с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенки и сужением просвета сосудов, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети. Полиморфизм клинических проявлений склеродермии во многом связан именно с распространенными изменениями сосудов микроциркуляторного русла. Именно сосудистая патология определяет прогноз заболевания. Структурные изменения капилляров выявляют при широкопольной капилляроскопии на самых ранних стадиях болезни. Выявлена корреляция между морфологическими и функциональными изменениями системы микроциркуляции. Как возможные механизмы развития склеродермии обсуждаются также – патология рецепции вазоактивных субстанций на уровне клеточных мембран, дисбаланс между синтезом простагландина и тромбоксана А₂, дефект гистаминергической вазодилатационной системы, избыточная продукция или недостаточная инактивация гуморальных факторов, катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов и др.

Агрегация клеточных элементов крови наряду с увеличением вязкости плазмы существенно изменяет кровоток в микроциркуляторном русле. У больных с СС установлены повышение содержания растворимых комплексов фибрин-мономера в сочетании с гипофункцией тромбоцитов и повышением уровня фактора 4 тромбоцитов, усиление агрегационных свойств тромбоцитов, увеличение вязкости крови, повышение концентрации фибриногена, увеличение тромбопластиновой активности крови.

Повреждение эндотелия сопровождается выделением антигена VIII фактора Виллебранда, который воздействует на тромбоциты, участвует в коагуляционном каскаде и рассматривается рядом авторов в качестве маркера сосудистого поражения. Поражение сосудистой стенки приводит к нарушению процессов вазоконстрикции и вазодилатации, однако, факторы, непосредственно отвечающие за поражение сосудов при склеродермии, окончательно не установлены. Наиболее вероятным считается участие иммунных и неиммунных механизмов. Среди неиммунных – главными медиаторами являются свободные кислородные радикалы. Поскольку эндотелиальные клетки вырабатывают мало каталазы, обладающей антирадикальными свойствами, они особенно чувствительны к повреждению. Ряд исследований подтверждает повышенную свободнорадикальную активность при СС.

Выдвинута гипотеза, согласно которой ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), как и антиген фактора Виллебранда, является маркером поражения эндотелия при склеродермии. Показано, что низкая концентрация АПФ приводит к повышению уровня брадикинина, который в свою очередь влияет

на пролиферацию лимфоцитов, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, высвобождение в кровь цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли).

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) играет значительную роль в регуляции иммунного ответа и активации сосудистого эндотелия, участвует в регуляции метаболизма соединительной ткани путем модуляции функции фибробластов. У больных СС наблюдается системное и локальное повышение содержания ФНО- α , что способствует активному течению болезни и прогрессирующему поражению тканей.

Таким образом, в сложной цепочке причинно-следственных отношений, лежащих в основе развития склеродермии, каждое из рассматриваемых звеньев этой цепи связано между собой и является либо причиной, вызывающей развитие заболевания, либо условием, способствующим реализации причинно-значимых факторов, что в итоге приводит к манифестации болезни.

Наличие множества теорий патогенеза склеродермии подчеркивает сложность, взаимосвязанность и многообразие всех его звеньев. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблемы ЮС и поиск методов и средств профилактики и лечения.

Иммунологические и метаболические аспекты ювенильной склеродермии

Основное значение в патогенезе склеродермии играют иммунологические, эндокринные и обменные нарушения. Однако эти изменения у разных больных выражены в различной степени. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических, эндокринных и обменных нарушений в значительной степени зависят от формы и характера течения заболевания.

Под влиянием длительного воздействия эндогенных и экзогенных факторов изменяется направленность иммунных реакций, что характеризуется дисфункцией гуморального и клеточного звеньев иммунитета, снижением активности хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, признаками вторичной иммунной недостаточности. Вероятно, патогенные факторы являются провоцирующими или пусковыми и способны вызывать изменения антигенных свойств собственных тканей, стимулировать синтез аутоантител, которые впоследствии повреждают сосудистую стенку. Так же, как практически при всех аутоиммунных заболеваниях, антигены, ответственные за инициацию аутоиммунного ответа при склеродермии пока остаются до конца не уточненными.

Многие авторы указывают на снижение абсолютного и относительного количества Т-л в периферической крови, что связано с повышенным притоком их в пораженные склеродермическим процессом участки кожи.

Изменения субпопуляций Т-лимфоцитов у детей и подростков с ювенильной склеродермией достаточно вариабельны. Установлен дисбаланс CD4⁺ (хелперно-индукторная субпопуляция Т-лимфоцитов) и CD8⁺ (супрессорно-

цитотоксическая субпопуляция Т-лимфоцитов) за счет снижения в основном CD8+, что приводит к увеличению соотношения CD4+/CD8+. Установлено, что активность различных субпопуляций хелперных лимфоцитов существенно изменяется при склеродермии, хотя окончательно не установлено, является это причиной или следствием иммунопатологического процесса при данной патологии. Установлено, что при недостаточной активности Т-цитотоксических клеток при ЮС, значительно прогрессирует аутоиммунное воспаление. Как показали многочисленные клинико-иммунологические исследования, содержание в крови антигенсвязывающих лимфоцитов, реагирующих с тканевыми антигенами, находится в обратной зависимости с количеством Т-супрессоров: чем меньше Т-супрессоров - тем выше интенсивность аутоиммунного процесса.

Повышение содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, растворимых рецепторов ИЛ-2 у больных ОС свидетельствует об активации клеточного иммунитета. Установлено, что медиаторы, такие как TGF-R (трансформирующий фактор роста R), PDGF (фактор роста произвольных тромбоцитов), CTGF (фактор роста соединительной ткани), TNF- α (фактор некроза опухоли α), интерлейкин-1 – являются потенциальными участниками патогенеза склеродермии и при высвобождении в ткани изменяют функцию фибробластов.

Для пациентов с СС характерно нарушение функции фагоцитоза, тенденция к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов и снижение уровня компонента в сыворотке крови.

Наряду с измененными показателями клеточного иммунитета у больных склеродермией отмечена дисфункция гуморального звена иммунитета. Установлено повышение количества В-лимфоцитов в периферической крови, гиперпродукция иммуноглобулинов и повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

По результатам наших исследований у детей как с системным склерозом, так и с ограниченной склеродермией выявлены (в сравнении со здоровыми) увеличение относительного количества Т- и В-лимфоцитов, перераспределение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения количества CD8+-клеток на фоне нормального или повышенного количества CD4+-клеток, повышение индекса иммуносупрессии, гиперпродукция IgG и IgM. Наличие аналогичных сдвигов в иммунном статусе детей и подростков с системным склерозом и ограниченной склеродермией позволяет предполагать некоторую патогенетическую общность иммуновоспалительного процесса при этих заболеваниях.

Выделены различные виды лимфокинов, стимулирующих пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и гликозаминогликанов. Обсуждается роль рецепторных лигандных систем, в частности трансформирующего фактора роста В, и других факторов, обладающих полипотентными свойствами. Представляют интерес обнаруженные на лимфоцитах больных СС антитела к ядерным антигенам эндотелия, что может явиться следствием имеющегося поражения микроциркуляторного русла. Обсуждается интегральная роль моноклеаров дермы в патогенезе заболевания, кумуляцию которых в инфильтрате можно представить как ответ на тканевое повреждение, обуславливающее взаимодей-

ствие иммунных клеток с фибробластами. На поверхности периферических клеток – мононуклеарах обнаружено увеличение протоонкогенной экспрессии.

Таким образом, у пациентов, страдающих склеродермией, отмечаются существенные нарушения со стороны иммунных показателей. Однако эти изменения у разных больных выражены по-разному. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических сдвигов в значительной степени зависят от продолжительности течения заболевания в целом, а также от степени поражения сосудов индивидуально.

Известно, что гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, системных заболеваний соединительной ткани. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях.

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями: развитием отека, покраснением, появлением болевого синдрома и нарушением функции. Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкин-1, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-6, хемокины и некоторые другие цитокины.

Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогенна. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани.

Хотя почти все цитокины участвуют в воспалительном процессе при системных аутоиммунных заболеваниях, некоторые из них, такие, как: интерлейкин-1b, ФНО- α , интерлейкин-6, и ИФН- γ - играют наиболее важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). Содержание этих цитокинов при ЮС изучено недостаточно. В литературе существуют различные мнения о преобладании того или иного типа цитокинов -

продуктов Т-хелперов 1 или 2-го типов (Th1 и Th2) при системных аутоиммунных заболеваниях. Отчасти это многообразие мнений и данных обусловлено тем, что разные исследователи изучали пациентов на различных этапах развития заболевания. Кроме того, большая часть исследований посвящена изучению выработки цитокинов непосредственно в месте поражения. Изучение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови позволяет судить о совокупной активности лимфоидных клеток-продуцентов и моноцитов/макрофагов, а также клеток эндотелия и ряда других, чьи функции активизируются при аутоиммунном процессе. В свете вышесказанного определение уровня ФНО- α в крови у пациентов с ЮС важно как в плане углубленного изучения патогенеза этого заболевания, так и для определения степени активности аутоиммунного процесса, а, значит, и эффективности проводимого лечения.

Поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции играют исключительно важнейшую роль в патогенезе склеродермии. Сосуды являются ареной развития патологического процесса с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, адгезией и агрегацией форменных элементов крови, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети. Однако генез склеродермической васкулопатии, механизмы повреждения сосудов микроциркуляторного русла изучены недостаточно и являются в настоящее время областью активных исследований. В последние годы появились убедительные данные о том, что практически все ревматические заболевания являются факторами риска развития быстро прогрессирующего атеросклероза, особенно у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды. Особое внимание уделяется изучению "иммуновоспалительного" компонента патогенеза атеросклероза. Атерогенный профиль липидных сдвигов, лежащий в основе развития и прогрессирования сосудистых нарушений, характерен для больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, причем независимо от возраста пациентов. Установлены повышенные уровни триглицеридов, свободного холестерина, общих липидов и общих фосфолипидов, дислипидотеинемия у взрослых пациентов с СС и с СКВ. У детей со склеродермией подобные исследования не проводились. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза склеродермии у взрослых, многие вопросы биохимических механизмов патологических нарушений остаются неизученными.

Таблица 13 – Классификация системного склероза (Н.Г. Гусева 1993, 1997)

Клинические формы
Диффузная Лимитированная <i>Overlap-синдром: СС-ЮРА, СС-ПМ/ДМ и др.</i> Ювенильная Висцеральная
Течение
Острое, быстро прогрессирующее Подострое, умеренно прогрессирующее Хроническое, медленно прогрессирующее
Стадии
I - начальная II-генерализованная III - поздняя (терминальная)

Таблица 14 – Диагностические признаки системного склероза

<i>Основные</i>	<i>Дополнительные</i>
Склеродермическое поражение кожи	Гиперпигментация кожи
Синдром Рейно, дигитальные язвочки или рубчики	Телеангиэктазии
Суставно-мышечный синдром (с контрактурами)	Трофические нарушения
Остеолиз	Артралгии
Кальциноз	Миалгии
Базальный пневмофиброз	Полимиозит
Крупноочаговый кардиосклероз	Полисерозит (чаще адгезивный)
Склеродермическое поражение пищеварительного тракта	Хроническая нефропатия
Острая склеродермическая нефропатия	Тригеминит, полиневрит
Наличие специфичных антинуклеарных (антипоизомеразных анти-Scl-70 и антицентромерных) антител	Потеря массы тела (> 10 кг)
Капилляроскопические признаки СС по данным широкой капилляроскопии	Увеличение СОЭ (> 20 мм/ч)
	Гипергаммаглобулинемия (> 23%)
	Ревматоидный фактор (+)
	Антитела к ДНК или АНФ

Наличие любых трех основных признаков или сочетание одного из основных (если таковыми являются склеродермическое поражение кожи, остеолиз ногтевых фаланг или характерные изменения пищеварительного тракта) с тремя и более дополнительными признаками считается достаточным для установления высоко достоверного диагноза системного склероза.

Таблица 15 – Классификация ограниченной склеродермии (С.И. Довжанский, 1979)

Бляшечная форма с вариантами (разновидностями)
индуративно-атрофическая (Вильсона) поверхностная "сиреневая" (Гужеро) или <i>морфеа</i> (morphea) келлоидоподобная узловатая, глубокая буллезная, эрозивно-язвенная генерализованная
Линейная форма (полосовидная)
саблевидная лентовидная зостериформная кольцевидная
Склероатрофический лишай (САЛ) Цумбуша (болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия)
Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

Классификация ювенильной системной склеродермии не разработана, поэтому используют классификацию, разработанную для взрослых пациентов.

Выделяют следующие клинические формы ювенильной системной склеродермии:

Пресклеродермия. Может быть диагностирована у ребёнка с синдромом Рейно при наличии специфических антител – Scl-70, антител к центромере (в

последующем в большинстве случаев развивается ювенильная системная склеродермия).

Системная склеродермия с диффузным поражением кожи (диффузная форма) – быстро прогрессирующее распространённое поражение кожи проксимальных и дистальных отделов конечностей, лица, туловища и раннее поражение (в течение первого года) внутренних органов, выявление антител к топоизомеразе I (Scl-70).

Системная склеродермия с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма) – длительный изолированный синдром Рейно, который предшествует ограниченному поражению кожи дистальных отделов предплечий и кистей, голеней и стоп, поздние висцеральные изменения, выявление антител к центромере. Особенность ювенильной системной склеродермии – атипичный кожный синдром в виде очагового или линейного (по гемитипу) поражения кожи, который не является классическим акросклеротическим вариантом.

Склеродермия без склеродермы – висцеральные формы, при которых в клинической картине преобладает поражение внутренних органов и синдром Рейно, а изменения кожи минимальны или отсутствуют.

Перекрёстные формы – сочетание признаков системной склеродермии и других системных заболеваний соединительной ткани или ювенильного ревматоидного артрита.

Итак, ювенильная системная склеродермия представляет собой хроническое заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани, развивающееся в возрасте до 16 лет и характеризующееся прогрессирующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно. Ювенильная склеродермия с дебютом заболевания до 16 лет при несомненной схожести с клинической картиной системного склероза у взрослых отличается рядом признаков:

- кожный синдром нередко представлен атипичными вариантами – преимущественно очаговое или линейное поражение кожи, гемиформы;
- наличие единичных случаев диффузной индурации кожи;
- более частое развитие гипер- и депигментации;
- стертый синдром Рейно, встречается реже;
- специфические для СС иммунологические маркёры (антитопоизомеразные Scl-70 и антицентромерные антитела) выявляются реже;
- суставной синдром характеризуется развитием контрактур, в том числе крупных суставов, и аномалиями развития конечностей (особенно при гемиформах);
- остеолит выявляется в 2 раза реже;
- относительно скудная висцеральная патология с преобладанием функциональных нарушений;
- преимущественно хроническое течение с прогностически благоприятным течением;

- возможность развития оверлар-синдрома у заболевших в подростковом возрасте по типу СС-ювенильный ревматоидный артрит, СС-полимиозит.

Выделяют 3 варианта течения ювенильной системной склеродермии (острое, подострое и хроническое) и 3 степени активности заболевания: I – минимальная, II – умеренная и III – максимальная. В большинстве случаев ювенильной склеродермии заболевание имеет хронический характер течения. Определение степени активности системной склеродермии носит условный характер и основано на клинических данных – выраженности клинических симптомов, распространённости поражения и скорости прогрессирования заболевания.

В дебюте ювенильной системной склеродермии у детей можно продолжительно наблюдать изолированный синдром Рейно. Отмечают потерю массы тела, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке.

Кожный синдром наблюдают практически у всех детей. Он играет ведущую роль в точной диагностике. Известно, что в детском возрасте чаще встречается очаговая форма поражения кожи – изолированная или с признаками системности, а типичная системная склеродермия – лимитированная или диффузная – реже.

В зависимости от распространённости и характера поражения выделяют несколько вариантов кожного синдрома при системной склеродермии у детей.

Системная склеродермия с диффузным поражением кожи – быстрое тотальное индуративное поражение кожного покрова. При поражении кожи туловища у детей может появиться ощущение «корсета» или «панциря», в некоторых случаях ограничивающее экскурсию грудной клетки.

При *акросклеротическом варианте* системной склеродермии в первую очередь поражаются дистальные отделы конечностей (кисти рук, реже стопы). Пальцы вследствие отёка и индурации становятся плотными и их трудно сжать в кулак (склеродактилия), формируются контрактуры, кисти приобретают вид «когтистой лапы». Характерен синдром Рейно с нарушением трофики конечных фаланг пальцев рук и ног, развитием дигитальных рубчиков и пренекрозов у 1/3 больных. Типичные склеродермические изменения кожи лица приводят к выпадению ресниц, бровей, возникают маскообразность лица, гипомимия; истончаются ушные раковины, нос («птичий нос»), губы, затруднено открывание рта.

Проксимальная форма системной склеродермии – поражение кожи туловища и проксимальных отделов конечностей выше пястных и плюсневых суставов.

Гемисклеродермия – поражение одной конечности и одностороннее поражение туловища и одноимённых конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица. Глубокие трофические нарушения в области поражения – нередко причина уменьшения объёма конечности и нарушения её роста, приводящие к инвалидизации ребёнка.

Атипичная форма системной склеродермии – стёртое или очаговое поражение кожи.

Акросклеротическому варианту системной склеродермии свойственно образование мелких кальцинатов в мягких тканях, особенно часто в периартикулярных областях (на пальцах, в области локтевых и коленных суставов и др.), подвергающихся травматизации. Подкожный кальциноз, или синдром Тибьерже-Вейссенбаха обнаруживается у 8% больных диффузной СС.

Кальциноз (С) в сочетании с синдромом Рейно (R), нарушением моторики пищевода (Е), склеродактилией (S) и телеангиэктазиями (Т) свойствен особой форме системной склеродермии – CREST-синдрому.

На базе ревматологического отделения УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска обследовано 65 пациентов в возрасте 6-17 лет, страдающих различными формами склеродермии (средний возраст $12,98 \pm 0,36$ лет). Все пациенты были разделены на две клинические группы: I – дети с СС (24 человека), II – дети с ОС (41 человек). В качестве статистического контроля дополнительно обследовано 30 практически здоровых детей в возрасте 6-17 лет (средний возраст $12,93 \pm 0,4$ лет). Большинству пациентов проведена инцизионная биопсия склеродермических очагов с последующей морфологической верификацией диагноза. Комплекс клинического обследования детей включал: подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр, общепринятые лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации узких специалистов. Для оценки функционального состояния органов пищеварительного тракта всем пациентам проводили фиброэзофагогастроуденоскопию (ФЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) и последующим морфологическим анализом биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, копрологическое исследование и анализ кала на дисбактериоз кишечника. Иммунологическое обследование включало определение относительного и абсолютного содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов, определение концентрации иммуноглобулинов классов G, A и M (IgG, IgA, IgM) с помощью классического метода радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (G. Mancini et al.). Функциональное состояние гипотизарно-тироидной системы оценивали по содержанию тиротропного гормона (ТТГ), общего тироксина (T_4), свободного тироксина (T_4 св.), общего трийодтиронина (T_3), свободного трийодтиронина (T_3 св.) и значениям соотношения T_3/T_4 . Для исследования показателей липидного спектра крови определяли содержание общих липидов (ОЛ), общего холестерина (ОХС), альфа-холестерина (α -ХС), триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ОХС - \alpha\text{-ХС})/\alpha\text{-ХС}$. С целью изучения психологического состояния пациентов использовалась шкала *Спилберге-ра*, адаптированная Ю.Л.Ханиным (1972), детско-подростковый вариант. Статистическую обработку данных, полученных в результате исследований, проводили с использованием программы Statsoft Statistica 6.0.

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства обследованных детей (62,5% больных с СС и 73,2% пациентов с ОС) заболевание развивалось в дошкольном (4-7 лет) и младшем школьном возрасте (8-11 лет).

Средний возраст начала заболевания у пациентов с СС составил $8,27 \pm 0,81$ лет, у пациентов с ОС – $8,23 \pm 0,57$ лет. Средняя длительность заболевания у детей с СС составила $4,95 \pm 0,81$ лет, с ОС $5,06 \pm 0,42$ лет.

По нашим наблюдениям, несмотря на системный характер заболевания в целом, у 46% детей с СС отмечалось очаговое поражение кожи; лимитированная форма заболевания (вовлечение в патологический процесс кожи только кистей и/или лица) имела у 42% детей с СС, а диффузная форма СС наблюдалась у 12% детей. В большинстве случаев ОС встречается бляшечная склеродермия, которая включает различные формы: овальные и полосовидные, очаговые и распространенные (от 6 и более отдельных бляшечных или полосовидных очагов, которые сливаются между собой и могут поражать значительную часть туловища и/или конечностей с различной степенью поражения подлежащих тканей). Несколько реже наблюдается линейная склеродермия, при которой очаги располагаются на конечностях по ходу сосудисто-нервного пучка, могут распространяться вглубь подкожной клетчатки, затрагивать фасции, мышцы и кости, оставляя после себя укорочение сухожилий, нарушение роста пораженной конечности. При локализации линейных очагов на волосистой части головы с постепенным распространением на кожу лба, спинку носа и подбородок говорят о саблевидной склеродермии. При локализации очага на конечности склеродермический процесс нередко носил бляшечно-полосовидный и распространенный характер с нарушением функции конечности.

При морфологическом исследовании кожных биоптатов у детей и подростков с СС и ОС отмечаются однотипные гистопатологические изменения: в *стадии плотного отёка* – атрофия эпидермиса и придатков кожи (волосных фолликулов, сальных и потовых желез), сглаженность сосочков и утолщение дермы с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, умеренные экссудативно-пролиферативные клеточные реакции; в *стадии индурации* (склероза) – нарастают дистрофические и атрофические изменения в эпидермисе, склероз сетчатого слоя дермы, редукция сосудистого русла со склерозом и облитерацией просвета сосудов; в *стадии атрофии* – полная атрофия эпидермиса, сосочкового слоя дермы, выраженный склероз.

В повседневной клинической практике большое значение придается определению кожного счета. Для оценки выраженности кожных изменений (индурации) широко используется модифицированный счет Rodnan G. P. Метод принят и распространен в мире для характеристики пациентов с СС в практических и научных исследованиях, используется для оценки динамики и течения заболевания, для изучения клинической эффективности лекарств.

При пальпации определяется толщина кожной складки в 17 анатомических областях тела; выявляемая степень индурации градуирована по 0-3 балльной шкале, где: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку), 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку), 3 – выраженное уплотнение кожи («доскообразная»).

Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный» счет. Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла

(максимальный балл во всех 17 областях). Схематично эти области включают правые и левые пальцы кистей, тыльная поверхность кистей, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы, лицо, передняя поверхность грудной клетки, живот. В настоящее время данная методика является самой простой с точки зрения исполнения и динамической оценки кожного синдрома у пациентов с СС.

Конституциональные симптомы, такие как субфебрильная лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса наблюдались по нашим данным в дебюте системного склероза у 16,7% больных. Задержка физического развития отмечена у 12,5% пациентов с СС. Лимфаденопатия была выражена незначительно – увеличенные лимфоузлы отдельных групп определялись у 16,7% пациентов с СС. Синдром Шегрена был обнаружен у 8,3% больных СС.

Известно, что синдром Рейно является одним из ранних признаков системного склероза. Синдром Рейно представляет собой феномен трёхфазного изменения цвета кожи пальцев рук, реже рук и ног (в отдельных случаях кончика носа, губ, кончика языка, ушных раковин), обусловленный симметричным пароксизмальным вазоспазмом. В первой фазе отмечается побледнение кожи, возникает чувство похолодания или онемения; во второй фазе развивается цианоз, а в третьей – покраснение пальцев с ощущением жара, «ползания мурашек», болезненности. При длительно сохраняющемся синдроме Рейно нарастает фиброз, отмечается уменьшение объёма концевых фаланг пальцев, возможно появление язв на их кончиках с последующим рубцеванием, а в отдельных случаях – развитие гангрены.

Среди наших пациентов с СС синдром Рейно отмечался у 58,3% детей. У пациентов с очаговым поражением кожи при СС наблюдалось преимущественно стертое течение синдрома Рейно: характерные приступы вазоспазма отсутствовали, но имелись повышенная зябкость кистей, чувствительность их к холоду, акроцианоз. При типичной лимитированной форме СС вазоспастические реакции были ярко выражены. Среди детей с ОС синдром Рейно выявлен у 7,3% пациентов. Телеангиэктазии отмечались у 25% детей с СС и у 9,7% пациентов с ОС.

Опорно-двигательный аппарат страдает у 50-70% больных ювенильной системной склеродермией, в большинстве случаев характерно симметричное полиартикулярное поражение. Дети жалуются на боли в суставах, ощущение «хруста», нарастающее ограничение движений в мелких суставах кистей (иногда стоп), а также лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставах. Нередко развиваются нарушения походки, трудности в самообслуживании, при письме. Первоначально отмечают умеренные экссудативные изменения суставов. Наиболее характерен псевдоартрит – изменение конфигурации суставов и формирование контрактур вследствие фиброзно-склеротического процесса в периартикулярных тканях. Вследствие трофических нарушений возможно развитие остеолита ногтевых фаланг пальцев с их укорочением и деформацией. Развивается склеродактилия – уплотнение кожи и подлежащих тканей пальцев, истончение и укорочение концевых фаланг рук, реже ног. Проявляется примерно у 37% пациентов с ювенильной системной склеродермией. В случае локализации склеродермического очага на лице и голове по типу «удар саблей» фор-

мируются выраженные костные деформации лицевого черепа с западением и истончением кости, гемиатрофия зубочелюстного аппарата с развитием грубых функциональных и косметических дефектов.

По нашим наблюдениям наиболее частым проявлением суставного синдрома были полиартралгии у 50% больных СС и у 19,5% детей с ОС. Артриты с умеренно выраженной воспалительной реакцией выявлены у 33,3% человек с СС. Поражение периартикулярных тканей с формированием контрактур отмечено у 16,7% пациентов с СС. Поражения костной ткани рентгенологически (дистальный остеопороз, сужение суставных щелей, сглаженность фаланг, деформации и подвывихи межфаланговых суставов) диагностированы в 20,8% случаев СС. Характерные для системного склероза поражения костного аппарата в виде остеолита не отмечены ни в одном наблюдении, а отложения кальция в мягких тканях (кальциноз) выявлены у 8,3% детей с СС.

В начальном периоде отмечают умеренные миалгии в среднем у 30% больных. В некоторых случаях развивается полимиозит (преимущественно проксимальных мышц) с умеренным снижением мышечной силы, болезненностью при пальпации, повышением КФК, изменениями на электромиографии. Иногда развивается атрофия мышц. При морфологическом исследовании биоптатов мышц выявляются дистрофия и склероз мышечных волокон, истончение рабдомиоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация в стенках сосудов.

По данным наших исследований поражение мышц по типу полимиозита отмечено у 33,3% детей с системным склерозом. При патоморфологическом исследовании биоптатов мышц выявлены дистрофия и склероз мышечных волокон, истончение рабдомиоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация в стенках сосудов. У 41,7% человек с СС отмечены миалгии.

У большинства детей склеродермический процесс сопровождается патологией различных органов и систем организма, при этом клиническая картина висцеритов, как правило, слабо выражена или отсутствует, а диагностируются эти нарушения при инструментальном обследовании.

Основа лёгочной патологии – интерстициальное поражение лёгких (диффузный альвеолярный, интерстициальный и перибронхиальный фиброз), развивается у 28-40% больных ювенильной системной склеродермией. Утолщение стенок альвеол, снижение их эластичности, разрыв альвеолярных перегородок приводит к образованию кистоподобных полостей и очагов буллёзной эмфиземы. Фиброз сначала развивается в базальных отделах, затем становится диффузным, формируется «сотовое лёгкое». Особенность пневмофиброза – поражение сосудов с развитием лёгочной гипертензии (вторичная лёгочная гипертензия), однако формирование лёгочной гипертензии возможно и при отсутствии пневмосклероза (первичная лёгочная гипертензия). У детей лёгочную гипертензию встречают редко, лишь у 7% больных, и считают неблагоприятным прогностическим признаком.

Сухой кашель, одышка при физической нагрузке свидетельствуют о поражении лёгких. Клинические проявления лёгочного процесса у детей часто отсутствуют, изменения обнаруживают лишь при инструментальном обследовании. По нашим данным, при рентгенологическом исследовании бронхолегоч-

ной системы у 60% детей с ОС и у 70% детей с СС выявлены следующие изменения: симметричное усиление и деформация легочного рисунка с мелкоячеистым строением в базальных отделах, двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких, иногда общий «мутный» фон, множественные поперечные сечения сосудов в прикорневых зонах, расцениваемые как легочной васкулит. Большое значение для оценки состояния лёгких имеет компьютерная томография с высоким разрешением, которая позволяет обнаружить начальные изменения в лёгких, симптом «матового стекла».

Функция внешнего дыхания нарушается раньше появления рентгенологических признаков. Снижаются жизненная ёмкость лёгких и диффузионная способность, в поздней стадии – нарушения по рестриктивному типу.

Поражение сердца встречается у детей не часто, на начальных стадиях заболевания у 8% больных, возрастая при увеличении длительности болезни. Изменения связаны с фиброзированием миокарда, эндокарда и перикарда.

Почки при системной склеродермии поражаются у детей редко. Хроническую склеродермическую нефропатию выявляют у 5% больных. Она характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Иногда отмечают нефритоподобные изменения, сопровождающиеся нарушением функций почек и повышением артериального давления.

Истинная «склеродермическая почка» (склеродермический почечный криз) встречается у менее 1% больных. Клинически проявляется быстрым нарастанием протеинурии, злокачественной артериальной гипертензии и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью как результат поражения интерлобулярных и малых кортикальных артериол с развитием ишемических некрозов.

В диагностическом и прогностическом отношении одним из наиболее важных является характер поражений органов пищеварения при системном склерозе. По результатам большинства исследований установлено, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта имеют место у 90% взрослых пациентов с СС. А у пациентов с ОС эта проблема практически не изучалась. Однако этот вопрос имеет важное значение как с позиций выяснения самой возможности вовлечения в склеродермический процесс желудочно-кишечного тракта при ОС, так и для изучения специфичности и дифференцирования выявленных изменений с признаками поражения органов пищеварения у больных СС.

По данным литературы, в 56-80 % случаев заболевания СС у детей имеет место поражение желудочно-кишечного тракта. Однако до настоящего времени не сложилось единого представления о сроках возникновения, частоте, характере и распространенности изменений, выявляемых в органах пищеварения, нет общей точки зрения и по поводу самой сущности патологического процесса в желудочно-кишечном тракте при склеродермии. Вместе с тем морфологическое и гистологическое изучение, проводившееся в основном при тяжелых формах прогрессирующего системного склероза на секционном материале, позволяет

считать, что в основе поражений желудочно-кишечного тракта лежат изменения, подобные тем, которые обнаруживаются и в других органах у больных СС.

В патологический процесс могут вовлекаться все отделы пищеварительного тракта, но чаще поражаются пищевод и тонкий кишечник в силу анатомических особенностей этих органов. Изменения затрагивают в основном мышечный слой, где фиброзно-измененная соединительная ткань разрастается между мышечными пучками с последующей дегенерацией и атрофией гладких мышц, иногда с полным замещением их фиброзной тканью.

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 40-80% детей с ювенильной склеродермией, проявляется затруднением проглатывания пищи, диспепсическими расстройствами, потерей массы тела.

Наиболее часто на ранних стадиях болезни в процесс вовлекается пищевод. Наблюдают нарушения прохождения пищи по пищеводу, что может сопровождаться болью, отрыжкой, необходимостью запивать еду большим количеством жидкости. При эзофагогастродуоденоскопии диагностируют гастроэзофагеальный рефлюкс и признаки эзофагита иногда с образованием эрозий и язв. При поражении желудка и кишечника нарушается переваривание и всасывание пищи. Больные отмечают боли в животе, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею или запоры.

Изменения в желудке при СС встречаются реже поражений пищевода. Они заключаются в развитии гладкомышечной атрофии или подслизистого фиброза, что проявляется нарушением опорожнения желудка, частой рвотой, ощущением полноты после приема пищи. Психо-эмоциональные расстройства также могут привести к появлению (усилению) интенсивности и большей частоты возникновения диспепсических расстройств у больных СС и ОС. Возможно, это объясняется определенной связью между изменениями психо-эмоционального состояния пациентов и реакцией их секреторного и моторного аппарата желудка на стрессовые воздействия.

По данным проведенного в рамках нашего исследования ФЭГДС у 91,7% пациентов с СС и у 63,4% детей и подростков с ОС наблюдались изменения слизистой верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) с признаками воспаления, при этом у большинства из них воспалительный процесс имел место на уровне нескольких отделов пищеварительного тракта – пищевод, желудок и/или двенадцатиперстная кишка (72,7% случаев с СС и 76,9% с ОС).

Гистоморфологическое исследование пораженных участков слизистой ВОПТ свидетельствовало о легкой степени выраженности и низкой степени активности воспалительного процесса, а также о невысокой степени обсеменения *Helicobacter pylori*, что свидетельствует о возможной связи воспалительного процесса в слизистой оболочке с основным заболеванием.

Нарушения моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта в виде недостаточности кардии выявлены у 19,5% детей и подростков с ОС и у 29,2% с СС, а дуодено-гастральный рефлюкс – у 7,3% и 20,8% соответственно.

Для детей и подростков, страдающих склеродермией, по данным копрологического исследования было характерно наличие значительного количества

растительной клетчатки в кале ($P < 0,05$), что является проявлением нарушения биоценоза кишечника. Изучение микробного пейзажа кишечника выявило нарушения биоценоза у большинства детей с СС (72%) и с ОС (51,4%). Дисбиотические отклонения характеризовались, в основном, нарушениями содержания облигатной микрофлоры, среди которой в большинстве случаев имело место снижение общего количества кишечной палочки и повышение содержания дрожжеподобных грибов и золотистого стафилококка.

У пациентов с СС нередко в патологический процесс вовлекается печень, что обусловлено разрастанием соединительной ткани в строме, сосудах и капсуле печени и развитием дистрофических процессов в паренхиме. При этом отмечаются гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия.

Состояние поджелудочной железы при склеродермии мало изучено у взрослых и практически не изучалось у детей и подростков. Следует отметить, что длительно существующий дуоденостаз, а нередко – длительная поддерживающая кортикостероидная терапия способствуют поражению поджелудочной железы у больных СС, что может развиваться также и самостоятельно в результате поражения сосудистой системы по типу облитерирующего эндартериолита и дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений, характерных для системного склероза.

У подавляющего числа детей и подростков с СС и ОС установлено достоверное ($P < 0,05$) повышение относительного и абсолютного количества общих Т-л, процентного содержания CD4+-клеток и снижение содержания CD8+-клеток, что обусловило значительное повышение индекса супрессии у этих пациентов, а также достоверное повышение относительного количества В-л и концентрации IgG и IgM в сыворотке крови при сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей ($P < 0,05$). Выявленные изменения в показателях иммунного статуса свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин развития склеродермии (как системной, так и ограниченной) являются нарушения иммунологических механизмов регуляции иммунного ответа, с вовлечением CD4+- и CD8+-клеток, активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgG и IgM.

В результате исследования функции щитовидной железы (ЩЖ) установлено достоверное снижение уровней T_3 , $T_{3св}$ и $T_{4св}$ в крови детей и подростков с СС и ОС, а также достоверное снижение T_4 и достоверное увеличение ТТГ у пациентов с СС при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($P < 0,001$). Индекс T_3/T_4 оказался достоверно ниже у больных с ОС ($P < 0,05$), что указывает на снижение конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях у этих больных. Низкое содержание в крови T_3 и T_4 свидетельствует о том, что гормональная активность ЩЖ при склеродермии снижена.

При изучении показателей липидного спектра крови установлено достоверное снижение содержания ОЛ у детей и подростков и с СС, и с ОС при сравнении с контрольной группой. При этом средние показатели содержания общего холестерина (ОХС), α -холестерина (α -ХС), триацилглицеринов (ТГ) и общих фосфолипидов (ОФЛ) не отличались от показателей контрольной группы.

У детей и подростков с СС и ОС выявлены нарушения липидного обмена, проявляющиеся изменениями содержания фракций липопротеинов атерогенной направленности (таблица 16).

Таблица 16 - Показатели липидного спектра крови у обследованных детей

Параметры	Пациенты с СС, n = 24	Пациенты с ОС, n = 41	Контроль, n = 30
средний возраст, лет	12,2 ± 0,65	13,39 ± 0,45	12,93 ± 0,4
ОЛ, г/л	4,85 (3,9; 5,6)**	4,4 (3,6; 5,3)***	6,55 (5,38; 7,7)
ОФЛ, ммоль/л	1,92 (1,46; 2,13)	1,9 (1,66; 2,12)	1,92 (1,58; 2,09)
ОХС, ммоль/л	4,26 (3,3; 5,37)	4,17 (3,47; 4,84)	4,28 (3,78; 5,01)
α - ХС, ммоль/л	1,19 (0,96; 1,4)	1,02 (0,9; 1,23)	1,19 (0,89; 1,46)
ТГ, ммоль/л	1,26 (1,02; 1,48)	1,23 (0,85; 1,64)	1,31 (1,16; 1,54)
ЛПВП, %	34,1 (27,7; 35,2)	32,3 (28,7; 34,3)**	35,1 (32,9; 38,8)
ЛПНП, %	62,8(56,9; 68,5)**	62,7(57,5; 66,2)***	55,9 (52,8; 58,05)
ЛПОНП, %	4,9 (3,1; 6,7)	6,9 (2,9; 8,3)	7,3 (5,0; 13,75)
КА	2,96 (1,65; 3,65)	3,0 (2,36; 3,84)	2,92 (2,47; 3,23)

Примечание - Достоверность различий в сравнении с контролем: * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала.

При проведении корреляционного анализа установлена обратная корреляционная связь между уровнем ОЛ в сыворотке крови и длительностью болезни, прямая корреляционная связь между стадией заболевания и содержанием ОФЛ в крови и концентрацией ЛПНП, прямая корреляционная связь между активностью болезни и содержанием ОЛ, ОФЛ, α-ХС и ЛПНП, а также прямая корреляционная связь между характером течения заболевания и концентрацией ЛПНП.

В нашей работе проведено изучение психологического состояния детей и подростков с СС и ОС с оценкой уровней реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) по шкале Спилбергера-Ханина (дети старше 9 лет). Выявлено статистически достоверное (P<0,05) повышение РТ и ЛТ у детей обеих клинических групп при сравнении с контрольной группой (рисунок 5). Полученные результаты указывают на наличие у детей и подростков с СС и с ОС пограничных состояний с признаками угрозы самооценке, снижающих порог устойчивости к стрессовым ситуациям.

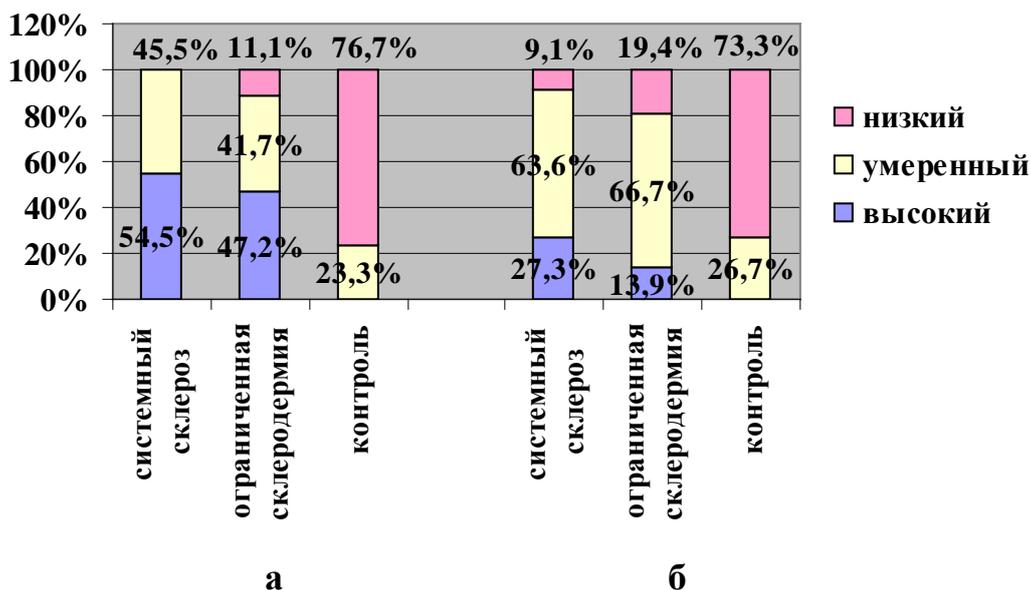


Рисунок 5 - Структура реактивной (а) и личностной (б) тревожности у обследованных детей и подростков

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о значительной общности СС и ОС у детей, подтвержденной однотипными органическими изменениями (электрокардиографическими, эхокардиографическими, рентгенологическими, спирографическими, эндоскопическими), выявленной аналогичной направленностью изменений липидных, гормональных и иммунологических показателей, наряду с клиническими данными и аналогичными морфологическими изменениями в кожных склеродермических очагах.

До 2007 года для диагностики ювенильной системной склеродермии не существовало отдельных диагностических критериев. Для постановки диагноза использовали критерии Американского общества ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), а позднее – по критериям LeRoy. Ни один из этих критериев не был подтвержден в проспективных исследованиях для применения у детей. В 2007 г. были предложены новые диагностические критерии ювенильной системной склеродермии. Их одобрили Европейское общество детских ревматологов (Pediatric Rheumatology European Society – PReS), ACR и Европейская лига по проблемам ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR).

Для установления диагноза необходимо наличие одного большого и, по крайней мере, двух малых критериев.

«Большой» критерий:

склероз/индурация кожи.

«Малые» критерии:

Кожные:

склеродактилия (симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев).

Сосудистые:

синдром Рейно.

изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии;
дигитальные язвы.

Гастроинтестинальные:

дисфагия;

гастроэзофагеальный рефлюкс.

Почечные:

почечный криз;

появление артериальной гипертензии.

Кардиальные:

аритмия;

сердечная недостаточность.

Лёгочные:

лёгочный фиброз (по данным КТ и рентгенографии);

нарушение диффузии лёгких;

лёгочная гипертензия.

Скелетно-мышечные:

сгибательные сухожильные контрактуры;

артрит;

миозит.

Неврологические:

нейропатия;

синдром карпального канала.

Серологические:

антинуклеарный фактор (АНФ);

специфические антитела (Scl-70, антицентромерные, РМ-Scl).

Лабораторные исследования при ювенильной склеродермии имеют относительное диагностическое значение, но помогают оценить степень активности, функциональное состояние некоторых внутренних органов. Содержание сывороточного иммуноглобулина G повышено у 30% детей, С-реактивного белка – у 13% пациентов с ювенильной системной склеродермией; ревматоидный фактор выявляют у 20% детей с ювенильной системной склеродермией, АНФ – у 80% пациентов, что свидетельствует об активности заболевания и нередко определяет выбор более агрессивной терапии.

Специфические для прогрессирующего системного склероза антитела – Scl-70 (антитопоизомеразные) выявляют примерно у 20-30% детей с ювенильной системной склеродермией, чаще при диффузной форме заболевания, антицентромерные антитела – примерно у 7% детей при лимитированной форме ювенильной системной склеродермии.

Широкопольная капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для системной склеродермии признаки – дилатацию капилляров, их редукцию с образованием аваскулярных полей, появление кустовидных капилляров. Про-

блемой проведения капилляроскопии у детей являются изменения капилляров, которые протекают иначе в сравнении со взрослыми.

Лечение детей с ювенильной склеродермией

Склеродермию можно отнести к группе поистине «сиротских» болезней, поскольку все попытки создания лекарственных препаратов для её лечения не увенчались успехом. В начале 2006 г. под эгидой EULAR была создана исследовательская группа по системному склерозу (EUSTAR), одной из задач которой стало создание современных рекомендаций по лечению этого заболевания. Финальная версия рекомендаций опубликована в майском номере журнала «Annals of Rheumatic Diseases» в 2009 году. До настоящего времени не проводилось каких-либо контрольных исследований в отношении лечения пациентов с ювенильной системной склеродермией, поэтому все методы лечения основываются на результатах, полученных у взрослых. Однако многие лекарственные средства, которые используются у взрослых пациентов, не применяли у детей, и соответственно, дозировка и реакция на лечение неизвестны.

Терапию ювенильной склеродермии следует назначать индивидуально, учитывать при этом клиническую форму и течение заболевания, характер и степень ишемических и висцеральных поражений.

Основная цель лечения – замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем и регресса клинической картины. В настоящее время подтверждены своевременность, патогенетическая обоснованность, комплексность, дифференцированность, длительность и этапность лечения, позволяющие получить эффект у большинства больных склеродермией, сохранить частичную трудоспособность. Лечение склеродермии должно быть направлено на решение следующих задач: ликвидацию системного и локального иммунного воспаления, нормализацию микроциркуляции и других сосудистых расстройств, подавление процессов фиброобразования и избыточного отложения коллагена, восстановление нарушенных функций организма. Исходя из этого основными целями терапевтического воздействия служат воздействие на иммунную систему, сосудистый эндотелий и фибробласты.

С учетом патогенеза заболевания основными лекарственными средствами и методами лечения являются:

1. Препараты, обладающие преимущественно антифиброзным действием (Д-пеницилламин, диуцифон, мадекассол, колхицин, лидаза, унитиол и др.).
2. Препараты, воздействующие на микроциркуляцию (вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы и др.).
3. Противовоспалительные и иммунодепрессивные средства (глюкокортикостероиды, цитостатики и др.).
4. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемосорбция и др.).
5. Локальная терапия.
6. Бальнео- и физиотерапия, ЛФК, массаж и др.
7. Лечение патологии со стороны внутренних органов и систем: ЖКТ, сердечно-сосудистая система, почки, гепатобилиарные нарушения и др.

8. Психотерапевтическая коррекция и помощь психолога.
9. При необходимости консультация и обследование у смежных специалистов: невролога, эндокринолога, дерматолога и др.

Антифиброзная терапия. Среди антифиброзных средств до настоящего времени препаратом выбора является *D-пеницилламин (купренил)* – продукт гидролиза бензилпенициллина. Купренил обладает хелатирующими свойствами, образует комплексные соединения с двухвалентными металлами, прежде всего с медью и цинком, связывает и ускоряет их выведение из организма. Связывая и удаляя из организма медь, купренил воздействует на фибробласты и гладкомышечные клетки на внутриклеточном уровне. Он подавляет синтез коллагена и предотвращает его выход из фибробласта, ингибируя поперечное связывание коллагеновых волокон, предупреждает избыточное образование фибриллярного коллагена III типа, содержащего много гидроксипролина и дисульфидных связей, и замедляет созревание коллагена. Кроме того, купренил, удаляя ионы меди, активирует коллагеназу и усиливает распад коллагена, а также связывает свободные радикалы. Все это ведет к нормализации ускоренного синтеза коллагена, свойственного склеродермии и остановке процесса фиброобразования.

Купренил оказывает влияние на различные звенья иммунной системы (подавляет Т-хелперную функцию лимфоцитов, тормозит хемотаксис нейтрофилов и выделение ферментов из их лизосом, усиливает функцию макрофагов), тормозит синтез макроглобулинов, оказывает антипролиферативное действие на фибробласты, является антагонистом пиридоксина (витамина В₆).

Детям препарат назначается в дозе 3-6-10 мг/кг массы тела ребенка в сутки. Эффективная доза препарата составляет 250-500 мг/сутки. D-пеницилламин следует принимать только натощак. Ранее практиковавшийся прием высоких доз препарата (750-1000 мг/сутки) не позволяет существенно повысить эффективность терапии, но значительно чаще вызывает осложнения, из-за которых приходится прерывать лечение. Антифиброзный эффект наблюдается только в случае длительного применения D-пеницилламина. При длительном применении (от 2 до 6 лет) он вызывает отчетливое уменьшение индурации, пигментации кожи, уменьшение или исчезновение артралгий и миалгий, увеличение объема движений в суставах, уменьшение проявлений синдрома Рейно и висцеральной патологии, улучшение трофики. Эффективность данного лекарственного средства отмечается при назначении его в течение первых 5 лет от дебюта заболевания в случае длительного лечения в отсутствие побочных реакций. Следует помнить, что эффект D-пеницилламина развивается медленно (в течение 6-12 месяцев).

При развитии побочных эффектов (аллергическая сыпь, снижение аппетита, диспепсические нарушения, протеинурия, гиперчувствительность, лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунные реакции, алопеция, гепатит, холестаз и др.) необходимо снижение дозы или отмена препарата. Основанием для отмены пеницилламина является протеинурия выше 2 г/сутки. В связи с высокой частотой побочных эффектов (до 25%), которые часто имеют дозозависимый характер, в процессе лечения необходимо тщательно наблюдать за больными, кон-

тролировать клеточный состав крови и наличие белка в моче каждые 2 недели в первые 6 месяцев лечения, а в дальнейшем - 1 раз в месяц.

Менее выраженное антифиброзное, но хорошее сосудистое действие оказывает препарат *мадекассол*, который может применяться как при системном склерозе, так и при ограниченной склеродермии. Мадекассол – экстракт растения *Centella asiatica*, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре; содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты, ингибирует биосинтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны, улучшает сосудисто-трофические процессы, ускоряет процессы заживления язв. Препарат может назначаться в таблетках в дозе 15-30 мг в сутки, в виде мази на кожные очаги или в виде инъекций. Побочных эффектов не описано. Применение мадекассол в течение 3-6 месяцев внутрь и в виде мази на область язв (в течение 1 месяца) приводит к хорошему антифиброзному эффекту в комплексной терапии склеродермии. С учетом хорошей переносимости мадекассол возможно увеличение его дозы, длительности лечения, применение в виде комбинированной терапии. Наиболее эффективен мадекассол у больных с изъязвлениями и другими сосудисто-трофическими нарушениями.

Слабым антифиброзирующим эффектом обладает также препарат *пиа-скледин*, который содержит неомыляющиеся соединения, которые экстрагируются из авокадо и сои в отношении 1:2 и способны ингибировать интерлейкин-1, индуцированную интерлейктном-1 продукцию стромелизина, интерлейкин-6, интерлейкин-8, простагландины и коллагеназы, а также стимулировать синтез коллагена хондроцитами хряща.

Согласно экспериментальным и клиническим данным, препарат пиримидинового ряда *диуцифон* оказывает иммунокорректирующее, противовоспалительное, антипролиферативное, анаболическое действия, стимулирует функцию коры надпочечников (главным образом 11-кортикостероидов), повышает функцию Т-лимфоцитов, антителообразующих клеток, улучшает микроциркуляцию, показатели гемодинамики, позволяет уменьшить дозу или в отдельных случаях отменить стероидные препараты у больных системным склерозом. Диуцифон назначается в дозе 200 мг 3 раза в день после приема пищи 5-дневными курсами с однодневным перерывом между циклами. При I и II степени активности системного склероза рекомендовано назначение диуцифона до 6 циклов с повторным приемом через 2-3 месяца, при III степени - не менее 3-4 месяцев непрерывного приема.

В группу антифиброзных препаратов включен также препарат *задитен (кетотифен)*, обладающий способностью блокировать дегрануляцию тучных клеток, которые активно участвуют в процессе фиброобразования. Экспериментальные и пока немногочисленные клинические данные подтверждают целесообразность длительного применения кетотифена при склеродермической группе болезней.

В качестве антифиброзного препарата можно также использовать препарат *унитиол* в дозе 1 мл 1 % раствора на 10 кг массы тела ребенка. Благодаря наличию сульфгидрильных групп унитиол препятствует созреванию коллагена и фиброобразованию.

Ферментативные препараты *лидаза*, *ронидаза*, *лонгидаза*, воздействующие на систему гиалуроновая кислота - гиалуронидаза, также дают хороший антифиброзный эффект. Лидаза широко используется при лечении больных системным склерозом и ограниченной склеродермией. Она назначается по 64 УЕ (разводится в 1 мл 0,5 % раствора новокаина) внутримышечно курсами по 15-20 инъекций, обычно 2-3 раза в год, или в виде электрофореза на область кожных очагов. Лонгидаза обладает пролонгированным действием и сохраняет ферментативную активность в течение 20 суток. Вводится подкожно (вблизи места поражения или под рубцово-измененные ткани) или внутримышечно курсом от 5 до 15 введений (в зависимости от тяжести заболевания) по 32-64 УЕ с интервалом между введениями от 3 до 10 дней. При необходимости рекомендуется повторный курс через 2-3 месяца.

Вазоактивная (сосудистая) терапия проводится с целью компенсации микроциркуляторного дефицита и уменьшения негативного воздействия повторных эпизодов вазоспазма (синдрома Рейно), способствующих реперфузионному поражению тканей, и включает применение вазодилататоров и антиагрегантов. Фармакотерапия феномена Рейно нередко затруднена из-за развития устойчивости при длительном применении препаратов и побочных эффектов. Её рекомендуют в первую очередь при тяжелых проявлениях синдрома Рейно, снижающих качество жизни, а также при высоком риске тяжелых сосудистых осложнений.

Достаточно традиционным, основанным на классических представлениях о "гиперактивности симпатической нервной системы" считалось применение симпатолитиков, обладающих свойствами вазодилататоров. К ним относятся *альфа-адреноблокаторы* (фентоламин) и препараты никотиновой кислоты (теоникол). Однако, широкого распространения эти препараты не получили из-за их временного эффекта и выраженных побочных реакций в виде головных болей и головокружения.

Наиболее эффективными сосудорасширяющими средствами являются блокаторы потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов (*кальциевые блокаторы*), обладающие отчетливым антиишемическим действием в отношении не только периферической, но и висцеральной патологии (легкие, сердце, почки). По химической структуре они подразделяются на четыре основные группы: *фенилалкиламины* (верапамил, галлопамил), *дигидропиридины* (нифедипин, амлодипин, никардипин, исрадипин, лацидипин, нимодипин, нитрендипин, риодипин, фелодипин и др.), *бензотиазепины* (дилтиазем) и *производные пиперазина* (циннаризин, флунаризин).

Среди всех групп блокаторов кальциевых каналов производные дигидропиридина проявляют наибольшую селективность в отношении гладкомышечных клеток сосудов и соответственно вазодилатационный эффект. Препаратами выбора является *нифедипин*, эффективная суточная доза которого составляет 5-10 мг в три или четыре приема, и препараты пролонгированного действия – *нифедипин-ретард* (40-80 мг/сутки), назначение которых предпочтительнее.

Нифедипин значительно уменьшает частоту и интенсивность, а в некоторых случаях и длительность эпизодов вазоспазма. Эффективность нифедипина

различается у отдельных больных и при вторичном синдроме Рейно выражена в меньшей степени по сравнению с пациентами с первичным синдромом Рейно. Примерно у 20-35 % больных при лечении нифедипином развиваются характерные для большинства производных дигидропиридина побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отеки голеней (претибиальная микседема), запоры. Развитие побочных эффектов связано с системной артериальной гипотензией и отрицательным хронотропным действием препарата.

В последнее время все шире используются ретардные формы нифедипина, которые создают относительно постоянную концентрацию препарата в крови и тем самым уменьшают колебания артериального давления и связанные с этим побочные воздействия.

При непереносимости нифедипина возможно назначение других производных дигидропиридина. *Амлодипин* оказывает пролонгированный эффект и назначается однократно в дозе 2,5-5 мг/сутки. Амлодипин значительно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак, а также нивелирует изменения пальцевого кровотока, связанные с постишемической реактивной гиперемией. Наиболее частым побочным действием амлодипина является отек в области лодыжек, который появляется достаточно часто, приблизительно у половины больных.

Верапамил не обладает выраженным сосудорасширяющим действием. При длительном применении блокаторов кальциевых каналов необходимо учитывать возможность развития рефрактерности.

При наличии противопоказаний или непереносимости блокаторов кальциевых каналов применяют вазоактивные препараты других групп.

Патогенетически обоснованным является назначение *блокаторов α_2 -адренорецепторов* (дигидроэрготамин, доксазозин, ницерголин, празозин, теразозин). Хорошие результаты наблюдаются при лечении стандартизированным экстрактом гинкго билоба (танакан).

Относительно новой группой препаратов, применяемых для лечения ассоциированного с системным склерозом синдрома Рейно, являются *блокаторы рецепторов I типа ангиотензина II* (лозартан 25 мг/сутки).

В особо тяжелых случаях (например, легочная гипертензия, почечный криз, гангрена) используют *вазапростан (альпростадил)* в дозе 20-40 мкг (0,1-0,4 мкг/кг/мин) внутривенно капельно в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 1,5-3 часов, на курс от 10 до 30 инфузий.

По международной классификации JNN, альпростадил является эндогенным эйкозаноидом с выраженной биологической активностью и фармакологическим эффектом, относится к хорошо известной группе простагландинов - естественных медиаторов, осуществляющих регуляцию синтеза и модификацию эффекта других гормонов и медиаторов. Вазапростан содержит синтетический простагландин E₁ и обладает сосудорасширяющими свойствами, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови (снижение агрегации тромбоцитов, увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности). В клинических исследованиях было установлено, что простагландин E₁ повышает

ет транскапиллярный градиент давления и скорость движения эритроцитов. Вазопростан может быть препаратом выбора при наличии выраженных сосудистых поражений у больных системным склерозом и системными васкулитами, сопровождающимися ишемией, язвенно-некротическими изменениями и начальной гангреной конечности.

В последние годы в странах Европы для лечения синдрома Рейно при системном склерозе с успехом применяют внутривенные инфузии *илопроста* (аналога простациклина) в дозе 50 мг/сутки (0,5-2 нг/кг/мин), которые приводят к значительному снижению частоты и интенсивности эпизодов Рейно, ускорению заживления дигитальных язв. Побочные эффекты – приливы, диарея, головные боли, гипотония, сыпь.

Силденафил – ингибитор фосфодиэстеразы, способствует заживлению дигитальных язв у больных СС, у которых не наблюдалось эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов.

Бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется для лечения легочной гипертензии; в дозе 125 мг/сутки в 2 раза снижает вероятность появления новых дигитальных язв.

Эффективность лечения сосудистых проявлений склеродермии повышается при включении в терапию антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол (курантил), пентоксифиллин (трентал), тиклопидин) и при необходимости антикоагулянтов (аценокумарол, варфарин, гепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия, этил бискумацетат).

Комбинация вазодилататоров и антиагрегантов дает возможность назначить минимальную эффективную дозу каждого из этих препаратов и тем самым уменьшить частоту побочных эффектов. С этой целью наиболее широко применяется *пентоксифиллин (трентал)* в суточной дозе 300-600 мг, лучше внутривенно капельно, курс лечения 15-20 инъекций, желателно 2-3 курса в год. В промежутках между ними дезагреганты назначаются перорально, обычно в умеренных дозах в зависимости от переносимости в течение 2-3 месяцев. Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также оказывает сосудорасширяющее действие, блокируя фосфодиэстеразу. Побочные эффекты - диспепсия, тошнота, рвота.

В случаях множественных и торпидных к обычному лечению язвенных поражений показан краткий курс (10-15 дней) антикоагулянтной терапии предпочтительно низкомолекулярным гепарином.

Имеются данные о применении *кетансерина* – селективного блокатора 5-НТ₂ рецепторов серотонина, обладающего антиспастическим и дезагрегационным действием; увеличивающего деформируемость эритроцитов, улучшающего кровотоки. При первичном и вторичном синдроме Рейно кетансерин эффективен в дозе 60-120 мг в сутки, а при артериальной гипертензии в более низких дозах (40-80 мг/сутки).

Важным звеном в лечении склеродермии являются средства, укрепляющие сосудистую стенку (рутиноиды) – эскузан, венорутон, троксевазин, кверцетин, доксиум, детралекс, гинкор-форте, винпоцетин.

Противовоспалительная (иммуносупрессивная) терапия.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) подавляют преимущественно экссудативную фазу воспаления и сопровождающий ее болевой синдром за счет торможения перекисного окисления липидов и ингибиции синтеза простагландинов. Они способны оказывать эффекты снижения активности системы комплемента и агрегации тромбоцитов, являются слабыми антикоагулянтами из-за их антагонизма по отношению к витамину К. НПВЛС тормозят синтез неколлагеновых белков (гликопротеинов) и продукцию АТФ, чем ограничивают энергетическое обеспечение воспаления и усиливают созревание коллагена, что благоприятно влияет на репаративные процессы в поврежденных тканях. НПВЛС в стандартных возрастных дозах (диклофенак 2-3 мг/кг/сутки, ибупрофен 35-40 мг/кг/сутки, мелоксикам у детей старше 15 лет 0,15-0,2 мг/кг/сутки, нимесулид 3-5 мг/кг/сутки, пироксикам 0,3-0,6 мг/кг/сутки) показаны для лечения мышечно-суставных проявлений склеродермии на длительный период (1,5-2 года) в качестве базисного препарата.

Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, преднизолон) тормозят синтез гликозаминогликанов, коллагена и эластина, продукцию коллагеназы, усиливают синтез ингибиторов протеаз, вызывают исчезновение в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме - тучных клеток, оказывают антипролиферативное действие. Они назначаются при явных клинических и лабораторных признаках воспалительной и иммунологической активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, теносиновит) и в ранней (отечной) стадии СС до развития фиброзно-склеротических изменений, но не влияют на прогрессирование фиброза. Средняя суточная доза преднизолона (10-15 мг) назначается до достижения терапевтического эффекта с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой препарата. Прием более высоких доз увеличивает риск развития нормотензивного почечного криза. Применение глюкокортикоидов в раннюю фазу заболевания в комплексной терапии – позволяет стабилизировать процесс и приостановить его дальнейшее прогрессирование с ограничением площади очагов и глубины их поражения, а также купировать проявления артрита, миозита, серозита и др. В позднем периоде болезни при наличии выраженной атрофии и фиброза глюкокортикоиды не эффективны.

В отличие от других ревматических заболеваний эффективность иммуносупрессии при системном склерозе остается предметом дискуссий. Цитотоксические средства назначают при прогрессировании болезни, отчетливых иммунных нарушениях, отсутствии эффекта или плохой переносимости общепринятой терапии.

В литературе имеются данные об эффективности метотрексата при пероральном и подкожном введении у пациентов с СС, что проявляется улучшением кожного счета и функции легких. Применение метотрексата в дозе 5-10 мг/неделю можно считать обоснованным при сочетании системного склероза с ревматоидным артритом или полимиозитом, т. е. в тех случаях, когда эффективность метотрексата доказана.

Установлено, что *циклофосфамид* приостанавливает прогрессирование поражения легких при склеродермии и применяется в комбинации с глюкокор-

тикоидами. Внутривенное введение считается предпочтительным, так как наблюдается меньшая частота побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита) по сравнению с пероральным приемом. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной ёмкости легких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений маловероятно.

Циклоспорин А в дозе 2-3 мг/кг/сутки оказывает положительное влияние на динамику кожных изменений при СС, не влияя на состояние внутренних органов. Потенциальная нефротоксичность препарата ограничивает широкое применение в клинической практике, поскольку требует проведения тщательного мониторинга за состоянием почечных функций и уровнем АД.

В настоящее время не рекомендуют использовать хлорамбуцил и азатиоприн, эффективность которых при лечении СС не доказана.

Аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил) тормозят освобождение интерлейкина-1, обладают слабым антипролиферативным действием, подавляют клеточные реакции и реакцию антиген-антитело, пролиферацию фибробластов, снижают метаболизм нуклеиновых кислот, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, подавляют освобождение лизосомных ферментов, чем ограничивают очаг повреждения, но на экссудативные проявления почти не действуют. Аминохинолины включают в комплексную терапию склеродермии при поражении опорно-двигательного аппарата. Эффект от лечения этими препаратами наступает не ранее, чем через 3 месяца.

Следует подчеркнуть, что цитостатики, плазмаферез и глюкокортикоиды противопоказаны больным с выраженной патологией почек, так как они могут способствовать обострению и прогрессированию заболевания.

Установлено, что относительно новый иммуносупрессивный препарат *тимодепрессин* способствует нормализации важных показателей иммунной системы, подавляет синтез провоспалительных цитокинов при ограниченной склеродермии. Тимодепрессин – синтетический дипептид, состоящий из Д-аминокислотных остатков глютаминовой кислоты и триптофана. Специфические свойства тимодепрессина позволяют избирательно подавлять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, тормозить развитие аутоиммунных процессов, не затрагивая клетки других органов и тканей, и не вызывая побочных эффектов. Препарат может вводиться системно (внутримышечно, подкожно) и интраназально. Пероральное применение препарата нецелесообразно, так как из-за пептидной природы тимодепрессин полностью разрушается в ЖКТ.

Детям в возрасте от 2 до 10 лет препарат тимодепрессин вводят посредством небулайзера в дозе 0,5 мл 0,25% раствора в 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия на одну ингаляцию, детям 11-17 лет - 1,0 мл 0,25% раствора в 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия ежедневно в течение 5 дней, затем 2 дня перерыв, и вновь пятидневный цикл.

Симптоматическая терапия.

При поражении пищевода рекомендуют частое дробное питание. Для купирования дисфагии короткими курсами назначают *прокинетики*: домперидон

(детям старше 5 лет по 2,5 мг/10 кг массы тела 2-3 раза в сутки за 15 минут до еды, при необходимости - перед сном), ондансетрон (латран) (детям старше 2 лет по 4 мг внутрь 2 раза в день), метоклопрамид 10 мг 3-4 раза в сутки; при рефлюкс-эзофагите - ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сутки), лансопразол 30 мг/сутки, рабепразол и др.). Длительное применение метоклопрамида недопустимо, так как оно сопряжено с развитием неврологических нарушений (паркинсонизм), вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга. Широко применявшийся прокинетики цизаприд (агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов) запрещен для применения из-за кардиотоксических эффектов (аритмия). При развитии грыжи пищеводного отдела диафрагмы показано оперативное лечение.

При поражении тонкого кишечника применяют антибактериальные препараты: эритромицин (синэрит, эрифлюид), цiproфлоксацин (квинтор, сифлос, ципровин, ципромед), амоксициллин (раноксил, флемоксил солютаб, хиконцил), ванкомицин, метронидазол (трихопол). Антибиотики необходимо чередовать для предупреждения развития устойчивости микрофлоры. Длительность приема антибиотиков зависит от выраженности диареи и стеатореи (обычно 7-10 дней в месяц). В раннюю стадию назначают прокинетики, при развитии псевдообструкции рекомендуется *синтетический аналог соматостатина: октреотид* (100 мг 3 раза в день подкожно).

При интерстициальном легочном фиброзе назначают низкие дозы преднизолона (до 15 мг/сутки) и циклофосфамида. Эффективность купренила (пеницилламина) при интерстициальном фиброзе легких на доказана.

Хороший эффект наблюдается в большинстве случаев при внутривенной пульс-терапии циклофосфаном в дозе 1 г/м²/мес в сочетании с преднизолоном в дозе 10-20 мг в день. О действенности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной емкости легких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений в легких маловероятно. Пульс-терапия циклофосфаном продолжается в указанной дозе по меньшей мере в течение 6 месяцев (при отсутствии побочных эффектов). При положительной динамике легочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между пульс-терапией циклофосфаном увеличивается до 2 месяцев, а при сохранении положительной динамики - 3 месяца. Пульс-терапию циклофосфаном необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет. Применение этих препаратов не только замедляет прогрессирование фиброза легких, но и положительно влияет на проявления легочной гипертензии [90].

Лечение легочной гипертензии следует начинать как можно раньше. Традиционно применяют *вазодилататоры* (блокаторы кальциевых каналов) и *непрямые антикоагулянты* (аценокумарол, варфарин) в терапевтических дозах. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) показаны только при зафиксированном с помощью катетеризации правых отделов сердца уменьшении давления в легочной артерии после приема разовой дозы препарата. Целенаправленные исследования показали, что нифедипин снижает давление в легочной артерии лишь у 25 % больных СС, осложненным легочной гипертензией. Большие успехи достигнуты в лечении легочной гипертензии после применения эпопро-

стенола (простациклин) и неселективного блокатора рецепторов эндотелина-1 типа А и В бозентана.

Лечение сердечной недостаточности проводят по общепринятым схемам. Следует обратить внимание на недопустимость чрезмерного диуреза, ведущего к уменьшению эффективного объема плазмы и провокации почечного криза.

При склеродермическом почечном кризе препаратами выбора являются *ингибиторы АПФ*: каптоприл (капотен) в дозе 12,5-25 мг 3 раза в сутки, эналаприл (берлиприл, инворил, рениприл, энаренал, энванс) в дозе 5-20 мг/сутки, которые следует назначать как можно раньше (желательно в течение первых 3 дней) с момента появления первых признаков поражения почек. Менее эффективны блокаторы кальциевых каналов. В случае прогрессирования почечной недостаточности необходим гемодиализ.

Плазмаферез, глюкокортикоиды и цитотоксические препараты противопоказаны, так как могут способствовать обострению процесса.

При образовании кальцификатов назначают *дилтиазем* внутрь по 120-300 мг/сутки. Кроме того, применяют препараты, улучшающие обмен соединительной ткани, стимулирующие эпителизацию и регенерацию тканей: витамины (В₆, В₂, В₅, В₁₅, аевит), микроэлементы (цинк, магний), каратолин, масло шиповника и облепихи. Витамин В₆ способствует нормализации обмена соединительной ткани, снижению межмолекулярных связей в коллагене.

Солкосерил (экстракт крови крупного рогатого скота, освобожденный от белка), введенный внутримышечно по 2 мл в день курсом 20-25 инъекций, улучшает микроциркуляцию и активизирует трофические процессы в очаге.

Вобэнзим оказывает положительный эффект в отношении как сосудистой патологии, так и общего состояния больных, особенно при длительном использовании (не менее 2-6 месяцев).

Хондропротекторы, или сульфатированные гликозаминогликаны (остеохондрин, структум, терафлекс и др.) – препараты, содержащие элементы внеклеточного матрикса (экстракты хряща и костного мозга), комплексы гликозаминогликанов и пептидов; N-ацетилгликозамин; оксацепрол. Эти препараты уменьшают гибель хондроцитов, стимулируют синтез ими протеогликанов, коллагена, гиалуроновой кислоты. Показана их эффективность не только при остеоартрозе, но и при глубоких формах склеродермии вне стадии активности. Помимо подавления ферментов, разрушающих суставной хрящ при артрозах, они, по-видимому, обладают и антифиброзными свойствами при глубокой форме ювенильной склеродермии. Детям дозы подбирают индивидуально. Побочные эффекты: гастралгии, запор, отек век.

Экстракорпоральная терапия чаще применяется при остром течении, поражении почек и, как правило, комбинируется с активной фармакотерапией. В последние годы стали шире использовать методы хирургической коррекции и пластики (в области лица) и, наоборот, снизилось число ампутаций в связи с более эффективной сосудистой терапией.

Местная терапия. Медикаментозное лечение обычно сочетают с локальной терапией и физиотерапевтическими воздействиями.

Наружно применяются аппликации 33-50 % раствора диметилсульфоксида (ДМСО) с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств на 30-40 минут на пораженные участки кожи, на курс 20-30 процедур, повторные курсы через 1-1,5 месяца. Компрессионные повязки или аппликации ДМСО применяют на дерматосклеротические бляшки до их заметного разрешения. Препарат проникает глубоко в ткани, оказывает выраженное противовоспалительное действие, сдерживает гиперпродукцию коллагена. На небольших участках тела используют мази (хондроксид, гепадим, гепариновая, гепатромбин, актовегин, солкосерил, троксевазин, вулнузан, гидрокортизоновая, индометациновая, контрактубекс, мадекассол, куриозин, траумель С и др.), кремы (долгит-крем - новая лекарственная форма бруфена 5%) и гели (ревмонгель - действующее вещество этофенамат). Применяют одно из этих средств 2 раза в день, втирая в очаг поражения. Можно через каждую неделю чередовать эти препараты, продолжительность локальных аппликаций составляет 1-1,5 месяца.

Методом локальной терапии склеродермии и синдрома Рейно является применение сульфатированных гликозаминогликанов, полученных из роговицы крупного рогатого скота. Препараты содержат суммарную фракцию гликозаминогликанов или кератансульфат в дозе 100 или 200 мкг/мл.

При язвенных поражениях кожи у больных склеродермией целесообразно применять *куриозин* в виде раствора, содержащего 20,5 мг *гиалуроната цинка* из расчета 1 капли на 1 см². Поверхность очага поражения предварительно обрабатывают физиологическим раствором.

Для введения препаратов используют фонофорез – метод сочетанного воздействия УЗИ и наносимых на поверхность кожи (через электроды) растворов, эмульсий, мазей. Таким способом при склеродермии применяют мази с гидрокортизоном и НПВП. Повысить эффективность электро- и фонофореза при глубоких формах склеродермии удастся путем предварительного усиления ионной проницаемости кожи с помощью переменного магнитного поля (ПеМП).

При лечении склеродермического парадонтита рекомендуют применение электрофореза унитиола и ультрафонофореза аекола на область десен.

Благоприятное влияние на разрешение склеродермических очагов оказывает *электрофорез с 0,5% раствором сульфата цинка*. Процедуры проводят через день по 7-20 минут, на курс 10-12 сеансов.

Эффективным немедикаментозным методом в комплексном лечении склеродермии является *лазеротерапия*, использующая низкоинтенсивное лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона. Время сеанса 6-15 минут, курс лечения включает 10-14 процедур, проводимых ежедневно.

Пациентам с ЮС широко назначают ЛФК, массаж.

Хорошие результаты при лечении склеродермии получены при включении в комплексную терапию *гипербарической оксигенации* (ГБО), в результате которой происходит насыщение крови и тканей кислородом, нормализация тканевого метаболизма, улучшение микроциркуляции, усиление коллатерального кровообращения, активизация выработки эндогенных кортикостероидов,

иммунокорректирующее влияние. При этом показаниями для ГБО являются трофические язвы, синдром Рейно, неэффективность обычной терапии и наличие легочной гипертензии. Курс лечения у детей состоит из 10-12 сеансов. Величина лечебного давления кислорода определяется состоянием сердечно-сосудистой системы, которая чаще поражается у детей при этом заболевании. Следует учитывать, что ГБО противопоказана при остром течении СС.

Важное реабилитационно-оздоровительное значение имеет *санаторно-курортное лечение*, которое включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно опорно-двигательного аппарата - родоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур - пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных водах и др. Хорошее действие на больных оказывают климатические курорты Крыма, Кавказа. В санаториях проводятся курсы бальнео- и грязелечения. Обычно они сочетаются с назначенной больному ранее лекарственной терапией.

Прогноз ЮС. Несмотря на свойственную ювенильной склеродермии тенденцию к прогрессированию процесса, прогноз в отношении жизни остается благоприятным. У детей чаще, чем у взрослых, развиваются ограниченные формы склеродермии и намного реже и позже - системные. Основными факторами, определяющими прогноз ювенильной склеродермии, являются возраст в дебюте заболевания, характер течения болезни, степень поражения кожи и локализация поражения, вовлечение в процесс внутренних органов, своевременность и адекватность терапии. Наступление летального исхода возможно в связи с развитием и прогрессированием функциональной недостаточности пораженных внутренних органов. Причинами неблагоприятного исхода СС у детей могут быть сердечная недостаточность, обусловленная нарушением ритма, формированием порока сердца и др., почечная недостаточность и злокачественная артериальная гипертензия, легочная гипертензия и др.

При раннем установлении диагноза и адекватном лечении можно добиться стабилизации процесса и даже уменьшения выраженности имеющихся проявлений заболевания. Для успешного лечения необходимо, чтобы больной понимал суть своего заболевания и принимал активное участие в лечении. Больному объясняют, что хотя заболевание неизлечимо, лечение позволит улучшить его состояние и замедлить прогрессирование заболевания. При отсутствии лечения нередко происходит формирование выраженных косметических дефектов, наступает инвалидизация больных в связи с нарушением функции опорно-двигательного аппарата и развитием висцеральных поражений.

Диспансеризация. Учитывая прогрессирующее в большинстве случаев течение болезни, важно обратить внимание пациента на необходимость постоянного врачебного наблюдения и регулярного обследования для раннего выявления признаков прогрессирования болезни и возможной коррекции терапии.

Ведение больных ювенильной склеродермией в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учетом рекомендаций специализированного ревматологического отделения. Госпитализация показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики лечения. В дальнейшем детям с системными вариантами ювенильной склеродермии госпитализация целесообразна не менее 2-3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии. Обязательна госпитализация в случае обострения системных проявлений склеродермии.

Все больные склеродермией подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, для своевременного выявления органной патологии и при показаниях коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3-6 месяцев в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений. При лечении базисными противовоспалительными препаратами 1 раз в 2 недели проводятся 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, СРБ, ревмофактор) анализы крови и мочи. ЭКГ проводят 1 раз в 3-6 месяцев. УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенографию органов грудной клетки - по показаниям. Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания не реже 1 раза в год. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка с последующим тестированием на *H. pylori* и морфологическим исследованием - 1 раз в 6 месяцев у больных, получающих лечение нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики синдрома Рейно, усиления проявлений пищеводного рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре пациента следует обращать внимание на распространенность и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации легких, на повышение артериального давления, наличия дигитальных язв и отеков. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение, а при лечении циклофосфаном - исследовать общие анализы крови и мочи 1 раз в 1-3 месяца.

Базисные препараты целесообразно менять 1 раз в 2-3 года. Своевременно следует назначать и контролировать курсы лечения сосудистыми препаратами в сочетании с дезагрегантами. В плановом порядке 1 раз в год проводятся стационарное (углубленное) обследование и лечение в условиях ревматологического отделения.

Для планового проведения физиобальнеолечения, массажа, ЛФК можно рекомендовать дневной стационар.

Больным с системными вариантами склеродермии следует решить вопрос о возможности организации школьного обучения на дому. Во время посещения

школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК.

Регулярные занятия лечебной физкультурой оказывают общеукрепляющее воздействие, помогают сохранить подвижность суставов и эластичность кожи, заметно улучшают кровоток. Общие упражнения, такие как плавание, езда на велосипеде, пешие прогулки позволяют улучшить общее самочувствие и работоспособность. Специальные упражнения благотворно влияют на суставы и кожу. Их следует выполнять дважды в день. Заниматься гимнастикой можно самостоятельно, с помощью методиста по лечебной физкультуре или кого-то из членов семьи. Ребенку следует назначить трудотерапию.

Для предотвращения нарастания сосудистых расстройств больным рекомендуют исключение всех возможных факторов, приводящих к вазоспазму, избегать переохлаждения и контактов с холодной водой, включая холодное питьё; местного воздействия вибрации и по возможности стрессовых ситуаций, а также приема лекарств, вызывающих вазоспастические реакции или повышение вязкости крови. Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендуется ношение теплой одежды, в том числе сохраняющего тепло нижнего белья, головных уборов, шерстяных носков и варежек (вместо перчаток); несколько тонких слоёв одежды лучше защищают от холода, чем один толстый. Больным рекомендуют носить свободную обувь, которая не сдавливает кровеносные сосуды и позволяет надевать теплые носки. Теплый климат в целом более благоприятен для больных склеродермией. Необходимо принимать местные ванны с постепенно возрастающим градиентом температуры, избегать контакта с сильно действующими моющими средствами и другими химикатами, которые раздражают кожу, использовать специальное мыло и кремы для предохранения кожи. Больным советуют прекратить курение, отказаться от употребления кофе и кофеинсодержащих напитков. Необходимо сократить время пребывания на солнце.

Не существует диеты, которая излечивает склеродермию, но больные должны употреблять сбалансированную пищу для поддержания нормального веса тела. Если больному трудно глотать, ему рекомендуют есть медленно и тщательно пережевывать пищу, запивать её водой или другой жидкостью. Необходимо употреблять пищу с достаточным содержанием клетчатки (овощи, фрукты), чтобы улучшить работу кишечника при запорах. Пищу лучше принимать не три раза, как обычно, а понемногу, но шесть раз в день. Это способствует лучшему её перевариванию.

Заболевание приносит детям, и особенно подросткам, не только физические страдания, но и психологический дискомфорт, поскольку результатом патологического процесса могут быть достаточно устойчивые дефекты внешнего облика, отражающиеся на сознании растущего человека. Дети, больные склеродермией, страдают не только от наличия косметических дефектов на коже, но и от ограничений в повседневной активности. Дети с СС, протекающим с быстропрогрессирующими функциональными нарушениями прежде всего опорно-двигательного аппарата, должны быть переведены на инвалидность. Это всегда своеобразная психологическая травма, и больным необходима помощь психо-

лога, психотерапевта. Ребенку и подростку следует знать все о своем заболевании, поскольку с помощью врача, доверяя ему, они должны научиться жить со своей болезнью, а в будущем правильно определить свое трудоустройство.

Первичная профилактика заключается в диспансерном наблюдении за детьми, угрожаемыми по склеродермии (неясные суставные жалобы, витилигоподобные изменения кожи, синдром Рейно), и устранении факторов риска: охлаждения, инсоляции, вакцинации, полипрагмазии, употребления непереносимых лекарственных препаратов и пищевых продуктов.

Цель вторичной профилактики состоит в предотвращении обострений триггерными факторами (ОРИ, иммунизация, нейроэндокринные сдвиги пубертатного периода, инсоляция, охлаждение и др.).

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ДЕТЕЙ

Системная красная волчанка (СКВ) – одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся заболеваний из группы СЗСТ, характеризующееся генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями. СКВ представляет собой системное аутоиммунное заболевание с высоким напряжением и глубоким извращением иммунных процессов, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование аутоантител к широкому спектру антигенных компонентов клеток и развитие иммунного воспаления.

СКВ отличается многообразием клинических проявлений, хроническим прогрессирующим течением и при отсутствии адекватного лечения имеет неблагоприятный прогноз. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Раннее назначение иммуносупрессивной терапии позволяет значительно улучшить прогноз заболевания, в связи с чем приобретает большое значение своевременная диагностика СКВ, что не всегда легко выполнимо. Клинические проявления СКВ очень разнообразны, многолики, и порой даже врачам-специалистам бывает трудно сразу установить правильный диагноз, особенно на ранних этапах, когда признаки системности заболевания могут ещё отсутствовать, и СКВ выступает «под маской» самых различных заболеваний. За последние десятилетия значительно углубились представления об этиологических факторах и патогенетических механизмах развития и течения СКВ, однако до настоящего времени остается много не выясненных вопросов, что нередко ограничивает диагностические и терапевтические возможности.

В последние десятилетия представлены убедительные данные о существенном повышении уровня распространенности СКВ. Распространенность этой патологии в различных странах довольно вариабельна от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. К примеру, в Великобритании СКВ встречается с частотой 12,5 случаев на 100 тыс. населения, в Швеции и США – 39 и 40 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Такой широкий диапазон в значительной степени обусловлен расовыми и этническими различиями. СКВ значительно чаще встречается у представителей негроидной расы, латиноамериканцев, китайцев и американских индейцев. В среднем у 17-25% больных дебют заболевания отмечается в течение первых двух десятилетий жизни, особенно в подростковом возрасте. Частота СКВ среди детей в последнее время увеличилась и колеблется от 2,5 до 16% заболеваемости взрослых.

По данным J.A.Mills (1994), частота СКВ у детей до 15 лет составляет 1:100 тыс. человек. Заболевание крайне редко развивается у дошкольников, тем не менее, отмечены единичные случаи его дебюта в раннем возрасте. Подъем заболеваемости начинается с 9-11 лет, а пик приходится на возраст 12-16 лет. В последние годы отчетливо прослеживается тенденция к смещению начала болезни на все более ранний детский возраст.

Болеют СКВ преимущественно девочки, соотношение между девочками и мальчиками среди больных в возрасте до 15 лет составляет 4,5:1. Женщины бо-

леют чаще мужчин в 8-10 раз. СКВ традиционно считают болезнью девушек и молодых женщин детородного возраста. По литературным данным СКВ в препубертатном периоде (до 10-11 лет) начинается лишь у 10-15% пациенток. У большинства дебют СКВ отмечается в возрасте 12-14 лет, когда девочки вступают в период полового созревания, причем у подавляющего большинства из них (80%) СКВ начинается еще до наступления менархе и лишь у 18% сразу после этого.

Этиология СКВ до настоящего времени остается неясной. Как и многие другие ревматические болезни, СКВ считают заболеванием с мультифакториальным типом наследования, предрасположенность к которому формируется с участием генетического компонента и средовых факторов.

О роли наследственности свидетельствуют высокая частота СКВ, СЗСТ и других ревматических заболеваний среди родственников больных. Частота ревматизма и ревматоидного артрита в семьях детей, больных СКВ, превышает популяционную в 2-5 раз, а распространенность СКВ среди ближайших и дальних родственников превышает популяционную частоту в сотни раз и снижается по мере уменьшения степени родства (Ермакова Т.М., 1989).

У родственников первой степени родства пациентов с СКВ при отсутствии каких-либо клинических симптомов заболевания обычно выявляют антинуклеарные и лимфоцитотоксические антитела, гипергаммаглобулинемию, ложноположительную реакцию Вассермана и другие иммунологические нарушения.

Подтверждением наличия генетической предрасположенности к СКВ является и тот факт, что показатель конкордантности среди монозиготных близнецов превышает аналогичный среди дизиготных близнецов в 50 раз, причем у монозиготных близнецов, идентичных по генотипу, совпадают такие показатели, как возраст начала заболевания, его клинические проявления и характер течения, а также общие иммунологические нарушения.

Нормальный иммунный ответ и формирование генетически детерминированной предрасположенности к развитию ревматических болезней определяется генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), кодирующими экспрессию антигенов системы HLA человека. Механизм связи HLA с теми или иными заболеваниями может быть представлен как результат сцепления между генами HLA-D региона и аллелями генов иммунного ответа (I γ -генов) и иммуносупрессирующих генов (Is-генов).

Для аутоиммунных заболеваний установлена ассоциация с носителями определенных гаплотипов HLA класса II или молекулами ГКГ класса III. В последние годы отмечен факт накопления в генофонде популяции европеоидной расы «аутоиммунного гаплотипа» HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, для которого установлена положительная ассоциация с высокой активностью Т-хелперов, естественных киллеров и фагоцитов. Носительство данного гаплотипа наблюдается при нескольких аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при СКВ. Кроме того, отмечена ассоциация СКВ с HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQw1 и HLA-DQw2.

Практически все пациенты с полным дефицитом C_4 -комплемента страдают СКВ или близкими аутоиммунными заболеваниями. Примерно у 75% лиц с гомозиготным C_2 -дефицитом обнаруживают волчаночноподобный синдром или другие аутоиммунные заболевания.

Предполагают, что повышенный риск аутоиммунной патологии у пациентов с дефицитом компонентов комплемента связан с нарушением клиренса иммунных комплексов. Обсуждается значение генетического полиморфизма цитокинов в развитии аутоиммунных болезней. В частности, отмечено, что с развитием СКВ ассоциируются некоторые аллели ФНО- α и полиморфизм гена ФНО- α , а также полиморфизм ИЛ-1 генов. Отмечено, что у пациентов с СКВ чаще, чем в популяции, отмечается IgA-дефицит.

О возможной роли хронической персистирующей вирусной инфекции в развитии СКВ свидетельствует целый ряд фактов: обнаружение повышенных титров антител к РНК- (корь, краснуха, парагрипп, паротит) и ДНК-содержащим (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, парвовирусы и др.) вирусам; наличие парамиксовирусных цитоплазматических включений в эндотелиальных клетках; определение включений типа С-онкорнавируса в биоптатах почек и кожи; обнаружение лимфоцитотоксических антител и антител к вирусной двуспиральной РНК у больных СКВ и их родственников.

Согласно вирусно-генетической концепции возникновение СКВ может быть связано с хронической вирусной инфекцией, передаваемой по вертикали, и с комплексом генетически обусловленных конституциональных особенностей, которые «реализуются» в заболевание под влиянием пусковых иммунологических и гормональных механизмов.

Среди факторов внешней среды первостепенное значение имеет инсоляция, воздействие которой часто провоцирует начало и последующие обострения СКВ. УФО стимулирует апоптоз клеток кожи, что приводит к появлению внутриклеточных антигенов на мембране клеток.

Преобладание пациентов с СКВ среди женщин, наличие частых обострений болезни во время беременности и после родов, при приеме гормональных контрацептивов, при лечении гонадотропными гормонами свидетельствуют о роли гормональных факторов в возникновении и развитии СКВ, в частности-половых стероидов, принимающих участие в развитии нарушений регуляции иммунных реакций.

Установлено, что эстрогены способствуют иммунологической гиперреактивности за счет поликлональной активации В-клеток и повышения синтеза антител, а андрогены в целом оказывают супрессивное действие на иммунитет, вызывая инволюцию вилочковой железы, снижая образование антител и подавляя клеточные реакции. Имеются данные о том, что для пациентов с СКВ, как мужского, так и женского пола, характерны повышенный уровень эстрогенов и сниженный уровень андрогенов в крови, причиной которых может быть нарушение их метаболизма.

Патогенез СКВ сложен и недостаточно изучен. В настоящее время СКВ считается наиболее ярким представителем аутоиммунных болезней, в патогене-

зе которых основную роль отводят нарушению гуморального и клеточного иммунитета с потерей иммунологической толерантности к собственным иммуноглобулинам. Считается, что аутоиммунные нарушения при СКВ обусловлены двумя взаимосвязанными процессами: поликлональной активацией В-лимфоцитов и антигенспецифической Т-зависимой стимуляцией синтеза аутоантител.

Увеличение количества В-клеток у больных СКВ коррелирует с наличием гипергаммаглобулинемии; кроме того, выявляется антигенспецифическая пролиферация или врожденный дефект определенных их подтипов, синтезирующих органонеспецифические аутоантитела. Обнаружены также разнообразные дефекты иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, которые приводят к нарушению их супрессивной активности и способствуют В-клеточной гиперактивности.

Установлено также, что в основе патогенеза СКВ может лежать преобладание Th2-типа иммунного ответа, при котором снижается синтез ИЛ-2, ИФ- γ и повышается содержание ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, стимулирующих синтез антител. Фундаментальным нарушением в иммунной системе у больных СКВ является дефект апоптоза.

Аутоантитела могут реагировать с чрезвычайно широким спектром антигенов – компонентами ядра, цитоплазмы и мембран клеток, белками сыворотки и др. Соединяясь с антигенами, они образуют иммунные комплексы.

Циркулирующие иммунные комплексы откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов различных органов. Отложившиеся или локально сформировавшиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию, активируя комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая кинины, простагландины и др.

Клинические проявления СКВ

СКВ у детей в целом отличается более острым началом и течением болезни с более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых пациентов. Предполагают, что половые и возрастные различия клинических и серологических проявлений СКВ обусловлены генетическими маркерами, половыми гормонами и возрастной инволюцией иммунной системы. Для острого периода болезни характерны субфебрильная или фебрильная лихорадка неправильного типа, похудание, выпадение волос, слабость, быстрая утомляемость, недомогание и др.

Клиническая картина СКВ чрезвычайно полиморфна и складывается из множества синдромов и симптомов в самых различных их сочетаниях.

У детей заболевание начинается с общего недомогания, потери аппетита, быстрой утомляемости, лихорадки, нарастающей общей слабости. Довольно быстро развивается дистрофия, общее истощение, поражение суставов, наблюдается боль в мышцах, кожная сыпь. Иногда первыми проявлениями заболевания могут быть поражения почек, неврологические изменения, симптомы тромбоцитопенической пурпуры, гемолитической анемии, синдром Рейно. Систем-

ная красная волчанка может возникнуть у ребенка внезапно, остро, без каких-либо предвестников, сопровождаясь повышением температуры тела до 40-41°C. Характерно кратковременное повышение температуры тела в течение суток (на несколько часов) и затем снижение ее до субфебрильной. Реже заболевание начинается с субфебрильной температуры, затем она повышается, приобретает волнообразный характер. Одновременно в процесс вовлекаются кожа и слизистые оболочки.

Поражение кожи и слизистых оболочек наблюдается у подавляющего большинства больных (97%). Разнообразие кожного синдрома при СКВ нередко заставляет проводить тщательный дерматологический дифференциальный диагноз. Отличительной чертой СКВ является фоточувствительность пациентов. Изменения на коже нередко проявляются или усиливаются после пребывания на солнце или лечения УФО.

Характерные для СКВ эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и лба – волчаночная «бабочка» – отмечаются примерно в 80% случаев, а в начальном периоде – лишь у 40% больных.

Волчаночная «бабочка» может быть представлена различными вариантами – от легких васкулитных очагов до наиболее выраженной, проявляющейся гиперемией кожи с четко очерченными границами, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом с последующей рубцовой атрофией. Для «бабочки» в виде эритемы характерны стойкие эритематозно-отечные пятна с нерезким фолликулярным гиперкератозом. Иногда «бабочка» представляет собой яркое рожистое воспаление с инфильтрацией, гиперемией, мелкими некрозами, покрытыми корочками, и отеком лица.

Эритематозные высыпания могут располагаться в виде отдельных элементов преимущественно на скуловых дугах, изредка встречается поражение кожи нижнего века или даже периорбитальное расположение эритемы. Это может быть ошибочно расценено как симптом «дерматомиозитных очков». Иногда может поражаться область свободного края ушной раковины и ее мочки.

Васкулитная «бабочка», характеризующаяся нестойким разлитым покраснением с цианотичным оттенком, располагается в средней зоне лица и усиливается при волнении, воздействии инсоляции, некоторых косметических средств и др.

Эритематозные кожные высыпания чаще располагаются на лице, но могут локализоваться и на открытых частях тела: в области верхней трети груди и спины (по типу «декольте»), реже над крупными суставами – локтевыми и коленными.

У детей старшего возраста могут появляться дискоидные эритематозные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией, что характерно для первично-хронического течения СКВ.

В остром периоде болезни у детей нередко имеет место поражение красной каймы губ (чаще нижней) – люпус-хейлит: от подчеркнутого ярко-красного ободка по ее краю до отека и гиперемии с формированием трещинок, эрозий и язвочек и последующим развитием рубцовой атрофии.

Наряду со специфическими эритематозными элементами у больных СКВ часто наблюдаются различные сосудистые изменения: телеангиэктазии; капиллярит, в виде отечной эритемы с телеангиоэктазиями и атрофией на подушечках пальцев ладоней и подошвенной поверхности стоп; сетчатое ливедо на коже нижних, реже – верхних конечностей и туловища. Как следствие васкулита у детей с СКВ нередко наблюдаются петехиальные и пурпурозные геморрагические высыпания, обычно располагающиеся симметрично на коже дистальных отделов конечностей, чаще нижних.

Неспецифические кожные высыпания, особенно на фоне высокой активности болезни, наблюдаются довольно часто и могут быть представлены всеми основными морфологическими видами кожных элементов – от пятнистопапуллезных до буллезных. Чем острее протекает СКВ, тем разнообразнее и выразительнее ее дерматологическая симптоматика. Высыпания могут быть однообразными на протяжении болезни или изменяться при последующих рецидивах. Высыпания чаще располагаются симметрично, характеризуются небольшой глубиной поражения и не оставляют после себя грубых изменений.

При высокой активности процесса у пациентов нередко упорно рецидивируют уртикароподобные высыпания, резистентные к традиционной противоаллергической терапии, обусловленные лейкоцитокластическим васкулитом малых вен кожи. В отличие от обычной крапивницы эти волдыри мелкие, располагаются в местах, подвергающихся давлению или трению. Не сопровождаются зудом. Очень редко у детей встречаются везикулезные и буллезные высыпания, наличие которых связывают с молниеносным и злокачественным течением СКВ.

У большинства детей в остром периоде заболевания наблюдается капиллярит – отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп.

При длительном течении активного процесса отмечаются трофические нарушения, проявляющиеся ксеродермией (сухость кожи), ломкостью и деформацией ногтей. Активация патологического процесса у большинства больных сопровождается повышенным выпадением волос. Волосы надо лбом поражаются в первую очередь, они становятся тусклыми, истончаются, легко ломаются и усиленно выпадают, что приводит к гнезднему или диффузному облысению. Алопеция типичный признак СКВ.

Для подострой кожной волчанки характерны папулосквамозные и кольцевидные высыпания с гипопигментацией и телеангиэктазиями в центре.

Поражение слизистых оболочек полости рта при СКВ встречается у 30% детей. Это выглядит как волчаночная энантема (эритематозно-сквамозные пятна с четкими границами и иногда с эрозивным центром, располагающиеся в области твердого неба) или афтозный стоматит (в виде эрозивных или язвенных очагов с кератотическим ободком и интенсивной эритемой).

Поражение суставов является одним из первых клинических признаков СКВ у 80% детей. На разных этапах болезни суставной синдром наблюдается практически у всех больных. По частоте суставной синдром превосходит все остальные проявления СКВ, в том числе и кожный.

Отличительные черты суставного синдрома при СКВ – мигрирующий характер, летучесть боли, быстрое исчезновение после начала лечения глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами.

Наиболее часто суставной синдром проявляется артралгиями в крупных и мелких суставах конечностей, чаще всего в коленных, голеностопных, локтевых и проксимальных межфаланговых суставах пальцев кисти. Характерно множественное и преимущественно симметричное поражение суставов, в основном проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, коленных, голеностопных.

В некоторых случаях развивается генерализованное поражение суставов с вовлечением тазобедренных, локтевых, плечевых суставов, а также шейного отдела позвоночника. Об остром полиартрите при СКВ свидетельствуют периартикулярные реакции, отчетливое повышение местной температуры. Ограничение движений в пораженных суставах и иногда скудный выпот в суставные полости, удерживающийся обычно непродолжительное время. Подострый и хронический полиартриты характеризуются относительно длительным, волнообразным, нередко прогрессирующим течением и отличаются умеренным повышением местной температуры, болезненностью и ограничением функции пораженных суставов, иногда отмечается утренняя скованность. Волчаночный артрит по характеру течения подобен ревматическому и не приводит к формированию эрозивно-деструктивных изменений и стойких деформаций суставов и контрактур.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают эпифизарный остеопороз (I стадия по Штейнброкеру), редко некоторое сужение суставных щелей (II стадия). Костные деструкции (III стадия) или анкилозы (IV стадия) при СКВ не формируются даже при длительном рецидивирующем течении волчаночного суставного синдрома. Следствием перенесенного полиартрита может быть ускоренное созревание ядер окостенения эпифизов пораженных суставов, которые также могут быть обнаружены при рентгенологическом исследовании.

Поражение мышц при СКВ развивается у 30-40% детей в активном периоде СКВ и проявляется миалгиями или полимиозитом. Боль обычно локализуется в симметричных группах мышц конечностей.

Для острого полимиозита характерны болевой синдром и снижение мышечной силы, которое у детей встречается значительно чаще, чем у взрослых. При пальпации определяется тестоватая консистенция мышц с очаговыми уплотнениями. Эти изменения носят нестойкий и кратковременный характер. При лабораторном исследовании у некоторых больных отмечается повышение активности трансаминаз, что свидетельствует о текущем процессе.

При подостром полимиозите болезненность в мышцах выявляется преимущественно при пальпации. Исходом острого и подострого полимиозита может быть умеренная гипотрофия симметрично расположенных, чаще проксимальных мышц конечностей, сочетающаяся с обратимыми сухожильно-

мышечными контрактурами легкой степени в локтевых, плечевых и коленных суставах.

Мышечный синдром не приводит к тяжелой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата и отличается быстрой положительной динамикой при проведении адекватной терапии.

Поражение серозных оболочек (полисерозит) является частым явлением при СКВ. Полисерозит вместе с артритом и дерматитом составляют характерный волчаночный синдромокомплекс у детей. Наиболее часто диагностируют перикардит и плеврит, реже – асептический перитонит, перигепатит и периспленит.

Волчаночный полисерозит протекает тяжело только при очень высокой активности патологического процесса, с большим скоплением жидкости в полостях. Чаще плевроперикардальные спайки, утолщение костальной, междолевой и медиастинальной плевры обнаруживают при рентгенологическом исследовании.

По литературным данным, у детей перикард чаще вовлекается в патологический процесс, чем у взрослых, что нередко протекает клинически асимптомно. При физикальном обследовании лишь у 15-20% пациентов выслушивается обычно непостоянный и негрубый шум трения перикарда. При эхокардиографическом исследовании определяется преимущественно умеренное количество экссудата, частое утолщение и сепарация листков эпи- и перикарда, а также значительная динамичность этих проявлений. В редких случаях при возникновении массивного выпота может развиваться угроза тампонады сердца. При редко встречающемся констриктивном перикардите могут формироваться спайки в полости перикарда вплоть до ее облитерации.

Плеврит, как проявление серозита, также редко имеет яркую клинику. Однако у некоторых пациентов развитие плеврита сопровождается появлением боли в грудной клетке и шумом трения плевры при аускультации, редко может отмечаться массивное скопление экссудата в плевральных полостях.

Кардит является наиболее частым висцеральным признаком СКВ. При клиническом обследовании у детей часто выявляют тахикардию и лабильность пульса. Изменение звучности тонов, возникновение патологических шумов. Для детей в первую очередь характерно поражение миокарда (частота его поражения приближается к 100%), миоперикардит отмечается в 50% случаев, а панкардит – в 30-40% случаев.

Волчаночный кардит характеризуется преимущественно дилатацией левых отделов сердца и гипертрофией миокарда задней стенки левого желудочка и перегородки. В остром периоде отмечаются острые воспалительные признаки в миокарде, которые нередко сочетаются с дистрофическими, а в последующем могут смениться склеротическими изменениями.

При тяжелом диффузном миокардите отмечают расширение границ и изменение звучности тонов, появление систолического шума «мышечного характера», нередко нарушение сердечного ритма. На ЭКГ – признаки нарушения процессов реполяризации миокарда. В ряде случаев нарушается внутрисердечная и внутривентрикулярная проводимость.

Рентгенологически при диффузном миокардите обнаруживают увеличение размеров сердца, сглаженность сердечных дуг. По данным УЗИ сердца – отмечается снижение сократительной способности миокарда. В последние годы, благодаря ранней диагностике СКВ, преобладает миокардит средней и легкой степени тяжести, имеющий более скудные клинические проявления и обнаруживаемый лишь при комплексном инструментальном обследовании.

Клинические симптомы эндокардита в виде систолического и диастолического шумов органического характера наблюдается нечасто, лишь у 15-20% детей с СКВ. Однако, при комплексном инструментальном обследовании, включающем эхокардиографию, те или иные изменения эндокарда обнаруживаются более чем у половины пациентов.

Преобладающим является вальвулит митрального клапана (отечность, утолщения, нечеткость структуры) или его последствия в виде уплотнения створок, которые не вызывают нарушений гемодинамики и не создают условий для возникновения органических шумов. Иногда вальвулит митрального клапана сочетается с поражением клапанов аорты или трехстворчатого клапана. В типичных случаях при аускультации у пациента обнаруживают отчетливый систолический шум органического характера или сочетание систолического шума с диастолическим.

В последние годы характер эндокардита изменился. На фоне рано начатой и активно проводимой терапии проявления эндокардита редко бывают ярко выраженными и претерпевают быстрое обратное развитие на фоне своевременной комплексной терапии. Следует подчеркнуть, что для СКВ нехарактерно формирование клапанных пороков.

В патологический процесс при СКВ вовлекаются также сосуды, в основном артерии среднего и мелкого калибра, но возможно также поражение аорты и ее крупных ветвей. Нередко при высокой активности СКВ у детей отмечают признаки коронарита (в единичных случаях с формированием инфаркта миокарда).

У детей относительно редко в отличие от взрослых встречается синдром Рейно – периодически развивающаяся ишемия пальцев, обусловленная вазоспазмом и структурными поражениями сосудов.

Поражение легких у детей отмечается довольно часто и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, что соответствует морфологическим изменениям сосудов и интерстиция легких. Сосудистый компонент может быть представлен либо васкулитом, либо склерозом сосудов легких, а интерстициальный – поражением интерстиция (в том числе интерстициальной пневмонией) или пневмофиброзом.

У детей преобладают мало- и бессимптомные варианты течения легочно-плеврального синдрома (у 80%), т.е. у большинства больных физикальные признаки поражения легких скудные или отсутствуют. Тем не менее, методы функциональной диагностики выявляют снижение функции легких, явления рестрикции и нарушения диффузии.

Почки у пациента с СКВ являются теми органами, которые наиболее часто вовлекаются в патологический процесс. Волчаночный нефрит (ВН) клини-

чески выявляется у 50-70% пациентов с СКВ, а морфологические изменения в почках встречаются ещё чаще – практически у всех больных. Для ВН характерны все клинические проявления, описанные при гломерулонефритах в целом – от изолированного мочевого синдрома до развития тяжёлого нефротического синдрома и быстро прогрессирующего гломерулонефрита. При этом нет каких-либо специфических признаков, свойственных именно ВН, и при постановке диагноза ориентируются в первую очередь на другие клинические проявления СКВ и на свойственные ей иммунологические изменения. Прогноз СКВ во многом определяется именно вовлечением почек. У 20% пациентов люпус-нефрит может приводить к терминальной почечной недостаточности, особенно при отсутствии адекватного лечения.

Нефрит при СКВ клинически диагностируют у 70-86% детей. ВН у детей в большинстве случаев присоединяется на первом – втором году заболевания, а у трети больных его симптомы имеют место уже в момент дебюта. При этом не всегда такие яркие симптомы СКВ, как дерматит и волчаночная «бабочка», артриты или артралгии, возникают одновременно с нефритом. У каждого второго пациента при развитии ВН в дебюте клиника поражения почек является доминирующей и формирует так называемые «нефритические маски» СКВ.

Вместе с тем следует отметить, что заключение о наличии или отсутствии нефрита, основанное только на изменениях в анализах мочи, является в определенной степени относительным. Это связано с тем, что при проведении морфологических исследований те или иные изменения в почках вплоть до диффузного пролиферативного гломерулонефрита (ГН) обнаруживают у большинства пациентов, в том числе и у тех, кто не имеет клинических признаков поражения почек.

При высокой активности патологического процесса нефрит обычно возникает рано, причем при тяжелом его течении все остальные проявления болезни могут купироваться, что затрудняет диагностику СКВ. Картина ВН разнообразна: от стойкой выраженной протеинурии и микрогематурии до быстро прогрессирующего ГН и терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

В соответствии с классификацией поражения почек при СКВ, основанной на данных морфологического исследования почек, предложенной ВОЗ в 1982 году и пересмотренной в 1995 году выделяют 6 морфологических типов волчаночного нефрита.

I тип – Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. Клинико-лабораторные проявления отсутствуют. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита.

II тип:

IIA – Мезангиальный ГН с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии). Клинико-лабораторные проявления отсутствуют. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита.

II В – Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии). Протеинурия <1 г/сутки. Эритроциты 5-15 в поле зрения. Прогноз благоприятный, но возможна трансформация в более тяжелый тип нефрита.

III тип – Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков). Протеинурия >1 г/сутки (в 20-30% случаев развивается нефротический синдром). Изменения мочевого осадка умеренного характера. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием, высокий риск развития ХПН, возможна резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз относительно благоприятный при адекватной терапии.

IV тип – Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III, с вовлечением более 50% клубочков). Протеинурия >2 г/сутки, выраженная гематурия и цилиндрурия. Высокая частота артериальной гипертензии и почечной недостаточности различной степени выраженности, низкий уровень комплемента. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный.

V тип – Мембранозный ГН (равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов). Протеинурия >3 г/сутки, нефротический синдром, нередко скудный мочевой осадок. Почечная недостаточность и артериальная гипертензия относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для пациентов с умеренной протеинурией, более серьезный при нефротическом синдроме (особенно длительно сохраняющемся).

VI тип – Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз). Клинико-лабораторные признаки ХПН различной степени выраженности. Прогноз неблагоприятный.

Возможно сочетание морфологических изменений, присущих различным типам нефрита, у одного пациента и трансформация одного типа нефрита в другой.

Согласно клинической классификации (В.И.Карташева 1982 г.) можно выделить 3 основные формы волчаночного нефрита у детей.

Нефрит выраженной формы с нефротическим синдромом. Наиболее часто (в 60-68% случаев) ВН у детей может быть представлен нефротической формой, самой тяжелой по клиническому течению и прогнозу. Он характеризуется диффузными отеками вплоть до развития анасарки, массивной протеинурией, преимущественно низкоселективного типа, гипопроотеинемией, нерезкой гиперхолестеринемией, значительной эритроцитурией (у 1/3 больных макрогематурией), лимфоцитурией и цилиндрурией. У большинства детей развиваются стойкая артериальная гипертензия и гиперазотемия.

В основе нефротического нефрита чаще всего лежат морфологические изменения в почках по типу диффузного пролиферативного волчаночного ГН, реже встречается ГН мезангиокапиллярного, мембранозного или фибропластического типа, а также нефросклероз.

Наиболее тяжелую группу больных представляют дети с быстро прогрессирующим волчаночным нефритом, для которого характерны нефротический синдром, выраженная (иногда злокачественная) артериальная гипертензия и быстрое развитие почечной недостаточности с нарастанием клинических проявлений уремии, приводящей к неблагоприятному исходу в течение нескольких недель или месяцев. Морфологически при этом обычно обнаруживают диффузный пролиферативный волчаночный нефрит часто с полулуниями.

Нефрит выраженной формы без нефротического синдрома. Встречается у 12-15% пациентов с СКВ. Характеризуется менее выраженной протеинурией (1,5-3 г/сут) умеренно или низкоселективного типа, значительной гематурией (у 16% макрогематурия), почти у половины пациентов умеренной артериальной гипертензией и нарастающей гиперазотемией. У 60% пациентов морфологические изменения в почках оказываются соответствующими гломерулонефриту мембранозного, а у остальных – мезангиопролиферативного типа.

Латентная форма волчаночного ГН. Развивается у 20-25% больных, характеризуется умеренно выраженным мочевым синдромом (протеинурия <1,5 г/сут; гематурия < 20 эритроцитов в поле зрения; лейкоцитурия <20 в поле зрения). Морфологическая картина в половине случаев соответствует признакам ГН мезангиопролиферативного типа, в остальных случаях выявляются ГН мезангиокапиллярного или мембранозного типа, очаговый пролиферативный волчаночный нефрит или нефросклероз.

Следует отметить, что клинические проявления нефрита весьма относительно коррелируют с морфологическими изменениями.

Так, умеренная протеинурия и гематурия обычно служат отражением мезангиального или очагового пролиферативного гломерулонефрита, при этом они могут наблюдаться и при диффузном варианте ГН. Таким образом, биопсия почек в отдельных случаях может выявить признаки диффузного пролиферативного гломерулонефрита у больных с весьма умеренным мочевым синдромом и сохранной функцией почек. Считается, что без нефробиопсии диагноз ВН не совсем корректен.

Лечение ВН сложная и весьма не однозначная задача. При отсутствии лечения диффузный пролиферативный гломерулонефрит быстро приводит к развитию почечной недостаточности, мембранозный может осложняться развитием нефротического синдрома и артериальной гипертензии, также угрожает развитием ХПН.

Поражение желудочно-кишечного тракта часто встречается при СКВ. В остром периоде заболевания обычно снижается аппетит, возможны тошнота, рвота, боль в животе, диарея. При эндоскопическом исследовании выявляют поражение слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки иногда с образованием эрозий и даже язв.

Патология кишечника в первую очередь связана с поражением сосудов брыжейки, с возможным развитием тромбозов, приводящих к возникновению геморрагий, инфарктов и некрозов, угрожающих перфорацией, кишечным кровотечением и/или фиброзно-гнойным перитонитом. Описаны случаи симптомокомплекса злокачественно текущей болезни Крона.

Гепатомегалия разной степени отмечается почти у всех пациентов с СКВ. В большинстве случаев она имеет реактивный характер. Увеличение размеров печени может появиться после начала кортикостероидной терапии, свидетельствуя о жировой инфильтрации и в последующем о жировой дистрофии. Собственно волчаночный гепатит наблюдается достаточно редко и его необходимо дифференцировать с гепатитами вирусной этиологии.

Поражение нервной системы при комплексном клинико-инструментальном исследовании выявляется более чем у 50% детей с СКВ, причем в некоторых случаях изолированные неврологические расстройства возникают задолго до формирования полисиндромной клинической картины заболевания. Тяжелое поражение ЦНС может явиться причиной летального исхода, поэтому рассматривается при СКВ в качестве неблагоприятного прогностического фактора.

Нейропсихические нарушения, наблюдаемые при СКВ, могут быть обусловлены различными причинами: поражением нервной системы вследствие собственно волчаночного процесса (антифосфолипидный синдром (АФС), васкулит и васкулопатия с гиалинизацией сосудов и эндотелиальной пролиферацией, иммунокомплексный васкулит, тромбоз мелких и крупных сосудов, воздействие антинейрональных антител и антител к рибосомальному протеину Р, отек мозга и др.); вторичным поражением ЦНС при тяжелой полиорганной симптоматике (эклампсия при тяжелом нефрите, тромбоэмболические осложнения при бородавчатом эндокардите и др.) и могут явиться следствием осложнений проводимого лечения («стероидные» психозы, инфекционные осложнения, артериальная гипертензия и т.п.) или сопутствующего неврологического заболевания. Возможно развитие психозов, судорожного синдрома, эпилептических припадков.

Нарушения функции нервной системы при СКВ у детей чрезвычайно разнообразны, поражаться могут практически любые ее отделы. Среди клинических проявлений у детей часто встречается головная боль, в том числе мигреноподобная. Причины головной боли весьма многообразны, но нередко отчетливо прослеживается связь возникновения и интенсивности головной боли с нарастанием активности СКВ, что заставляет считать ее проявлением основного заболевания. Интенсивная головная боль может указывать на развитие серозного менингита, тромботических осложнений и др., что требует дифференциального диагноза и проведения тщательного неврологического обследования.

Судорожный синдром наблюдается у 5-8% пациентов с СКВ и часто представлен генерализованными эпилептическими припадками. Судороги могут быть отражением очагового поражения мозга, но в основном при КТ и МРТ не выявляется никаких очаговых изменений. У большинства этих пациентов обнаруживают антифосфолипидные антитела и диагностируют АФС. Иногда эпилептические припадки задолго предшествуют другим проявлениям СКВ в виде моносиндрома, но чаще они проявляются при дальнейшем прогрессировании заболевания на фоне очередного обострения и сочетаются с другими органическими церебральными синдромами.

Органическое поражение головного мозга при СКВ часто обусловлено тромботической васкулопатией с формированием множественных мелких инфарктов в корковых или подкорковых отделах мозга, а также диффузным его поражением, опосредованным антинейронными антителами. Это часто проявляется нарушением когнитивных функций (память, внимание, мышление) и эмоционально-личностными расстройствами пациента (эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, депрессия).

У большинства детей когнитивные и эмоционально-личностные расстройства выражены умеренно, но в некоторых случаях они прогрессируют и у пациентов заметно снижается интеллект вплоть до развития деменции. Предполагают, что причиной когнитивных нарушений может быть также длительная кортикостероидная терапия.

У пациентов с высокой активностью СКВ может развиваться продуктивная симптоматика в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, шизофреноподобных расстройств, аффективных синдромов (маниакальный и депрессивный), двигательного беспокойства, нарушений сна. Указанная симптоматика может сохраняться в течение нескольких недель и постепенно исчезать по мере снижения активности заболевания и уменьшения выраженности клинических проявлений волчанки.

При выявлении неврологической симптоматики необходимо установить, вызвано ли поражение ЦНС первичными механизмами – иммунными процессами, васкулитом или васкулопатией или вторичными – инфекционными, токсическими и др., требующими специального лечения. Уточнение генеза неврологических расстройств у больного чрезвычайно важно для выбора адекватной терапии, но вызывает большие трудности в связи с отсутствием четких диагностических критериев и требует проведения дополнительного обследования пациента.

Исследование цереброспинальной жидкости в первую очередь позволяет исключить инфекционные осложнения или кровоизлияние. В ликворе пациентов с СКВ обычно выявляют умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение содержания белка; могут быть обнаружены антинейронные антитела, АНФ, антитела к ДНК, Sm-, Ro-, La- и Р-антигенам.

При появлении у больного эпилептических припадков или других симптомов поражения головного мозга показано проведение ЭЭГ, КТ или (предпочтительно) МРТ, которые позволяют исключить другие заболевания, в том числе объемные. С помощью МРТ у пациентов с СКВ обнаруживают зоны инфарктов и геморрагий в головном мозге, являющихся одной из возможных причин церебральной атрофии, расширение борозд, признаки гидроцефалии, а также очаги поражения в спинном мозге.

Американской ревматологической ассоциацией предложены следующие критерии диагностики нейропсихических расстройств у пациентов с СКВ:

Большие критерии:

Неврологические:

1) судорожные приступы;

- 2) очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, параличи черепных нервов, нарушение походки, поперечный миелит, нейропатия);
- 3) генерализованные расстройства (нарушение сознания, энцефалит, очаговые мозговые синдромы).

Психические:

- 1) психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения);
- 2) органические синдромы поражения головного мозга.

Малые критерии:

Неврологические:

- 1) парестезии без объективного подтверждения;
- 2) головная боль;
- 3) псевдоотек диска зрительного нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Психические:

- 1) реактивная депрессия;
- 2) перепады настроения;
- 3) нарушение умственных способностей;
- 4) беспокойство;
- 5) нарушение поведения.

Для диагностики поражения ЦНС при СКВ необходимо наличие одного большого или одного малого критерия в сочетании с изменениями на ЭЭГ или сцинтиграмме, изменениями состава цереброспинальной жидкости, а также нарушениями, выявленными при церебральной ангиографии.

Классификация СКВ основана на определении активности и клинического варианта течения болезни.

В зависимости от остроты начала, времени наступления генерализации процесса, особенностей клинической картины и скорости прогрессирования заболевания выделяют 3 варианта течения СКВ:

- острый – внезапное начало, быстрая генерализация с формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, высокая иммунологическая активность, неблагоприятный исход при отсутствии лечения;
- подострый – постепенное начало, более поздняя генерализация, волнообразность с возможным развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом;
- первично-хронический – моносиндромное начало, поздняя и клинически малосимптомная генерализация и относительно благоприятный прогноз.

В большинстве случаев у детей отмечается острое и подострое течение СКВ. Первично-хроническое течение заболевания наблюдается лишь у каждого десятого ребенка.

Активность СКВ определяют на основании тяжести состояния пациента с учетом имеющихся клинических и лабораторных проявлений заболевания. Это

имеет большое значение для определения тактики лечения на каждом этапе заболевания. Традиционно выделяют 3 степени активности СКВ.

Для высокой активности (III степень) характерна высокая лихорадка, выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом, эндомиокардит, экссудативный перикардит и/или плеврит), тяжелое поражение ЦНС, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит), повышение СОЭ более 45 мм/ч, наличие АНФ и АТ к ДНК в высоком титре, значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов C_3 , C_4).

Для умеренной активности (II степень) характерна субфебрильная лихорадка, умеренно выраженные признаки поражения различных органов (полиартралгии или полиартрит, дерматит, умеренная реакция со стороны серозных оболочек, нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций), повышение СОЭ в пределах 25-45 мм/час, наличие АНФ, АТ к ДНК, ЦИК в умеренном титре.

При низкой активности (I степень) общее состояние пациента обычно не нарушено, лабораторные показатели изменены мало, признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании, отмечаются неяркие проявления кожного и суставного синдромов.

При ремиссии у пациента отсутствуют клинические и лабораторные признаки активности процесса.

Для более точной оценки состояния пациентов при динамическом наблюдении используют различные балльные индексы.

«Волчаночный криз» диагностируют у пациента в критическом состоянии, характеризующемся развитием выраженной функциональной недостаточности какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса.

При волчаночном кризе состояние пациента очень тяжелое или критическое за счет вовлечения в патологический процесс многих органов и систем и развития выраженной функциональной недостаточности кризового органа, обусловленной аутоиммунным процессом. Криз протекает на фоне значительных иммунологических сдвигов, обязательным его компонентом является выраженная эндогенная интоксикация, отражением которой служит высокая температура, дистрофия, анорексия, тахикардия и микроциркуляторные нарушения.

В зависимости от того, что является органом-мишенью или «кризовым» органом, пораженным наиболее тяжело и определяющим возможность летального исхода, выделяют клинические варианты волчаночного криза (по Карташевой В.И., 1995): моноорганный (85%) (почечный – 32% случаев, церебральный – 20%, гемолитический – 18%, кардиальный – 10%, абдоминальный – 3%, легочный – 2%) и полиорганный (15%) (почечно-абдоминальный – 9% случаев, почечно-кардиальный – 3%, церебро-кардиальный – 3%).

У детей в большинстве случаев криз имеет характер моноорганный, полиорганный криз встречается значительно реже. Среди моноорганных кризов по частоте преобладает почечный, который, кроме того, является составной ча-

стью почти всех полиорганных кризов. При любой органной локализации волчаночного криза почти у всех детей поражены и другие органы и системы, но менее тяжело, без резкого нарушения их функции и тех морфологических изменений, которые присущи кризовому органу.

Атрибутами *почечного криза* являются нефрологический синдром, массивная эритроцитурия (нередко макрогематурия), острая почечная недостаточность, артериальная гипертензия значительной выраженности.

При *церебральном кризе* наряду с висцеральной патологией отмечаются церебральные синдромы, имеющие органическую основу и сопровождающиеся церебральной недостаточностью. Неврологическая симптоматика, определяющая критическое состояние больных, включает: судорожный синдром, острый психоз, гемиплегию и параплегию, грубые корковые нарушения в сочетании с акинетико-ригидным синдромом, хронический гиперкинез, поперечный спинальный блок. Нарушение сознания разной степени выраженности. Указанные симптомы являются результатом менингоэнцефаломиелополиневрита, миелоэнцефалита, реже энцефалита или менингита и др.

Кардиальный криз диагностируют при критическом состоянии больного, обусловленном поражением сердца с нарушением его деятельности. Собственно волчаночный аутоиммунный кардиальный криз может развиваться вследствие экссудативного перикардита с массивным выпотом в перикард, когда возникает тампонада сердца или имеется реальная угроза ее развития, а также вследствие острой сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма, обусловленных эндокардитом Либмана-Сакса, тяжелым миокардитом, инфарктом миокарда.

Абдоминальный криз протекает с клинической картиной острого живота. Чаще всего он отражает поражение кишечника вследствие васкулита. Приводящего к развитию ишемического энтерита или энтероколита с изъязвлениями, возникновению кровоизлияний, иногда инфарктов кишечника. Процесс может осложняться парезом кишечника, перфорацией с развитием перфоративного перитонита, кишечным кровотечением. Причиной абдоминального криза могут быть также перитонит как проявление полисерозита, острый волчаночный панкреонекроз как следствие артериита или тромбоза, апоплексия яичника, разрыв печени или селезенки вследствие паренхиматозного кровоизлияния или инфаркта.

Легочный криз представляет собой тяжелое поражение легочной ткани, что сопровождается синдромом дыхательных расстройств и легочным кровотечением. Клиническими признаками легочного криза являются острое развитие дыхательного дистресс-синдрома с признаками легочной недостаточности, появление и быстрое распространение по всем полям легких влажных хрипов, кровохарканье и резкое падение содержания гемоглобина крови. Легочный криз может быть обусловлен фибриноидным некрозом сосудов. Альвеолярных стенок и перегородок, а также тяжелыми коагулологическими нарушениями.

Гематологический криз включает гемолитический криз, острый тромбоцитопенический синдром, острую лейкопению со снижением числа лейкоцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее или их сочетание.

Для гемолитического криза характерно острое развитие тяжелой аутоиммунной анемии с угрозой серьезных осложнений (анемическая кома, тромбозы с формированием инфарктов, что сопровождается развитием геморрагического синдрома с появлением петехий, экхимозов, кровоизлияний различной локализации, носовых кровотечений, меноррагий, гематурий и др.

Критические ситуации различного рода, обусловленные тромбозом и/или кровоточивостью, могут развиваться у больных СКВ с антифосфолипидным синдромом.

Периферический сосудистый криз включает распространенное поражение кожи по типу буллезного пемфигоида, а также герпетического дерматита или эксудативной многоформной эритемы.

Оценка активности СКВ имеет большое значение для выбора терапии. Мониторинг активности СКВ на современном этапе развития ревматологии включает в себя специально созданные инструменты – индексы активности. Все современные индексы активности СКВ представляющие собой комбинацию клинических и лабораторных признаков СКВ, были разработаны с целью стандартизации оценки активности заболевания, при этом 5 индексов активности СКВ прошли валидацию и широко используются в мировой медицинской лечебной и научной практике:

1. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), (Bombardier и соавт. 1992)

2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), (Liang и соавт. 1989)

3. European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), (Vitali и соавт. 1992)

4. Lupus Activity Index (LAI) (Petri и соавт. 1992)

5. Classic British Isles Lupus Assessment Group Index (Classic BILAG) (Hay и соавт. 1993)

В педиатрической ревматологии чаще используются шкалы SLEDAI и BILAG.

Для количественной оценки динамики активности СКВ в процессе лечения в течение последнего десятилетия используют балльную шкалу SLEDAI (приложение 2). С помощью шкалы SLEDAI можно осуществлять объективный поэтапный контроль за динамикой состояния больного и оценивать эффективность проводимой терапии.

Диагностика СКВ у детей

Клинические и иммунологические проявления СКВ настолько многообразны, что практически у каждого пациента имеются индивидуальные особенности, отличающие его от других.

Чрезвычайный клинический полиморфизм СКВ является главной причиной того, что ее диагностика остается сложной задачей. Обычно диагноз не вызывает затруднений лишь в типичных случаях при наличии характерных кожных изменений в виде эритематозной «бабочки», сочетающихся с полиартритом, лихорадкой, алопецией, прогрессирующей дистрофией на фоне лейкопе-

нии, значительно повышенной СОЭ, гипергаммаглобулинемии. При высокой активности клиническая картина дополняется выраженной лимфаденопатией, полисерозитом, нефритом, эндокардитом, пневмонитом, цереброваскулитом.

Однако типичные для СКВ эритематозные высыпания на лице встречаются не у всех пациентов. Кроме того, кожные изменения обычно быстро купируются под влиянием лечения кортикостероидами и цитостатиками. В некоторых случаях на протяжении месяцев и даже лет заболевание может проявляться моносиндромом, например полиартритом или синдромом Верльгофа, формируя клинические «маски» СКВ, что затрудняет диагностику. У других пациентов типичные признаки СКВ быстро исчезают, а в клинической картине доминируют синдромы, лишенные нозологической специфичности, например почечная.

Данные лабораторных методов в качестве диагностических тестов не удовлетворяют полностью запросам практика, так как не имеют абсолютной специфичности и чувствительности, определяются у больных в основном в остром периоде при наличии полисистемного, развернутого заболевания и отсутствуют в периоде ремиссии и в начальной фазе СКВ. Диагноз ставят на основании клинических данных и подтверждают специфическими лабораторными изменениями.

Диагноз системной красной волчанки должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для диагностики СКВ в настоящее время наиболее широко используют критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией (АРА) в 1997 году. Согласно классификации выделяют 11 признаков:

1. Высыпания в скуловой области: фиксированная эритема плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах с тенденцией к распространению на назолабиальные складки.
2. Дискоидные высыпания: эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератотическим нарушением и фолликулярными пробками; на старых очагах могут встречаться атрофические рубчики.
3. Фотосенсибилизация: кожные высыпания как результат необычной реакции на инсоляцию по данным анамнеза или наблюдениям врача.
4. Язвы полости рта: Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные, наблюдаемые врачом.
5. Артрит: неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом.
6. Серозит:
 - а) плеврит (плевральные боли в анамнезе и/или шум трения плевры при аускультации и/или плевральный выпот) и/или
 - б) перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или выпот в перикарде при эхокардиографии, ЭКГ-признаки).
7. Поражение почек:
 - а) стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или
 - б) цилиндрuria (эритроцитарные, канальцевые, зернистые, смешанные цилиндры).

8. Неврологические нарушения: судороги или психоз, не связанные с приемом лекарств или метаболическими нарушениями вследствие уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса.

9. Гематологические нарушения:

- а) гемолитическая анемия с ретикулоцитозом;
- б) лейкопения (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$) при двух и более определениях;
- в) лимфопения (менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) при двух и более исследованиях;
- г) тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарств.

10. Иммунологические нарушения:

- а) антитела к нативной ДНК в повышенных титрах;
- б) наличие антител к Sm-антигену;
- в) наличие антифосфолипидных антител:
 - повышенный титр антител к кардиолипину (IgM или IgG);
 - выявление волчаночного антикоагулянта стандартным методом;
 - ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 месяцев при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы или в тесте абсорбции флюоресцирующих антитрепонемных антител.

11. Антинуклеарный фактор (антинуклеарные антитела): повышение титров АНФ в тесте иммунофлюоресценции (или другим методом), не связанное с приемом лекарств, способных вызывать лекарственную волчанку.

При наличии у пациента 4 или более признаков в любом сочетании диагноз СКВ считается достоверным.

В случае включения пациента в клиническое исследование рекомендуется использовать диагностические критерии SLICC, 2012 (приложение 3), согласно которым для установления диагноза СКВ должно быть 4 критерия, один из которых должен быть иммунологический (любой из: а-ДНК, АНФ, Sm, а-KL, C₃, C₄).

Дифференциальный диагноз при СКВ проводят с синдромом хронической усталости, фибромиалгией, системными формами ЮРА, узелковым полиартериитом, смешанной криоглобулинемией при гепатите С, сывороточной болезнью, ВИЧ-инфекцией/СПИД, злокачественными образованиями, оверлап-синдромом при ЮС и др.

СКВ и антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой своеобразный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии с невынашиваемостью беременности, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения.

Формирование АФС связывают с присутствием антител к отрицательно заряженным, реже нейтральным фосфолипидам и/или фосфолипид-связывающим сывороточным белкам. Имеются данные о том, что АФЛ могут оказывать влияние как на сосудистые, так и на клеточные и гуморальные ком-

поненты коагуляционного каскада. Приводя к нарушению нормального баланса между протромботическими и антитромботическими процессами в сторону тромбообразования. Кроме того, АФЛ играют определенную роль в развитии тромбоцитопении и гемолитической анемии. Возможные механизмы патогенетической активности АФЛ обусловлены прямым повреждением эндотелия, стимуляцией синтеза эндотелиальными клетками фактора активации тромбоцитов, антителозависимой активацией тромбоцитов, подавлением активности эндогенных антикоагулянтов, нарушением процесса фибринолиза, активацией нейтрофилов и нарушением клиренса иммунных комплексов и др.

Таблица 17 – Клинические и лабораторные проявления АФС (по Е.Л.Насонову и др., 1999)

Локализация изменений	Возможные клинические или лабораторные проявления
1. Вены	
Конечности	Тромбоз глубоких вен, тромбоз флебит
Мозг	Тромбоз венозных синусов
Печень:	
крупные сосуды	Синдром Бадда-Киари
мелкие сосуды	Гепатомегалия, увеличение уровня печеночных ферментов
Почки	Тромбоз печеночных вен с инфарктом или без него
Надпочечники	Тромбоз центральной вены, геморрагии, инфаркт, надпочечниковая недостаточность
Легкие	Легочная тромбоэмболия, капилляриты с легочными геморрагиями. Легочная гипертензия
Крупные вены	Синдром верхней или нижней полой вены
Кожа	Сетчатое ливедо, кожные узелки, пурпура
Глаза	Тромбоз вен сетчатки
2. Артерии	
Конечности	Ишемия, гангрена
Головной мозг:	
крупные сосуды	Инсульт, транзиторные ишемические атаки, синдром Снеддона
мелкие сосуды	Острая ишемическая энцефалопатия, мультиинфарктная деменция
Плацента	Инфаркт плаценты, внутриутробная гибель плода
Сердце:	
крупные сосуды	Инфаркт миокарда, тромбоз шунта после АКШ
мелкие сосуды	Острая сердечная недостаточность, кардиомиопатия
клапаны	Вегетации, регургитация, стеноз
полость сердца	Внутрисердечный тромб
Почки:	
крупные сосуды	Тромбоз почечной артерии, инфаркт почки
мелкие сосуды	Почечная тромботическая микроангиопатия
Печень	Инфаркт печени, узловатая регенераторная гиперплазия
Аорта	
сосуды дуги аорты	Синдром дуги аорты
брюшной отдел	Ишемия кишечника
Кожа	Дигитальная гангрена, поверхностные пятна. Напоминающие васкулиты, хронические язвы голени, геморрагии в подногтевое ложе
Глаза	Тромбоз артерий и сетчатки
Кости	Асептический некроз
3. Лабораторные нарушения	Тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, ЛПРВ, удлинение АЧТВ, нарушения липидного обмена
4. Иммунологические нарушения	АКЛ, волчаночный антикоагулянт, антитела к β_2 -ГП и др.; АНФ (часто), АТ к ДНК (редко)

В основе АФС лежат невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, что определяет чрезвычайную широту спектра его клинических проявлений.

Для диагностики АФС разработаны клинические критерии, дополненные лабораторными тестами. Лабораторная диагностика в широкой клинической практике основана на определении волчаночного антикоагулянта (ВА) с помощью функциональных тестов и АКЛ иммуноферментным методом. В целом ВА обладает более высокой специфичностью, а ФКЛ – большей чувствительностью для диагностики АФС. Предполагают, что большое клиническое значение для определения риска тромботических нарушений могут иметь антитела и к другим фосфолипидсвязывающим белкам, в частности к β_2 -ГП I.

АФС может быть как первичным, так и вторичным при ревматических заболеваниях. В том числе и при СКВ, аутоиммунной патологии, злокачественных новообразованиях, применении лекарственных препаратов, инфекционных заболеваниях и др.

Исследования, проведенные в России (Шпитонкова О.В., 1997), продемонстрировали, что на основании клинико-лабораторных критериев АФС диагностируется у 35% детей с СКВ, причем у 15% больных признаки АФС наблюдаются в дебюте заболевания, а у 20% – появляются при последующих рецидивах.

Ведущим признаком АФС при СКВ у детей является тромбоз, определяющий развитие разнообразной клинической симптоматики; реже наблюдаются гематологические нарушения – тромбоцитопения, гемолитическая анемия или их сочетание, известные как синдром Эванса.

Среди тромботических осложнений при СКВ у детей преобладает тромбоз мелких сосудов кожи, представленный ладонной и подошвенной эритемой, поверхностным кожным некрозом, сетчатым ливедо, пурпурой, язвами кожи.

Среди больных выявлялись случаи тромбоза артерий головного и спинного мозга, приводившие к транзиторным нарушениям мозгового кровообращения, инсульту, ишемическому инфаркту спинного мозга. Встречались инфаркты почек, легких, миокарда, тромбоэмболия легочной артерии. Венозный тромбоз был представлен тромбозом глубоких вен конечностей, шейных вен, центральной вены сетчатки, почечных вен.

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений трудно прогнозируемые, поскольку не коррелируют с изменениями титров АФЛ и активностью СКВ. Наиболее тяжелый прогноз отмечен при развитии так называемого катастрофического АФС (острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия), характеризующаяся острым мультиорганным тромбозом и имитирующая синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания или гемолитико-уремический синдром.

Таблица 18 – Классификационные критерии АФС (Alarcon-Segovia D. Et al., 1992; в модификации Piette J.-С., 1996)

А. Клинические проявления	Сетчатое ливедо Тромбоцитопения Привычное невынашивание беременности Венозный тромбоз Гемолитическая анемия Артериальный тромбоз Язвы голени Легочная гипертензия Поперечный миелит		
Б. Классификационные группы			
Уровень АКЛ	Число клинических проявлений		
	2	1	0
Высокий/умеренный	Определенный	Вероятный	Сомнительный
Низкий	Вероятный	Сомнительный	Отсутствует
Отсутствует	Сомнительный	Отсутствует	то же

Правильная трактовка симптомов и своевременное выявление АФС у больных СКВ имеют большое практическое значение, поскольку заставляют существенно корректировать проводимую терапию.

Лечение СКВ у детей

Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами с привлечение специалистов других медицинских специальностей (врачи-нефрологи, врачи-дерматологи, врачи-гематологи, врачи-кардиологи, врачи-неврологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), стремиться к поддержанию нормальной массы тела. У пациентов с СКВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.

Основное место в лечении СКВ занимают глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики и аминохинолиновые препараты.

Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно-важных органов должны быть использованы низкие дозы ГКС и/или аминохинолиновые препараты. НПВЛС используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов. При недостаточной эффективности ГКС или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетила микофе-

нолат или метотрексат). При низкой активности СКВ – назначают преднизолон в дозе 0,3-0,5 мг/кг в сутки, рекомендуемая ежедневная доза не должна превышать 20-25 мг. Пациентам с умеренной активностью заболевания – назначают средние дозы ГК: 0,7-1 мг/кг в сутки в течение 2-4 недель с постепенным снижением до поддерживающей дозы. При тяжелых формах СКВ (высокая активность, поражение ЦНС, нефрит и др.) – 1-1,5 мг/кг/сутки (но не более 60 мг в сутки), длительностью 4-12 недель, с постепенным снижением до поддерживающей (7,5-10 мг в сутки) на долгие годы. Пульс-терапия (инфузии 6-метилпреднизолона 3 дня из расчета 10-20 мг/кг) назначается в случаях торпидного течения, при критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь.

Наряду с основными препаратами при показаниях могут быть использованы антибиотики, препараты крови, противовирусные и противогрибковые препараты, антикоагулянты, дезагреганты, мочегонные и гипотензивные препараты. При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные препараты.

Поражение жизненно-важных органов при СКВ может привести к необратимой утрате функции и/или летальному исходу. Например, при нефрите, к развитию терминальной почечной недостаточности, при поражении сердца к тяжелой сердечной недостаточности, угроза жизни нередко наблюдается при поражении ЦНС, развитии альвеолита, анемии и тромбоцитопении. В случаях прогрессирующего течения СКВ, с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов ГКС назначаются в высоких (подавляющих) дозах. ГКС в терапии СКВ занимают особое место и их назначение является обязательным при средней и высокой активности СКВ. Длительность терапии практически не ограничена и может продолжаться в течение многих лет. При достижении улучшения, снижении активности болезни – доза ГКС может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7-10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. При длительном приеме ГКС у больных необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы.

Цитостатики (цитостатические иммунодепрессанты) назначаются больным СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающимся поражением жизненно-важных органов и систем. Для индукционной терапии используется циклофосфамид (ЦФ) или мофетила микофенолат (ММФ). ЦФ назначается при развитии волчаночного нефрита по 500-1000 мг/м² внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев или по 500 мг каждые 2 недели, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 600 мг/м² 2 раза в сутки (не более 2 г) в течение 6 месяцев. ЦФ и ММФ применяются в комбинации с пульс-терапией 6-метилпреднизолоном и последующим назначением ГКС внутрь в дозе 0,5-1,0 мг/кг. Индукционная терапия проводится в течение 3-6 месяцев. При достижении клинко-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве

поддерживающей терапии: ММФ в дозах 600 мг/м^2 2 раза в сутки или азатиоприн 2 мг/кг в день в течение 6 месяцев. В отдельных случаях может быть использован циклоспорин. Цитостатики являются важнейшим компонентом лечения СКВ, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так и при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем. При назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения.

Циклофосфамид является препаратом выбора при волчаночном нефрите, при тяжелом поражении ЦНС. Назначение циклофосфамида ежемесячно по $500-1000 \text{ мг/м}^2$ в/венно капельно в течение 6 месяцев, а затем каждые 3 месяца в течение 2-х лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по $1,0 \text{ г/сутки}$ в течение 3 последовательных дней) и пероральным приемом преднизолона $0,7-1,0 \text{ мг}$ на кг массы): это единственный путь, увеличивающий выживаемость больных с пролиферативным волчаночным нефритом. Применение циклофосфамида при формах СКВ, рефрактерных к монотерапии преднизолоном.

Схемы лечения циклофосфамидом: пероральный прием препарата в дозе $1-2 \text{ мг/кг/сутки}$; интермитирующее в/венное болюсное введение высоких доз препарата ($500-1000 \text{ мг/м}^2$), то есть пульс-терапия; на фоне в/венного введения циклофосфамида частота побочных реакций меньше, особенно проявлений геморрагического цистита.

Побочные реакции циклофосфамида. Наиболее частые проявления - подавление костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения) и желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). Перед началом инфузии циклофосфамида для профилактики тошноты/рвоты (за $10-15$ минут) в/в вводится метоклопрамид. Частым побочным эффектом является аллопеция, но прерывание терапии ведет к нормализации роста волос. Инфекционные осложнения являются показанием к прерыванию терапии, возможны - аменорея, азооспермия, бесплодие, поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит), гепатотоксичность, кардиотоксичность (редко), злокачественные новообразования (редко), что является абсолютным противопоказанием к отмене препарата.

Азатиоприн. Применяется для лечения менее тяжелых, но резистентных к ГК клинических проявлений СКВ. Применяют азатиоприн в дозе $100-200 \text{ мг/сутки}$. Может применяться в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей использовать более низкие дозы ГК (стероидсберегающий эффект); с этой же целью можно применять метотрексат ($7,5-15 \text{ мг}$ в неделю) и циклоспорин ($4-5 \text{ мг/кг/сутки}$). Азатиоприн следует использовать для поддержания ремиссии волчаночного нефрита, индуцированного циклофосфамидом.

Метотрексат целесообразно назначать при рефрактерном к монотерапии ГК волчаночном артрит и поражениях кожи.

Циклоспорин (менее 5 мг/кг/сут) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, а также при тромбоцитопении.

Гидроксихлорохин (плаквенил). Относится к противомалярийным средствам. Эффективность связана с его способностью изменять активность ряда ферментов (фосфолипаза, цитохром С-редуктаза, протеаза, гидролаза и др.), стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование простагландинов, тормозить хемотаксис и фагоцитоз, влиять на продукцию ИЛ-1, обладает иммунодепрессивной и некоторой противовоспалительной активностью. Показания: ЮРА/ ЮХА, СКВ, некоторые болезни кожи.

Гидроксихлорохин (плаквенил) при СКВ. Гидроксихлорохин следует назначать при поражениях кожи, суставов. Препарат позволяет предотвратить обострение СКВ, снижает уровень липидов, уменьшает риск тромботических осложнений. При его назначении показан офтальмологический контроль (угроза развития ретинопатии).

Плазмаферез показан при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражениях ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре; этот метод рекомендуется для лечения наиболее тяжелых больных с быстро нарастающей полиорганной недостаточностью (пневмонит, люпус-нефрит с почечной недостаточностью, поражение ЦНС и др.) в сочетании с активной терапией (пульсы) циклофосфамидом и ГКС.

В настоящее время очень активно обсуждается трансплантация стволовых клеток, как один из перспективных методов базисного лечения СКВ.

У больных с АФС не следует использовать ингибиторы ЦОГ-2, так как они могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.

Лечение СКВ в зависимости от преобладания клинических проявлений

Поражение кожи:

Гидроксихлорохин (200-400 мг/сутки); топические глюкокортикоиды.

Избегать применения фторированных препаратов (особенно на область лица) в связи с риском развития атрофии кожи; использовать солнцезащитные кремы.

При генерализованном поражении кожи – показана комбинированная терапия низкими дозами ГКС + аминохинолоновые препараты (резохин, плаквенил, гидроксихлорохин); при отсутствии эффекта – азатиоприн (2-3 мг/кг массы в сутки) или метотрексат (7,5 – 15 мг/неделю).

Артралгии / артриты. Низкие дозы ГКС (10 мг/сутки преднизолона). Гидроксихлорохин (200 – 400 мг/сутки). НПВЛС – в стандартных дозах; у больных с АФС – не использовать специфические ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид). При отсутствии эффекта – метотрексат (7,5 – 15 мг/нед).

При полисерозите (плеврит/перикардит). Преднизолон 0,25 – 0,5 мг /кг в сутки. НПВП в стандартных дозах. При неэффективности – пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с азатиоприном. При частых рецидивах серозита – иммуноглобулин в/в (0,5 г/кг/сут) в течение 5 последовательных дней.

При пневмоните – пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом, с последующим назначением ГКС через рот в дозе 1 мг/кг/сутки.

Аутоиммунная гемолитическая анемия. Преднизолон 1 мг/кг в сутки

В случае выраженного (менее 70 г/л) и быстро прогрессирующего снижения гемоглобина – проводится пульс-терапия метилпреднизолоном (до 800-100 мг/сут) в течение 3 последовательных дней. При неэффективности ГКС – азатиоприн (2-3 мг/кг/сут) или циклофосфамид (0,75-1,0 г/м²).

Тромбоцитопения (тромбоциты ниже 0,05 на10⁹ /л). Преднизолон 1 мг/кг/сутки. При быстром снижении тромбоцитов – пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 3 дней. При отсутствии эффекта от этой терапии в течение 1 недели – на фоне ГКС провести пульс-терапию циклофосфамидом или назначить азатиоприн (2-3 мг/кг в сутки). При неэффективности иммуносупрессивной терапии и наличии геморагического синдрома – ВВИГ (0,5 г/кг в сутки – 3-5 дней).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс – терапия ГКС.

Нейропсихические нарушения. Преднизолон 1 мг/кг/сутки в сочетании с ЦФ (ежемесячно болюсно 500-1000 мг/м²). При развитии побочных реакций на фоне лечения циклофосфамидом – азатиоприн (2-3 мг/кг/сут). При развитии угрожающих для жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус и др.) – плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метил-преднизолоном (1000 мг) и циклофосфамидом (не менее 1 г/м²).

При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня антител к ДНК и/или криоглобулинов в сыворотке крови показано применение плазмафереза, ежедневно или через день, с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы. Назначение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5-1 г\кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.

При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала интенсивной терапии рекомендуется назначать ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг).

Рекомендации по применению Ритуксимаба при жизненноугрожающем поражении ЦНС основаны на данных о высокой эффективности анти-В-клеточной терапии у больных СКВ с развитием комы, каталепсии, поперечного миелита и психоза, при отсутствии эффекта от применения массивных доз ГК, ЦФ, иммуноглобулина и плазмафереза.

Волчаночный нефрит (выбор терапии зависит от морфологического класса нефрита). Биопсия почки при отсутствии противопоказаний должна проводиться у всех пациентов с СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN\RPS.

Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным типом нефрита. При выявлении I или II класса назначение подавляющей иммуносупрессивной и ГКС терапии не проводится. В случаях выявления протеинурии $\geq 0,5$ г\сутки и эритроцитурии требуется назначение ГКС и азатиоприна. При наличии III класса ВН (субэндотелиальные депозиты и пролиферативные

изменения <50% клубочков) требуется агрессивная терапия ГКС и иммунодепрессантами. Класс V (субэпителиальные депозиты и утолщение мембран капилляров клубочков) при сочетании с III/IV классом, требуют терапии как III и IV класс. «Чистый V мембранозный класс ВН» рассматривается иначе, чем класс VI. Класс VI, склероз более 90% клубочков, требует подготовки к пересадке почки, а не иммуносупрессивной терапии.

При выявлении активного волчаночного нефрита, помимо основной терапии ГКС и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия:

- Амнихиолиновые препараты (плаквенил) назначается в дозах от 200 до 400 мг в день, при отсутствии противопоказаний;

- При наличии протеинурии > 0,5г\сутки назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

Рекомендация по целесообразности назначения плаквенила основана на данных проспективного контролируемого исследования, продемонстрировавшего уменьшение обострений СКВ при назначении гидроксихлорохина (ГХ). При назначении ГХ уменьшается индекс повреждения, включая повреждение почек и риск гиперкоагуляции.

Рекомендации по индукционной терапии ВН III/IV класса. С целью подавления активности ВН обязательным компонентом индукционной терапии являются ЦФ и ММФ. Иммуносупрессивная терапия назначается в комбинации с 3-х дневной пульс терапией 6-метилпреднизолоном (из расчета 10-20 мг/кг) и последующим назначением ГКС внутрь в дозах 0,5-1 мг\кг в сутки, снижение дозы при достижении эффекта.

ММФ: назначается в дозах 600 мг/м² 2 раза в сутки (не более 2 г) в течение всего периода индукционной терапии (6 месяцев).

ЦФ: рекомендуется 2 режима назначения ЦФ при ВН:

1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением Азатиоприна или ММФ внутрь (уровень доказательности В)

2. «Высокие дозы» ЦФ внутривенно по 500-1000 мг/м² поверхности тела + 6 метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, затем назначается ММФ или Азатиприн внутрь (уровень доказательности А).

Выбор дозы ММФ зависит от клинико-морфологической картины заболевания, например при III классе нефрита без полулуний или при наличии протеинурии и стабильном уровне креатинина (при отсутствии данных биопсии почки) приемлемой может быть доза ММФ в 600 мг/м² 2 раза в сутки (не более 2 г). При наличии III-IV класса с полулуниями, а также у больных с протеинурией и увеличением уровня креатинина в последние 1-3 месяца доза ММФ должна составлять 2 г в сутки. Оптимизация назначения ММФ может быть осуществлена заменой на микофеноловую кислоту или кишечнорастворимый микофенолат натрия, особенно при развитии тошноты и рвоты.

Отсутствие конкретных рекомендаций по темпу снижения дозы ГКС объясняется разнообразием клинических проявлений ВН и внепочечных проявлений СКВ.

Рекомендуется в большинстве случаев начинать индукционную терапию ЦФ или ММФ и не вносить серьезных корректив в лечение в течение 6 месяцев кроме изменения ежедневной дозы ГКС. Коррекция терапии возможна при наличии убедительных доказательств ухудшения через 3 месяца от начала лечения: увеличение на 50% протеинурии или креатинина сыворотки крови.

Сохранение детородной функции одна из наиболее серьезных проблем у молодых женщин с ВН. В этой связи рекомендуется назначать ММФ в качестве индукционной терапии у женщин, планирующих беременность, в связи с тем, что высокие дозы ЦФ могут привести к необратимому бесплодию.

Рекомендации по индукционной терапии у больных с IV или IV\V классом ВН с наличием полулуний. Рекомендуется для достижения улучшения у пациентов с ВН данного класса проводить индукционную терапию с использованием ЦФ или ММФ, а также начинать проведение пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и назначать ГКС внутрь в дозах не менее 1 мг/кг/сутки. Наличие полулуний указывает на неблагоприятный жизненный прогноз даже при своевременном проведении интенсивной индукционной терапии, назначение ММФ в дозе 600 мг/м² 2 раза в сутки не уступает по эффективности инфузиям высоких доз ЦФ.

Рекомендации по индукционной терапии у больных с V классом «Мембранозным» ВН. При подтверждении V «Мембранозного» класса ВН с массивной «нефротической» протеинурией рекомендуется назначать преднизолон (0,5 мг/кг/сутки) в комбинации с ММФ по 600 мг/м² 2 раза в сутки.

Рекомендации по назначению поддерживающей терапии больным ВН у которых достигнуто улучшение после проведения индукционной терапии. При достижении у больных с ВН хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии, рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение ММФ в дозе 600 мг/м² 2 раза в сутки или азатиоприна 2 мг/кг/день.

Рекомендации по изменению терапии у больных ВН не ответивших на индукционную терапию. В случаях, когда не достигнут положительный результат после проведения 6-и месячной индукционной терапии глюкокортикоидами + ЦФ или ММФ, или ухудшения после 3 месяцев от начала терапии, рекомендуется переключение одного иммуносупрессивного препарата на другой, например с ММФ на ЦФ или наоборот в комбинации с 3-х дневной терапией пульс-терапией. При переключении на ЦФ возможно использование как низких, так и высоких доз.

При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ\ММФ может быть использован ритуксимаб.

Ведение пациентов с СКВ

Все больные подлежат диспансерному наблюдению. Важна своевременная диагностика обострений, своевременное распознавание осложнений лекарственной терапии. При необходимости – коррекция при несоблюдении рекомендаций и самостоятельной отмене пациентом лечения. Постоянный монито-

ринг клинико-лабораторных проявлений активности СКВ и регулярное посещение врача-ревматолога.

Прогноз СКВ. В настоящее время выживаемость больных с СКВ возросла: через 10 лет после установления диагноза она составляет 80%, а через 20 лет – 50% (естественно, что это данные у взрослых). В начальном периоде угроза жизни связана с тяжелыми поражениями внутренних органов (ЦНС, почек, с/с системы) и интеркуррентными заболеваниями; в позднем периоде – с атеросклеротическим поражением сосудов. Особая роль отводится реабилитации. Включены все ее аспекты: медицинская, профессиональная, социальная, семейная.

Профилактическая работа при СКВ

Различают несколько видов профилактики: первичную - предотвращение возникновения того или иного системного заболевания соединительной ткани; вторичную – предупреждение рецидивов уже имеющегося заболевания, дальнейшего прогрессирования патологического процесса и наступления инвалидности и третичную – направленную на предупреждение перехода инвалидности в физические, психические и др. дефекты.

Первичная профилактика системной красной волчанки основывается на выявлении лиц, угрожаемых по этому заболеванию (главным образом, родственников больных). При обнаружении у них даже одного из симптомов – стойкой лейкопении, антител к ДНК, увеличения СОЭ, гипергаммаглобулинемии или других признаков предболезни – следует предостеречь их от чрезмерной инсоляции, переохлаждения, прививок, применения физиотерапевтических процедур (например, ультрафиолетового облучения, грязелечения). Особое внимание следует уделять больным с дискоидной волчанкой. Для предотвращения генерализации патологического процесса такие больные не должны получать ультрафиолетовое облучение, лечение препаратами золота, курортное лечение.

Вторичная профилактика системной красной волчанки включает в себя комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий:

- тщательное диспансерное наблюдение;
- постоянный ежедневный и многолетний прием гормональных препаратов в поддерживающих дозах, а при появлении начальных изменений в состоянии больного, сигнализирующих о возможном обострении заболевания, — увеличение дозы глюкокортикостероидов. Глюкокортикостероиды и аминоксинолиновые препараты можно отменять лишь при наступлении полной ремиссии;
- режим больного должен быть охранительным, облегченным, но, по возможности закаливающим (утренняя гимнастика, неустойчивые физические упражнения и тренировки, обтирания теплой водой, длительные прогулки на свежем воздухе). Распорядок дня должен включать в себя 1—2-часовой сон днем. Лечебное питание должно быть с ограничением поваренной соли и углеводов, богатое белками и витаминами;
- больным следует избегать инсоляции, переохлаждения, прививок, вакцинаций и введения сывороток (кроме жизненно необходимых), различных оперативных вмешательств;

- следует тщательно проводить санацию очагов инфекции. При обострении очаговой или интеркуррентной инфекции соблюдать постельный режим, принимать антибактериальные, десенсибилизирующие средства. При неизбежности хирургического вмешательства последнее осуществлять под прикрытием повышенных доз глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов;
- рекомендуется предохранять кожу от прямых солнечных лучей, пользуясь фотозащитными кремами, при покраснении лица смазывать кожу кортикостероидными мазями.

Вторичная и третичная профилактика при системной красной волчанке смыкается с вопросами социальной и профессиональной реабилитации, медико-социальной экспертизы. Временная нетрудоспособность больных устанавливается при обострении заболевания, наличии клинико-лабораторных признаков активности патологического процесса. Длительность периода нетрудоспособности значительно варьирует, сроки временной нетрудоспособности зависят от клинического варианта болезни и условий труда.

Задачей психологической реабилитации является утверждение в больном веры в свою трудоспособность, борьба с отчужденностью путем содействия участию больного в общественной жизни. Систематическая терапия и правильная психологическая ориентация позволяют пациенту оставаться активным членом общества на долгое время.

Первичная профилактика и диспансеризация больных системной склеродермией аналогичны таковым при системной красной волчанке.

Вторичная профилактика обострений связана с систематичностью проводимой комплексной терапии.

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА (SNAQ)

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 рожок с длинной ручкой и т.д.) _____ Толстый карандаш или специальные приспособления _____ Специальное или возвышенное кресло _____

Другие (Уточните: _____)

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

Одевание и Туалет _____ Подъем _____ Еда _____ Ходьба _____

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

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

Укажите ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, необходимые ребенку при выполнении следующих функций:

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

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

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

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

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

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

Без боли 0 _____ 100 Очень сильная боль

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

Очень хорошее 0 _____ 100 Очень плохое

Критерии индекса активности СКВ SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) по Bombardier C. Et al., 1992

Критерии	Определение	Балл
Поражение ЦНС		
Судороги	Недавнее начало. При исключении метаболических, инфекционных или лекарственных причин.	8
Психоз	Изменение активности в связи с тяжелыми нарушениями восприятия реальности: галлюцинации, бессвязность, потеря ассоциаций, убогое содержание мыслей, алогичное мышление, эксцентричность, неорганизованность, кататония, не связанные с уремией или воздействием лекарств.	8
Органические церебральные синдромы	Изменения ЦНС с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных функций с острым началом и быстро меняющимися клиническими чертами, включающими нарушение сознания с утратой возможности сосредотачиваться, невозможность поддерживать внимание к окружающей среде в сочетании с двумя или более перечисленными признаками; нарушение восприятия, бессодержательную речь, инсомнию или сонливость в дневное время, повышение или снижение психомоторной активности, не связанные с метаболическими, инфекционными или лекарственными воздействиями.	8
Зрительные расстройства	Изменения сетчатки, включающие клеточные тельца, геморрагии, серозный экссудат или геморрагии в сосудистом сплетении или неврит зрительного нерва, не обусловленные гипертензией, инфекцией или воздействием лекарств.	8
Поражение черепных нервов	Возникновение двигательных или чувствительных расстройств, обусловленных поражением черепных нервов.	8
Головная боль	Сильная, стойкая головная боль; могут быть мигренозной, но не купируется наркотическими анальгетиками.	8
Нарушение мозгового кровообращения	Появление эпизодов нарушения мозгового кровообращения при отсутствии атеросклероза.	8
Сосудистые поражения		
Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии, данные биопсии или ангиографии, подтверждающие наличие васкулита.	8
Мышечно-суставные поражения		
Артрит	Боль и признаки воспаления (болезненность, припухлость, выпот) в 2 суставах и более.	4
Миозит	Ноющая боль или слабость в проксимальных мышцах,	4

	ассоциированная с повышением КФК/альдолазы или наличие подтверждающих миозит электромиографических, морфологических данных.	
Поражение почек		
Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры	4
Гематурия	> 5 эритроцитов в поле зрения при исключении мочекаменной болезни, инфекции и других причин.	4
Протеинурия	> 0,5 г/сут, появление или нарастание протеинурии более чем на 0,5 г/сут.	4
Пиурия	> 5 лейкоцитов в поле зрения при исключении инфекции.	4
Поражение кожи и слизистых		
Эритематозные высыпания	Возникновение или рецидив типичных высыпаний.	2
Алопеция	Возникновение или рецидив очагового или диффузного облысения.	2
Изъязвление слизистых оболочек	Появление или рецидив изъязвлений слизистой оболочки полости рта или носа.	2
Поражение серозных оболочек		
Плеврит	Плевральная боль в сочетании с одним или более из следующих признаков: шум трения плевры, выпот, утолщение плевры.	2
Перикардит	Перикардальная боль в сочетании с одним или более из следующих признаков: шум трения перикарда, выпот, ЭКГ- или эхо-КГ-подтверждение.	2
Иммунологические нарушения		
Гипокомplementемия	Снижение СН ₅₀ , С3- или С4-компонентов	2
Повышение АТ к ДНК		2
Гематологические нарушения		
Тромбоцитопения	< 100 000 тромбоцитов в 1 мм ³	1
Лейкопения	< 3000 лейкоцитов в 1 мм ³ , исключить лекарственную причину	1
Конституциональные нарушения		
Лихорадка	> 38 ⁰ С. При отсутствии инфекции	1
Максимально возможное число баллов – 105; максимальное наблюдавшееся авторами число баллов – 45.		

Диагностические критерии СКВ (SLICC,2012г.)

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:	
1	Острое, активное поражение кожи:
<input type="checkbox"/>	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
<input type="checkbox"/>	Буллезные высыпания
<input type="checkbox"/>	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
<input type="checkbox"/>	Макулопапулезная сыпь
<input type="checkbox"/>	Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
<input type="checkbox"/>	Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)
2	Хроническая кожная волчанка:
<input type="checkbox"/>	Классическая дискоидная сыпь
<input type="checkbox"/>	Локализованная (выше шеи)
<input type="checkbox"/>	Генерализованная (выше и ниже шеи)
<input type="checkbox"/>	Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
<input type="checkbox"/>	Панникулит
<input type="checkbox"/>	Поражение слизистых
<input type="checkbox"/>	Отечные эритематозные бляшки на туловище
<input type="checkbox"/>	Капилляриты (Красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
<input type="checkbox"/>	Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3	Язвы слизистых: (В отсутствие следующих причин, таких как: васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит, и употребление кислых пищевых продуктов)
<input type="checkbox"/>	Ротовой полости
<input type="checkbox"/>	неба
<input type="checkbox"/>	щек
<input type="checkbox"/>	языка
<input type="checkbox"/>	Носовой полости
4	Нерубцовая алопеция: (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (В отсутствие следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, андрогенная)
5	Артрит:
<input type="checkbox"/>	Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующееся отеком или выпотом
<input type="checkbox"/>	Или Болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут
6	Серозит:
<input type="checkbox"/>	Типичный плеврит в течении более чем 1 дня
<input type="checkbox"/>	Или Плевральный выпот
<input type="checkbox"/>	Или шум трения плевры
<input type="checkbox"/>	Типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течении более чем 1 дня
<input type="checkbox"/>	Или Перикардальный выпот
<input type="checkbox"/>	Или шум трения перикарда
<input type="checkbox"/>	Или электрокардиографические признаки перикардита (В отсутствие следующих причин, таких как инфекция, уремия, перикардит Дресслера)
7	Поражение почек:
<input type="checkbox"/>	Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протенурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа

	<input type="checkbox"/>	Или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
8	Нейропсихические поражения:	
	<input type="checkbox"/>	Эпилептический приступ
	<input type="checkbox"/>	Психоз
	<input type="checkbox"/>	Моно/полиневрит (<i>в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит</i>)
	<input type="checkbox"/>	Миелит
	<input type="checkbox"/>	Патология черпно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (<i>в отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет</i>)
	<input type="checkbox"/>	Острое нарушение сознания (<i>в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных</i>)
9	Гемолитическая анемия:	
10	<input type="checkbox"/>	Лейкопения ($<4,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) (<i>в отсутствии других причин, таких как лекарственные, синдром Фелти и портальная гипертензия</i>)
	<input type="checkbox"/>	Или Лимфопения ($<1,0 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз (<i>в отсутствии других причин, таких как кортикостероиды, лекарства, инфекция</i>))
11	Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9$ /л по крайней мере один раз) (<i>в отсутствии других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</i>)	
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:		
1	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2	Anti-dsDNA выше уровня диабазона референс-лаборатории (или >2 -х кратного увеличения методом ELISA)	
3	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm	
4	Антифосфолипидные антитела положительные определенные любым из следующих способов:	
	<input type="checkbox"/>	Положительный волчаночный антикоагулянт
	<input type="checkbox"/>	Ложно положительная реакция Вассермана
	<input type="checkbox"/>	Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG, или IgM)
	<input type="checkbox"/>	Положительный результат теста на анти- β 2-гликопротеин I (IgA, IgG, или IgM)
5	Низкий комплемент	
		Низкий C3
		Низкий C4
		Низкий CH50
6	Положительная р-ция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

- Клинические критерии
- Иммунологические критерии

Литература

1. Алекберова, З.С. Дислипидемии и аутоиммунные заболевания / З.С. Алекберова, В.А. Насонова // Вестн. Рос. АМН. – 1998. – № 12. – С.43-45.
2. Алекперов Р.Т. Влияние вазопростана на микроциркуляцию у больных системной склеродермией / Р.Т. Алекперов, Э.С. Мач, Н.Г. Гусева // Терапевтический архив. – 2000. – №10. – С.60-64.
3. Алекперов, Р.Т. Ассоциации уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова // Терапевт. арх. – 2006. – №6. – С.30-35.
4. Алекперов, Р.Т. Лечение системной склеродермии / Р.Т. Алекперов // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, №22. – С.1035-1041.
5. Алекперов, Р.Т. Системная склеродермия / Р.Т. Алекперов // Лечащий врач. – 2004. – №7. – С.30-34.
6. Алекперов, Р.Т. Фактор некроза опухоли альфа при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, А.В. Тимченко, Е.Л. Насонов // Клинич. медицина. – 2003. – №12. – С.4-7.
7. Алексеев, Д.Л. Ювенильная склеродермия: клинические проявления, новые подходы к локальной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Д.Л. Алексеев, Ин-т ревматологии РАМН. – М., 2002. – 16 с.
8. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии – 2010. – Т.9, №6. – С.78-104.
9. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. / Серия: Аутоиммунные болезни. – Москва, 2002. – 223 с.
10. 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.
11. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных с диффузными болезнями соединительной ткани / И. Дадонене [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – №5. – С. 38-43.
12. Антинуклеарные антитела при системных заболеваниях соединительной ткани / С.М. Иванова [и др.] // Мед. иммунол. – 2003. – Т.5, №3-4. – С.254.
13. Антиэндотелиальные антитела при системной склеродермии и болезни Рейно / К.В. Саложин [и др.] // Терапевт. арх. – 1995. – №5. – С.54-57.
14. Аруин, Л.Н. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.Н. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада. – X, 1998. – 496 с.
15. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях: методическое пособие / Л.А. Ермаченко [и др.]; под ред. Л.Г. Подуновой. – М.: Чувашия, 1997. – 114 с.
16. Аутоантитела к вазоактивным пептидам и ангиотензинпревращающему ферменту у больных с системными заболеваниями соединительной ткани / М.Л. Станислав [и др.] // Терапевт. арх. – 2001. – №5. – С.20-25.
17. Ахмеджанов, Э.Р. Психологические тесты / Э.Р. Ахмеджанов. – М.: Светотон. – 1995. – 320 с.

18. Ахмедов, Х.С. Нарушения иммунного гомеостаза у больных системной склеродермией / Х.С. Ахмедов, Р.А. Карабоева // Иммунология. – 2001. – №3. – С.53.
19. Бабкин, А.В. Клинико-иммунологическая характеристика поздних кожных проявлений иксодового клещевого боррелиоза в Северо-Западном регионе России: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / А.В. Бабкин; СПб ВМА. – Санкт-Петербург, 1998. – 18 с.
20. Баранов А.А. Ювенильный ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. – Москва., Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» – 2005. – 31с.
21. Барскова В.Г., Ананьева Л.П., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Лайм-артрит // Терапевтический архив – 1993. – №12. – С.82-87.
22. Бахметьев, А.А. Анализ особенностей сопутствующей патологии у больных склеродермией / А.А. Бахметьев // Вестник последипломного медицинского образования: Научно-практический и информационный журнал. – М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2005. – №3/4. – С.34.
23. Беляева Л.М. Болезни суставов у детей / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская / Изд. 3-е доп. и перераб. – Минск, 2015. – 84 с.
24. Беляева, Л.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: "Вышэйшая школа", 2003. – 364 с.
25. Беляева, Л.М. Современные представления о причинах развития и диагностике системного склероза и очаговой склеродермии у детей и подростков / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинская панорама. – 2003. – № 1 (26). – С. 15 – 18.
26. Беляева, Л.М. Функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков с различными формами склеродермии / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 62 – 63.
27. Беляева, Л.М. Системный склероз и ограниченная склеродермия: диагностика, клинические проявления / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинские новости. – 2007. – № 5. – С.73-76.
28. Беляева Л.М. Системный склероз и ограниченная склеродермия у детей и подростков / Беляева Л.М., Чижевская И.Д. // Педиатрия – №5. – 2009. – С.33-36.
29. Беляева Л.М. Системная энзимотерапия в педиатрической практике / Беляева Л.М., Чижевская И.Д. // ARS Medica – 2011. – №3 (39). – С.86-94.
30. Беляева Л.М. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чижевская И.Д. и др.// ARS Medica – 2011. – №3 (39). – С.112-123.
31. Беляева Л.М., Чижевская И.Д. Ювенильная склеродермия. – Минск: БелМАПО, 2009. – 116 с.
32. Беляева Л.М. Современные подходы к терапии ревматических болезней у детей / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская, Р.М. Филонович, С.А. Чеснова и др. //

Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии – май/июнь 2013. – Том 3, №3. – С.25-34.

- 33.Беляева Л.М. Иммунологические и биохимические показатели у детей с ревматическими болезнями / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская, Т.М. Юрага, Л.И. Зайцева // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии – ноябрь/декабрь 2013. – Том 4, №3. – С.23-29.
- 34.Беляева Л.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у детей с ревматическими заболеваниями / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская, Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева и др. // Кардиология в Беларуси. – №4 (35), 2014. – С.36-45.
- 35.Богданова, О.В. Клинические особенности течения и совершенствование путей лечения ювенильной склеродермии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О.В. Богданова; Самарский гос. мед. ун-т. – Самара, 2005. – 26 с.
- 36.Болотная, Л.А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л.А. Болотная, Ф.Б. Шахова, И.М. Сербина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – С.31-34.
- 37.Волков, А.В. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни / А.В. Волков, М.Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева // Терапевт. арх. – 2004. – Т.76, №5. – С.7-11.
- 38.Гварджаладзе, Т.В. Особенности клинического течения системной склеродермии и узелкового периартериита у детей в зависимости от их иммуногенетических показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т.В. Гварджаладзе; Тбил. гос. мед. ин-т. – Тбилиси, 1992. – 21 с.
- 39.Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. академика РАМН Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил.
- 40.Герасименко М.А. Особенности иммунологических проявлений ювенильного ревматоидного артрита и их роль в выборе тактики хирургического лечения синовита коленного сустава / М.А. Герасименко, А.В. Белецкий, С.И. Третьяк, И.Д. Чижевская и др. // Современное искусство медицины. 2013. – №6 (14). – С.28-33.
- 41.Главинская, Т.А. Склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Т.А. Главинская // Мед. помощь. – 1994. – Т.3. – С.22-25.
- 42.Гребенюк, В.Н. Ограниченная склеродермия у детей / В.Н. Гребенюк // Рус. мед. журн. – 1998. – Т.6, №6. – С.57-63.
- 43.Гуйда П.П. Склеродермия: подходы к ранней диагностике и обоснование дифференцированных подходов к терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.31 / П.П. Гуйда; Укр. НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско. – Киев, 1996. – 44 с.
- 44.Гусева Н.Г. Современная стратегия патогенетической терапии при системной склеродермии // Терапевтический архив. – 1997. – №5. С.79-81.
- 45.Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней / Н.Г. Гусева // Рус. мед. журн. – 2000. – Т.8, №9. – С.383-387.

46. Данилова, Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л.И. Данилова. – Минск – Нагасаки, 2005. – С.189-192.
47. Детская артрология (Руководство для врачей) / Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Яковлевой. – Л.: Медицина, 1981. – 432 с., ил.
48. Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 584 с.
49. Детская ревматология: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
50. Дмитриенко, О.И. Состояние реологических свойств крови и гемостаза у больных бляшечной склеродермией и их коррекция: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / О.И. Дмитриенко; Центр науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т МЗ РФ. – М., 1993. – 16 с.
51. Довжанский, С.И. Гемостаз у больных системными заболеваниями кожи / С.И. Довжанский, М.В. Герасимова, Е.В. Румянцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – №10. – С.37-39.
52. Ермак, А.А. Системная склеродермия / А.А. Ермак // Мир медицины. – 2003. – №10. – С.8.
53. 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.
54. Зайчик, А.Ш. Основы патохимии: учебник для мед. ВУЗов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – М., 2000. – 688 с.
55. Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген I типа у больных системной склеродермией / В.А. Владимирцев [и др.] // Вопросы ревматологии. – 1992. – №1. – С.33-38.
56. Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. проф. Г.А. Самсыгиной и проф. М.Ю. Щербаковой. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – 735с.
57. Кельцев В.А. Клиническая артрология. – Самара, 2010 – 612 с.
58. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. - С.168-185.
59. Кожарская, Л.Г. Иммунопатологические изменения у детей со склеродермией и их коррекция / Л.Г. Кожарская, Г.М. Батын / Здоровье матери и ребенка в современных экологических условиях: Материалы пленума науч. мед. общества детских врачей Беларуси. – 1995. – С.42-43.
60. Кожарская Л.Г. Ювенильный ревматоидный артрит: клиника, диагностика, лечение // Здравоохранение. – 1996. – №1. – С.21-24.
61. Козлова, Л.К. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой / Л.К. Козлова // Терапевт. арх. – 2001. – Т.73, №5. – С.33 -36.
62. Колокольцев, В.В. Клинико-диагностическое значение исследования аутоантител к нативным коллагенам человека при красной волчанке, склеродермии и ревматоидном артрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / В.В. Колокольцев; Центр. науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т. – М., 1993. – 18 с.

63. Колядко, М.Г. Определение липидов на поликлиническом уровне / М.Г. Колядко // Мед. новости. – 2004. №11. – С.56-61.
64. Корнев, Б. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани / Б. Корнев, Е. Попова, Е. Коган // Врач. – 2000. – №9. – С.22-25.
65. Коробейникова, Э.А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии у детей / Э.А. Коробейникова, Л.М. Мартынова, А.В. Анисимова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – №3. – С.25-29.
66. Кряжева, С.С. Бляшечная склеродермия, развившаяся после инъекций пенициллина / С.С. Кряжева, И.В. Хамаганова, З.В. Макушина // Вестн. дерматол. – 1992. – №1. – С.43-45.
67. Кудрин, В.И. Ограниченная склеродермия у детей. Нарушения метаболизма коллагена и их терапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / В.И. Кудрин; Центр науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т МЗ СССР. – М., 1990. – 14 с.
68. 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.
69. Куриозин в комплексной терапии язвенных поражений кожи у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом (предварительные результаты) / Э.С. Мач [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №9. – С.396-397.
70. Кучма, Г.Б. Многофакторный анализ как метод определения воздействия антропогенной нагрузки на течение синдрома Рейно у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой / Г.Б. Кучма, В.В. Багирова, Н.П. Сетко // Терапевт. Арх. – 2001. – Т. 73, №5. – С.37-39.
71. Левина, С.Г. Ювенильная склеродермия / С.Г. Левина // Педиатрия. – 1999. – №4. – С.79-83.
72. Левина, С.Г. Ювенильная склеродермия (ЮСД) / С.Г. Левина, Н.Н. Уварова // Детская ревматология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. – М.: Медицина, 2002. – С.138-178.
73. 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.
74. Лыскина, Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей / Г.А. Лыскина // Педиатрия. – 2004. – №2. – С.46-52.
75. Мелкумова К.Л. Клинико-патогенетическое значение антител к антигенам центромер и склеродерме-70 при различных вариантах системной склеродермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / К.Л. Мелкумова; Ин-т ревматологии АМН СССР. – М., 1990. – 24 с.
76. Медицинская реабилитация детей и подростков с системными заболеваниями соединительной ткани / Инструкция по применению, регистрац. №140-1108, утв. МЗ РБ 01.02.2009г. / Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Герасименко М.А., Король С.М., Войтова Е.В., Чижевская И.Д., Миккульчик Н.В. – Минск, 2009. – 20 с.

77. 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.
78. Методы иммунокорректирующей терапии детей с системными заболеваниями соединительной ткани / Инструкция по применению регистр. № 172-1112, утв. МЗ РБ 28.11.2012г. / Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Чижевская И.Д., Микульчик Н.В., Довнар-Запольская О.Н. – Минск – 2012. – 7 с.
79. Митьковская, Н.П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани / Изд. 2-у, доп. и перераб. / Монография / Н.П. Митьковская. – Мн.: БГМУ, 2004. – С.13-26.
80. Митьковская, Н.П. Эндокринный статус больных системными заболеваниями соединительной ткани в процессе комбинированной интенсивной терапии / Н.П. Митьковская // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С.65-68.
81. 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.
82. Молодкина, О.А. Функциональное состояние микроциркуляторного русла при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / О.А. Молодкина; Ярославская гос. мед. академия Росздрава. – Ярославль, 2005. – 24с.
83. Мордовцев В.Н. Опыт применения куриозина для лечения эрозивно-язвенных поражений кожи / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева, Л.В. Алчангян // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №9. – С.255-256.
84. Мусаев, С.Н. Состояние органов пищеварения при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит) у детей: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 / С.Н. Мусаев; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1991. – 48 с.
85. Насонов Е.Л. Метотрексат: Перспективы применения в ревматологии. – М.: Филоматис, 2009. – С.162-163.
86. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестник РАМН. – 2003. – №7. – С.6-10.
87. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998.
88. Определение естественных иммуноглобулинов к ангиотензинпревращающему ферменту и вазоактивным пептидам в сыворотках крови больных системными заболеваниями соединительной ткани / М.А. Мягкова [и др.] // Вестник Московского университета. Химия. – 2000. – Т.41, №6. – С.419.
89. Орынбасарова, К.К. Свободнорадикальные процессы при системной красной волчанке и системной склеродермии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / К.К. Орынбасарова; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1991. – 20 с.

90. Очелик, Д. Влияние лития на содержание меди и цинка в тканях / Д. Очелик, С. Топлан, М.С. Акьюглу // Микроэлементы в медицине. – 2003. – №4 (2). – С.24-27.
91. Панасюк, А.Ф. Патогенетическое значение нарушений метаболизма фибробластов при системной склеродермии: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.00.16 / А.Ф. Панасюк; Ун-т дружбы народов им. Патриса Лумумбы. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1989. – 30 с.
92. Педиатрия. Курс лекций / Л.М.Беляева. – М.: Мед. лит., 2011. – 568 с.
93. Подчерняева, Н.С. Системная склеродермия / Н.С. Подчерняева // Кардиология и ревматология детского возраста / Е.И. Алексеева [и др.]; под ред. Г.А. Самсыгиной и проф. М.Ю. Щербаковой. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – С.721-735.
94. Польшакова, Т.В. Изменения сосудистой реактивности и их коррекция с помощью восстановительной физико-бальнеопелоидотерапии детей, больных системной склеродермией и ревматоидным артритом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.34 / Т.В. Польшакова; Укр. НИИ мед. реабилитации и курортологии. – Киев, 1993. – 21 с.
95. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М.П. Потапнев // Иммунологи. - 1995. - №4. - С.34-40.
96. Применение тимодепрессина при ограниченной склеродермии у детей / Н.Г. Короткий [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – №4. – С.81 – 83.
97. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003. – С.181-188.
98. Романова, Н.В. Фенотип лимфоцитов при различных формах склеродермии / Н.В. Романова // Иммунология. – 2004. – Т.25, №2. – С.111-112.
99. Руководство по детской ревматологии / под редакцией Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 720 с.: ил.
100. Савченко, М.А. Исследование показателей липидного обмена у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией в зависимости от характера течения патологического процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / М.А. Савченко; Белорус. НИИ кардиологии. – Мн., 1997. – 24 с.
101. Салихов И.Г., Бодрова Р.А., Зиганшина Л.Е. Патогенетическая терапия системной склеродермии // Казанский медицинский журнал. – 2001. – Т.82, №5. – С.406-409.
102. Самсонов, В.А. Аутоантитела к коллагенам 5 типов у больных ограниченной склеродермией / В.А. Самсонов, С.А. Гарегинян, О.Ю. Полевая // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1990. – №12. – С.4-7.
103. Сорока, Н.Ф. Выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител при смешанном заболевании соединительной ткани, первичном синдроме Шегрена и системной склеродермии / Н.Ф. Сорока, С.А. Дубень, А.В. Полянская // Медицина на рубеже веков: материалы юбил. науч. конф. посвящ. 40-летию ЦНИЛ БГМУ: в 2 ч. – Минск, 2003. – Ч.1. – С.186-190.

104. Сосновский, А.Т. Дерматологический справочник / А.Т. Сосновский, Н.З. Яговдик – Мн.: «Вышэйшая школа». – 1992. – С.345-357.
105. Состояние специфического гуморального иммунитета у больных диффузными болезнями соединительной ткани / А.В. Поддубиков [и др.] // Мед иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С.211.
106. Сосудистая патология при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов [и др.] // Вестник РАМН. – 2003. – №7. – С.34-38.
107. Сперанский, А.И. Интерлейкины (4 и 10) и TNF- α при системных заболеваниях соединительной ткани / А.И. Сперанский, Т.А. Рязанцева, С.М. Иванова // Мед. иммунология. – 2003. – Т.5, №3-4. – С.271.
108. Старовойтова, М.Н. Ювенильная системная склеродермия: клинические особенности, эволюция болезни: (ретро- и проспективное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / М.Н. Старовойтова; АМН России. Ин-т ревматологии. – М, 1997. – 26 с.
109. Суворов, А.П. Ограниченная склеродермия: методич. рекомендации / А.П. Суворов, А.И. Завьялов, И.Г. Грашкина. – Саратов, 1990. – 25 с.
110. Уварова, Н.Н. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.09; 14.00.39 / Н.Н. Уварова: I Моск. мед. ин-т им. И.М. Сеченова. – М., 1989. – 47 с.
111. Хитрая, Е.Г. Клиническая значимость биомикроскопических методов исследования при системной склеродермии и близких заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Е.Г. Хитрая; АМН СССР. Ин-т ревматологии. – М, 1991. – 26 с.
112. Чернова, С.И. Иммунодиагностика и оценка эффективности терапии системной склеродермии на основе иммобилизованных гранулированных антигенов соединительной ткани с магнитными свойствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / С.И. Чернова; Волгогр. мед. ин-т, филиал ин-та ревматологии РАМН. – Волгоград, 1993. – 27 с.
113. Чижевская, И.Д. Характеристика иммунологических показателей у детей и подростков, страдающих различными формами склеродермии / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Медицинские новости. – № 4. – 2005. – С. 91 – 93.
114. Чижевская, И.Д. Клинические проявления системного склероза и ограниченной склеродермии у детей и подростков / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Здоровоохранение. – № 7. – 2005. – С. 2 – 3.
115. Чижевская, И.Д. Клинико-диагностические признаки и характер течения системного склероза и ограниченной склеродермии у детей и подростков / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Медицинская панорама. – № 1 (58). – 2006. – С. 37 – 40.
116. Чижевская, И.Д. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта и показатели липидного спектра у детей и подростков с системным склерозом и ограниченной склеродермией / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева, Т.М. Юрага // Медицинские новости. – № 2. – 2006. – С. 141 – 144.
117. Чижевская И.Д. Иммунологические и метаболические особенности ювенильного ревматоидного артрита у детей / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева,

- Е.К. Хрусталева, Е.А. Колупаева и др. // Лечебное дело – 2012. – №5 (27). – С.35-42.
118. Чижевская И.Д. Возможности использования биологической терапии у детей с ювенильным ревматоидным артритом / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева, Л.Г. Кожарская // Медицинская панорама. – 2015. – № 8 (161). – С. 22-27.
119. Шастин, Н.Н. Системная склеродермия / Н.Н. Шастин // Внутренние болезни: Лекции для студентов и врачей / Ф.В. Курдыбайло [и др.]; под общ. ред. Б.И. Шулушко. – СПб, 1992. – С.530-542.
120. Шелепина Т.А., Гоголева Т.В. Реабилитация больных ювенильным артритом (принципы, результаты, проблемы) // приложение к журн. «Педиатрия», 2003. – С.58-62.
121. Шишкина, Г.И. Особенности патогенеза и лечения очаговой склеродермии / Г.И. Шишкина // Вестн. последипломного мед. образования. – 2005. – №1. – С.29.
122. Щербаков, А.Б. Роль симпатической реактивности в развитии синдрома Рейно / А.Б. Щербаков, Н.Г. Гусева, Э.С. Мач // Терапевт. арх. – 1993. – №3. – С.22-25.
123. Яговдик, Н.З. Случай «семейной склеродермии» / Н.З. Яговдик, М.В. Качук // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – №2. – С.64-66.
124. 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.
125. Alarcon, G. S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis / G. S. Alarcon // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol.20, №4. – P.849-875.
126. A Lipid peroxidation, antioxidant system and immunological status from de children with systemic sclerosis / Abstracts from the 4th Systemic Sclerosis World Congress, February 18-20, 2016 – Lisbon, Portugal / I. Chyzheuskaya [et al.] // Journal of Scleroderma and Related Disorders 2016; 1(1): 57.
127. 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.
128. Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases / E. Bodolay [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol.6, №3. – P.357-376.
129. A novel protein highly expressed in testis is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and targeted by autoantibodies / H. Yasuoka [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, №12. – P. 6883-6890.
130. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis / V.J. Tormey [et al.] // Rheumatology. – 2001. – Vol.40. – P.1157-1162.
131. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma / A.M. Rosenberg [et al.] // J Rheumatol. – 1995. – Vol.22. – P.2337-2343.
132. A nuclear target for interleukin-1 α : Interaction with the growth suppressor necdin modulates proliferation and collagen expression / Bo Hu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol.100, №17. – P.10008-10013.

133. Artlett, C.M. Immunology of systemic sclerosis / C.M. Artlett // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol.1, № 10. – P.1707-1719.
134. Assessment of gastrointestinal involvement / P.J. Clements [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21, №3, Suppl 29. – P. 15-18.
135. 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.
136. 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.
137. Bhattay E, Thomson AJ. Double-blind study of ketoprofen and indomethacin in juvenile chronic arthritis. // *South African Medical Journal. (Cochrane Library)* – 1978.
138. Black, C.M. Scleroderma and fasciitis in children / C.M. Black // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1995. – Vol.7 №5. – P.442-448.
139. Black, C.M. The aetiopathogenesis of Systemic sclerosis: thick skin - thin hypotheses / C.M. Black // *J. Royal Coll. Physic London.* – 1995. – Vol.29, №2. – P.119-130.
140. Blann, A.D. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon / A.D. Blann, K. Illingworth, M.I. Jayson // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol.20, №8. – P.1325-1330.
141. Blann, A.D. Von Willebrand factor: increased levels are related to poor prognosis in systemic sclerosis and not to tissue autoantibodies / A.D. Blann, T.P. Sheeran, P. Emery // *Br. J. Biomed. Sci.* – 1997. – Vol. 54, №1. – P.5-9.
142. Blockmans, D. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases / D. Blockmans, G. Beyens, R. Vernaeghe // *Clin. Rheumat.* – 1996. – Vol.15, №2. – P.148-153.
143. Blood coagulation, fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis / M.M. Cerinic [et al.] // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2003. – Vol.32, №5. – P.285-295.
144. 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.
145. Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. // *Arthritis Rheum* 20 (Suppl): 195, 1977.
146. Cabane, J. Classification criteria of scleroderma / J. Cabane // *Presse Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1916-1922.
147. Case of systemic sclerosis presenting with alveolar hemorrhage and positive anti-neutrophil cytoplasmic myeloperoxidase antibody (MPO-ANCA) without pathological renal involvement / T. Yamada [et al.] // *Ryumachi.* – 2003. – Vol.43, №4. – P.690-695.

148. 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.
149. Circulatory system in children with localized scleroderma / W. Rokicki [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 1997. – Vol. 18. – P.213-217.
150. Characteristics of systemic sclerosis and limited scleroderma in children / Abstracts from the 4th Systemic Sclerosis World Congress, February 18-20, 2016 – Lisbon, Portugal / I. Chyzheuskaya [et al.] // *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2016; 1(1): 57.
151. Chevallard, M. Scleroderma / M. Chevallard, S. Zeni, B. Colombo // *G. Clin. Med.* – 1990. – Vol. 71, №4. – P.243-252.
152. Childhood functional gastrointestinal disorders / A. Rasguin-Weber [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol.45. – Suppl.2. – P.1160-1168.
153. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease / K. Scalapino [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol.33, №5. – P.1004-1013.
154. Chyzheuskaya I., Belyaeva L. Characteristics of systemic sclerosis and localized scleroderma in children and adolescents // *Annals of the Rheumatic Diseases – Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14 – Abstracts – 3825*
155. Iryna Chyzheuskaya, Lyudmila Belyaeva, Rostislav Filonovich, Larisa Zaitseva, Alexander Lyatun Infectious agents in juvenile scleroderma // *Pediatric Rheumatology – 2014, Volume 12 Suppl 1.* – P.138.
156. Clinical and immunological characteristics of rheumatic diseases in children / I. Chyzheuskaya [et al.] // *Pediatric Rheumatology – 2014, Volume 12 Suppl 1.* – P.107.
157. Clinical significance of anti topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis / S. Sato [et al.] // *Rheumatology.* – 2001. – Vol.40. – P.1135-1140.
158. Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma / J. Hamel-Roy [et al.] // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol.88, №1. – P.1-7.
159. Content of tumor necrosis factor alpha in children with juvenile scleroderma / I. Chyzheuskaya [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases – Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14 – Abstracts – SCIE-5906*
160. Correlation among capillaroscopic abnormalities, digital flow and immunologic findings in patients with isolated Reynaud's phenomenon. Can laser Doppler flowmetry help identify a secondary Raynaud phenomenon? / F. Binaghi [et al.] // *Int. Angiol.* – 1992. – Vol.11, №3. – P. 186-194.
161. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis / P.Q.Hu [et al.] // *Ibid.* – 2003. – Vol.48. – P.1363-1373.
162. Cranney A, Welch V, Adachi JD. Calcitonin for prevention and treating corticosteroid-induced osteoporosis. // *(Cochrane Library)* – 1999.
163. Cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. Morpho-functional research using capillaroscopy and laser-Doppler / G. Dragagna [et al.] // *Minerva Cardio-angiol.* – 1993. – Vol. 41, №11. – P. 493-499.

164. Cytokine production and serum levels in systemic sclerosis / T.V. Kantor [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol.65, №3. – P.278-285.
165. 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.
166. 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.
167. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians.- Amgen Inc., 2000.-P.282.
168. Distler, O. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis / O. Distler, A. Rosso, R. Giacomelli // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol.4, №6. – P.11.
169. Duchini, A. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome / A. Duchini, S.L. Sessoms // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P.1453-1456.
170. Dyswall, A. Cardiac involvement in scleroderma (review) / A. Dyswall, W.P. Follansbee // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1996. Vol. 22. – P.841-861.
171. Enzenauer, R.J. Anticardiolipin antibodies in scleroderma / R.J. Enzenauer, D.H. Collier, L.R. Lopez // *J. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol.12, №6. – P.324-326.
172. Emery, H. Pediatric scleroderma / H. Emery // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1998. – Vol.17, №1. – P.41-47.
173. Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). Scleroderma Research Committee Japan / K. Nishioka [et al.] // *J. Dermatol.* – 1996. – Vol.23. №10. – P.677-682.
174. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients / J.C. Yarze [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol.88, №6. – P.870-876.
175. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem / S.K. Ntoumazios [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.36, №3. – P.173-181.
176. Falcini F., Cimaz R. Juvenile rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 12. – P.415-419.
177. 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.
178. Feghali, C.A. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma / C.A. Feghali, K.L. Bost, D.W. Boulware // *J. Rheumatol.* – 1992. – Vol.19, №8. – P.1207-1211.
179. Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis / J.B. Jun [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2003. –Vol.15, №6. – P.756-760.
180. Fine specificity mapping of autoantigens targeted by anticentromere autoantibodies / Y. Akbarali [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2006. – Vol.27, №4. – P.272-280.

181. Fiori, G. Overlap syndromes / G. Fiori, A. Pignone, M.M. Cerinic // *Rheumatism*. – 2002. – Vol.49, №2. – P.12-15.
182. 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.
183. Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Cuttica R. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis. // *European Journal of Rheumatology & Inflammation*. (Cochrane Library) – 1987.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Griem, P. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? / P. Griem, M. Wulferink, B. Sachs // *Immunol. Today*. – 1998. – Vol.19, №3. – P.133-141.
190. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile arthritis with diclofenac sodium. // *Scandinavian Journal of Rheumatology* (Cochrane Library) – 1983.
191. Haustein, U.F. Systemic sclerosis - scleroderma / U.F. Haustein // *Dermatol. Online J*. – 2002. – Vol.8, №1. – P.3.
192. Hepatocyte growth factor both prevents and ameliorates the symptoms of dermal sclerosis in a mouse model of scleroderma / M.H. Wu [et al.] // *Gene Ther*. – 2004. – Vol.11, №2 – P.170-180.
193. 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.
194. 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.

195. Ichimiya, Y. Symptomatic psychosis due to collagen diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma) / Y. Ichimiya // *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. – 2003. – Vol. 40. – P. 360-363.
196. Immunologic changes in liner scleroderma in children / I. Fontan [et al.] // *Ann Dermatol Venereol*. – 1998. – Vol.115. – P.135-142.
197. Immunologic markers of systemic scleroderma in children / M. Blaszczyk [et al.] // *Pediatr. Dermatol*. – 1991. – Vol. 8, №1. – P.13-20.
198. 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.
199. 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.
200. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbbar [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol.43. – P.889-893.
201. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts / T. Kadono [et al.] // *J.Rheumatol*. – 1998. – Vol.25, №2. – P.296-301.
202. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies / S.S. Ahmed [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol.54, №7. – P.2250-2262.
203. Interleukin-1a single-nucleotide polymorphism associated with systemic sclerosis / B. Hutyrova [et al.] // *J Rheumatol*. – 2004. – Vol. 31, №1. – P. 81-84.
204. Jimenez, S.A. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis / S.A. Jimenez, C.T. Derk // *Ann. Intern. Med*. – 2004. – Vol.140, №1. – P.37-50.
205. Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients / S. Szamosi [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2005. – №1051. – P.229-234.
206. Kahaleh, M.B. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis / M.B. Kahaleh, E.C. Le Roy // *Autoimmunity*. – 1999. – Vol.31, №3. – P.195-214.
207. Kalluri, R. Fibrosis and angiogenesis / R. Kalluri, V.P. Sukhatme // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2000. – Vol.9. – P.413-418.
208. Kjeldsen-Kragh, J. The influence of psychological factors on the immune system and immunological diseases / J. Kjeldsen-Kragh // *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. – 1996. – Vol.116, №26. – P.3102-3107.
209. 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.
210. Korn, J.H. Immunologic aspects of scleroderma / J.H. Korn // *Curr. Opin. Rheumatol*. – 1991. – №3. – P.947-952.
211. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and poly-articular juvenile rheumatoid arthritis/ *As-*

- assessment of tolerance and efficacy in asinglecentre 24-week double-blind parallel study. // *Scandinavian Journal of Rheumatology (Cochrane Library)* – 1984.
212. 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.
213. Laxer, R.M. General and local scleroderma in children and dermatomyositi associated syndromes / R.M. Laxer, B.M. Feldman // *Curr Opin Rheumatol.* – 1997. – Vol.9, №5. – P.458-464.
214. Lehman, T.J. Systemic and localized scleroderma in children / T.J. Lehman // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1996. – Vol.8, №6. – P.576-579.
215. Le Roy, E.C. Systemic sclerosis. A vascular perspective / E.C. Le Roy // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol.22. – P.675-694.
216. Le Roy, E.C. The pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis, SSc) / E.C. Le Roy, M. Trojanovska, E.A. Smith // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1991. – Vol.9. – P. 173-177.
217. Linear scleroderma in children / L.E. Eubanks [et al.] // *Int. J Dermatol.* – 1996. – Vol.35, №5. – P.330-336.
218. Lipid peroxidation and antioxidant protection in children with juvenile scleroderma and juvenile rheumatoid arthritis / I. Chyzheuskaya [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases – Annual European Congress of Rheumatology EULAR 14 – Abstracts – SCIE-5746*
219. Magnant, J. Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors / J. Magnant, E. Diot // *Press Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1894-1901.
220. Magro, C.M. Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change / C.M. Magro, A.N. Crowson, C. Ferri // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol.38, №1. – P.42-49.
221. Mangge H., Kenzian H., Siegfried G. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatism.* -1995. - №38. – P.211-220.
222. Marie, I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis / I. Marie // *Presse Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2.. – P.1952-1965.
223. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. // *Autoimmun Rev*2012;12:56-9.
224. Mayes, M.D. Scleroderma epidemiology / M.D. Mayes // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol.29, №2. – P.239-254.
225. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. // *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:416-26.
226. Metabolic syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis / Chyzheuskaya I.D. [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology* – 2014. – Vol.32, №4. – Suppl.83 – XV Mediterranean Congress of Rheumatology (MCR) 28-31 August 2014 – Istanbul, Turkey. – P.S-79.
227. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma / J.L. Nelson [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol.351. – P.559-562.

228. 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.
229. Murray, K.J. Scleroderma in children and adolescents / K.J. Murray, R.M. Laxer // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol.28, №3. – P.603-624.
230. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis / M. Cutolo [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2000. – Vol.27. – P.155-160.
231. Nammous, A.H. Skin manifestations of Lyme borreliosis / A.H. Nammous, D. Zubacki, I. Dobrzycki // *Przegl. Lek.* – 2006. – Vol.63, №4. – P.227-230.
232. No evidence for *Borrelia burgdorferi* – specific DNA in lesions of localized scleroderma / R. Wienenecke [et al.] // *J. In Vest. Derm.* – 1995. – Vol.104. – P. 23-26.
233. Normotensive renal failure in systemic sclerosis / D.J. Helfrich [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1989. – Vol.32. – P.1128-1134.
234. 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.
235. 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.
236. Padeh S, Passwell JM/ Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. // *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1210.
237. 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.
238. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. // *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1083.
239. 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.
240. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Pistoia V, Borrone 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.
241. Pope, J.E. Scleroderma overlap syndromes / J.E. Pope // *Curr Opin Rheumatol.* – 2002. – Vol.14, №6. – P.704-710.
242. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma) / R.D. Altman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol.34, №4. – P.403-413.
243. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population / M.D. Mayes [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 2003. – Vol. 48, №8. – p.2246-2255.
244. Rabinovitch A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes // *Adv Exp Med Biol.* - 2003. - V.520. - P.159-193.

245. 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.
246. Recurrent abdominal pain in systemic sclerosis: not always intestinal pseudoobstruction / M. Jimenez-Saenz [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2003. – Vol.17, №5. – P.605-607.
247. Reduced angiotensin converting enzyme plasma activity in scleroderma. A marker of endothelial injury? / M.M. Cerinic [et al.] // *J Rheumatol.* – 1990. – Vol.17, №3. – P.328-330.
248. Rosenkranz, M.E. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options / M.E. Rosenkranz // *Paediatr. Drags.* – 2006. – Vol.8, №2. – P.85-97.
249. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Malattia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis: results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. // *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:599-605.
250. 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.
251. Samuelson, U.K. Development and evaluation of a patient education program for persons with systemic sclerosis (scleroderma) / U.K. Samuelson, E.M. Ahlmen // *Arthritis Care Res.* – 2000. – Vol.13, 33. – P.141-148.
252. Scleroderma in children: a retrospective study of 70 cases / C. Bodemer [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1999. – Vol.126. – P.691-694.
253. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease / B. Chang [et al.] // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol.30, №11. – P.2398-2405.
254. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis / E.C. Le Roy [et al.] // *J. Rheum.* – 1988. – Vol. 15. – P.202-205.
255. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma / R.J. Prescott [et al.] // *J. Pathol.* – 1992. – Vol.166. – P.255-263.
256. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases / K. Kikuchi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139. – P.1049-1051.
257. Serum levels of soluble TNF alpha receptor type I and the severity of systemic sclerosis / S. Majewski [et al.] // *Acta Dermato-Venereol.* – 1999. – Vol.79, №3. – P.207-210.
258. 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.
259. 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.
260. 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.

261. Sollberg, S. The fibroblast in systemic sclerosis / S. Sollberg, C. Mauch, B. Eches // *Clin Dermatol.* – 1994. – Vol.13, №3. – P.379-385.
262. 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.
263. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis / S.S. Baroni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354, №25. – P.2667-2676.
264. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. // *Arthritis & Rheumatism. (Cochrane Library)* – 1998.
265. Systemic sclerosis. A clinical overview / S. Generini [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 455. – P.73-83.
266. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database / G. Martini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54, №12. – 3971-3978.
267. Systemic sclerosis in children: a national retrospective survey in Japan / Y. Fujita [et al.] // *Acta. Paediatr. Jpn.* – 1997. – Vol.39. – P.263-267.
268. Systemic sclerosis: pathophysiology of a multifaceted disease / A. Servettaz [et al.] // *Press Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1903-1915.
269. Systemic sclerosis terminating as systemic necrotizing vacuities / O. Ishikawa [et al.] // *Brit J Dermatol.* – 1993. – Vol.129. – P.736-738.
270. Szymanska, E. Systemic sclerosis - clinical course and treatment possibilities / E. Szymanska, M. Maj, L. Rudnicka // *Przegl. Lek.* – 2005. – Vol.62, № 12. – P.1538-1541.
271. Takken T, Van der Net J, Helders, PJM. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. // *(Cochrane Library)* – 1996.
272. 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.
273. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. // *Lancet* 1998;351:969-73.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.

278. Zulian F, Martini G, Visentin MT. Triamcinolone acetonide and hexacetonide treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2003. S. 649.
279. 185 Tan, F.K. Autoantibodies against PDGF receptor in scleroderma /F.K. Tan // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354, №25. – P.2709-2711.
280. 186 The circulatory system in children with cutaneous forms of scleroderma / W. Rokicki [et al.] // *Pediatr. Pol.* – 1995. – Vol.70. – P.479-485.
281. 187 The role of anti-endothelial cell antibody-mediated microvascular injury in the evolution of pulmonary fibrosis in the setting of collagen vascular disease / C.M. Magro [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol.127, №2. – P.237-247.
282. 188 Thyroid status in patients with systemic sclerosis / G. Lippi [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol.12, №6. – P.322-324.
283. 189 Vasculitis in patients with systemic sclerosis and digital ischemia requiring amputation / A.L. Herrick [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – Vol. 53. – P.323-326.
284. 190 Vierra, E. Morphea and localized scleroderma in children / E. Vierra, B.B. Cunningham // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1999. – Vol.18, №3. – P.210-225.
285. 191 Wang, Y. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts / Y. Wang, P.S. Fan, M.B. Kahaleh // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54, №7. – P.2271-2279.
286. Yamamoto, T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma / T. Yamamoto // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol.140, №4. – P.345-356.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
Лабораторная диагностика ревматических заболеваний	9
БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ	28
Анатомо-функциональная характеристика суставов	28
Номенклатура и классификация	34
Этиология и патогенез	39
Иммунологические аспекты ЮРА	42
Клинические проявления ЮРА	45
Формы и варианты течения ЮРА	50
Результаты собственных исследований	55
Диагностика и дифференциальная диагностика ЮРА	64
Лечение ювенильных артритов	78
Диспансеризация и реабилитация детей с ЮРА	103
ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ	106
Современные представления о причинах и механизмах развития ювенильной склеродермии у детей	108
Иммунологические и метаболические аспекты ювенильной склеродермии	112
Лечение детей с ювенильной склеродермией	129
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ДЕТЕЙ	144
Клинические проявления системной красной волчанки	147
Диагностика системной красной волчанки у детей	161
СКВ и антифосфолипидный синдром	163
Лечение СКВ у детей	166
Ведение пациентов с СКВ	172
Приложение 1	175
Приложение 2	178
Приложение 3	180
Литература	182

Чижевская Ирина Дмитриевна
Беляева Людмила Михайловна

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Монография

Ответственная за выпуск И.Д. Чижевская

Подписано в печать 31. 03. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 12,63. Уч.- изд. л. 9,62. Тираж 100 экз. Заказ 96.

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.