

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

К.м.н. Абаева Н.Г.

2016г.

Распространенность

- В разных странах мира от 0,05 до 0,6 %
- В России 62,3 на 100.000
- Чаще болеют девочки

Смертность

- **0,5 – 1 %** связана с развитием амилоидоза или инфекционными осложнениями

Ювенильный ревматоидный артрит -

системное хроническое заболевание детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным деструктивным поражением суставов, а так же патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной выраженности

Этиология

- **Первичный антиген неизвестен**

Факторы, запускающие механизм развития заболевания:

- Вирусная инфекция
- Вирусно-бактериальная инфекция
- Травмы суставов
- Инсоляция
- Переохлаждение
- Профилактические прививки особенно на фоне ОРВИ или сразу после неё

Патогенез

- Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В-лимфоцитами), которые презентуют его (или информацию о нем) Т- лимфоцитам

Патогенез

- Активированные клетки (Т и В-лимфоциты, макрофаги и др) синтезируют провоспалительные цитокины – интерлейкины 1, 6, 8, 17; фактор некроза опухоли и др.
- Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава/хряща (а затем и кости), а также системных проявлений болезни

Патогенез

- **Фактор некроза опухоли, интерлейкин 17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления в хроническое с развитием необратимого разрушения суставных структур**

Ювенильный ревматоидный артрит -

аутоиммунное
мультифакториальное
полигенно наследуемое
заболевание.

Роль наследственности в развитии ЮРА:

- **Выявляются семейные случаи заболевания, хотя ЮРА редко развивается у родственников первой степени родства и у близнецов**
- **Ассоциация ЮРА с антигенами гистосовместимости 1 класса : A2, B27, B35**

A2 – ассоциирован с ранним началом олигоартрита у девочек, часто сопровождается поражением глаз

V27 является маркером риска по развитию ювенильного спондилоартрита у мальчиков школьного или подросткового возраста

Диагноз ЮРА устанавливается на основании критериев Американской коллегии ревматологов:

- Начало заболевания до 16-летнего возраста**
- Поражение одного сустава или более с припухлостью/выпотом или два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры**

Продолжение

- **Длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев**
- **Исключение всех других ревматических заболеваний**

Классификация (Durban 1997 г.)

- **1. Системный артрит** – артрит, сопровождающийся лихорадкой (или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недели), в сочетании с двумя нижеперечисленными признаками или более:
 - Перемежающаяся летучая эритематозная сыпь
 - Серозит
 - Генерализованная лимфаденопатия
 - Гепетомегалия и/или спленомегалия

2. Олигоартрит -

- Артрит с поражением 1 – 4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни
- Имеется два субварианта:
- **А)** Персистирующий олигоартрит с поражением 1 – 4 суставов за весь период заболевания
- **Б)** Распространяющийся олигоартрит: поражение 5 суставов и более после 6 месяцев болезни

3. Полиартрит (негативный ревматоидный фактор)-

- Артрит с поражением 5 суставов или более в течение первых 6 месяцев болезни, отрицательный ревматоидный фактор
- **Основные характеристики:**
 - А) средний возраст начала 3 года
 - Б) чаще болеют девочки
 - В) симметричность полиартрита
 - Г) наличие антинуклеарного фактора
 - Д) развитие увеита

4. Полиартрит (положительный ревматоидный фактор)

- Артрит с поражением 5 суставов или более в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным ревматоидным фактором в двух тестах в течение 3 месяцев
- **Основные характеристики:**
- А) возраст после 10 лет
- Б) чаще болеют девочки
- В) симметричный полиартрит
- Г) наличие антинуклеарного фактора
- Д) иммуногенетические признаки аналогичны ревматоидному артриту взрослых

5. Псориатический артрит -

- Поражение, проявляющееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных СИМПТОМОВ:
 - Дактилитом
 - Изменением ногтей
 - Семейным псориазом, подтвержденным дерматологом у лиц первой степени родства

6. Энтезитный артрит -

- Основные клинические проявления – артрит и энтезит или артрит либо энтезит с двумя из следующих признаков:
- А) чувствительность сакроилеальных сочленений и/или воспалительная боль в спине
- Б) HLA-B27
- В) семейный анамнез с подтвержденными врачами HLA-B27-ассоциированными болезнями у лиц 1 или 2 степени родства
- Г) передний увеит (боль, покраснение, светобоязнь)
- Д) начало артрита у мальчика после 8 лет

7. Другие артриты -

- Артриты неизвестной причины у детей, персистирующие в течение 6 недель, не отвечающие полным критериям какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной из представленных категорий

**Стадии анатомических изменений
и функциональный класс у детей
определяется так же, как у
взрослых больных
ревматоидным артритом, в
соответствии с критериями
Штейнброккера
(Steinbrocker O/ et al., 1988)**

Выделяют 4 анатомических стадии:

- **1 стадия** – эпифизарный остеопороз
- **2 стадия** - эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии
- **3 стадия** – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах
- **4 стадия** – критерии 3 стадии с фиброзным или костным анкилозом

Выделяют 4 функциональных класса

- **1 класс** – функциональная способность суставов сохранена
- **2 класс** – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию
- **3 класс** - ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию
- **4 класс** – ребёнок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях

Клиника

- **Артрит – основное клиническое проявление заболевания.
Патологические изменения в суставе вызывают боль, припухлость, деформации и ограничение движений, повышение местной температуры.**
- **Наиболее часто поражаются крупные и средние суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные), реже мелкие суставы кистей**

Для ювенильного ревматоидного артрита типично:

- Поражение шейного отдела позвоночника
- Поражение челюстно-височных суставов, что приводит к недоразвитию нижней, а в ряде случаев и верхней челюсти и формированию так называемой птичьей челюсти

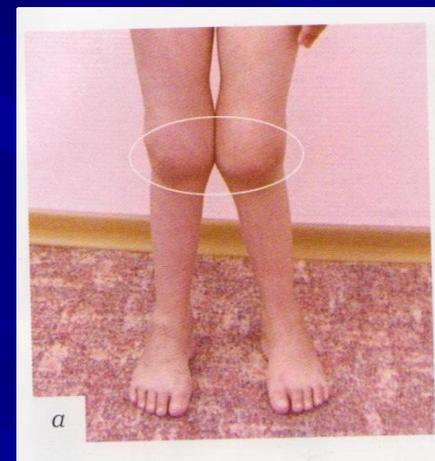
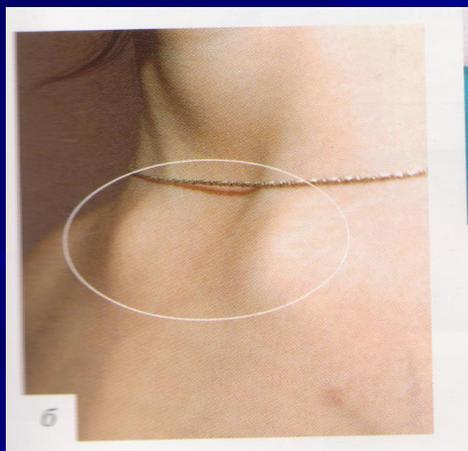
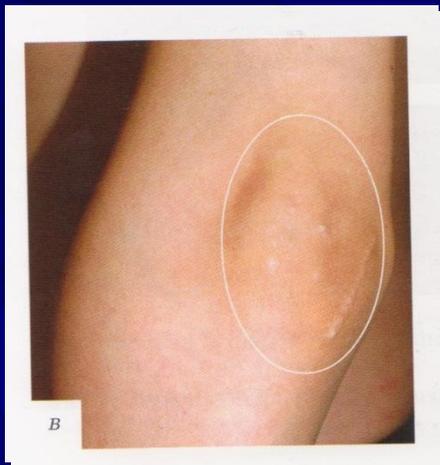
**По числу пораженных суставов
выделяют следующие варианты
суставного синдрома:**

- **Олигоартрит (1 – 4 сустава)**
- **Полиартрит (более 4 суставов)**
- **Генерализованный (поражение всех суставов)**

Ревматоидное поражение суставов

- Имеет неуклонно прогрессирующее течение
- Сопровождается развитием стойких деформаций и контрактур
- Характеризуется выраженной атрофией мышц, расположенных проксимальнее пораженного сустава
- Сопровождается ускоренным ростом эпифизов костей пораженных суставов

Ревматоидное поражение суставов



Экстраартикулярные проявления

- **Лихорадка** – при полиартикулярном суставном варианте ЮРА чаще субфебрильная, при системном варианте с полиартритом – субфебрильная и фебрильная, при системном варианте с олигоартритом – фебрильная, гектическая.
- Развивается чаще в утренние часы. При системном варианте с олигоартритом может быть и в дневные и вечерние часы.

Лихорадка

- Может сопровождаться ознобом, усилением артралгий, появлением сыпи, нарастанием интоксикации
- Падение температуры нередко сопровождается проливным потом.
- Лихорадочный период при системном варианте с олигоартритом может продолжаться недели и месяцы, а иногда годы. Нередко предшествует развитию суставного синдрома

Сыпь

- Отмечается при системных вариантах ЮРА
- Пятнистая, пятнисто-папулезная, линейная, в ряде случаев – петехиальная
- Не сопровождается зудом
- Локализуется в области суставов, на лице, груди, животе, спине, ягодицах, конечностях
- Усиливается на высоте лихорадки

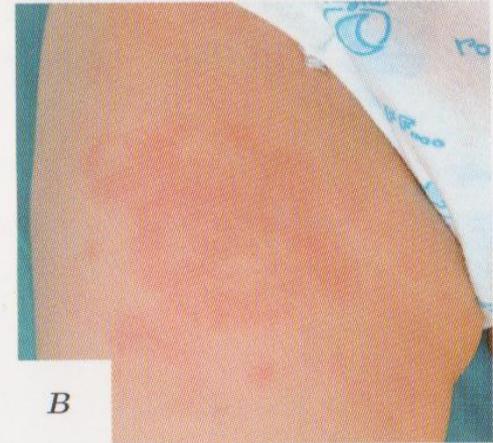
Сыпь



а



б



в



г



г



ж



е

Поражение сердца

- Наблюдается при системных вариантах ЮРА по типу миоперикардита и/или перикардита
- Имеет тенденцию к рецидивированию
- При выраженном экссудативном перикардите имеется угроза тампонады сердца
- Может сопровождаться легочно-сердечной недостаточностью

Клинические проявления поражения сердца

- Боли за грудиной
- Боли в области сердца
- Иногда изолированный болевой синдром в эпигастральной области
- Одышка смешанного типа
- Вынужденное положение в постели (легче – сидя)
- Жалобы на нехватку воздуха

При пневмоните или застойных явлениях в малом круге кровообращения:

- **Влажный, непродуктивный кашель**
- **Цианоз носогубного треугольника, губ, концевых фаланг пальцев рук**
- **Пастозность голеней и стоп**
- **Раздувание крыльев носа и участие вспомогательной мускулатуры**
- **Расширение границ относительной тупости влево**

Продолжение

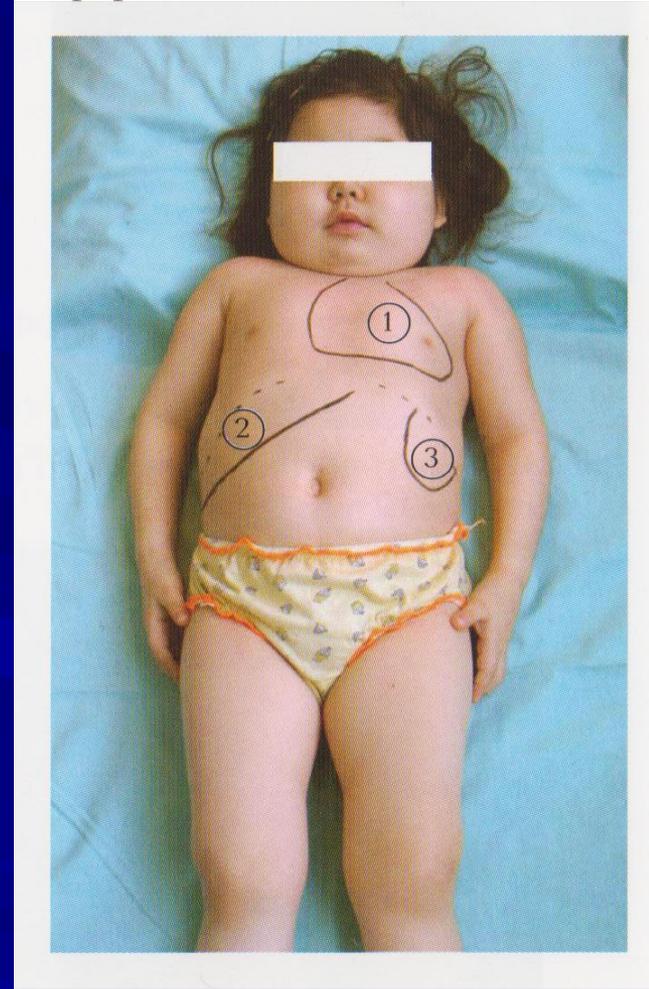
- Глухость сердечных тонов
- Систолический шум практически над всеми клапанами
- Шум трения перикарда
- Тахикардия (до 200 в минуту)
- Тахипноэ (40 – 50 в минуту)
- Множество мелкопузырчатых влажных хрипов в базальных отделах легких
- При недостаточности по большому кругу кровообращения гепатомегалия

Лимфоаденопатия

- Увеличение лимфоузлов всех групп
- Наиболее выражена при системных формах заболеваний (увеличение до 4 – 6 см в диаметре) и при полиартикулярном варианте
- Лимфоузлы подвижные, безболезненные, не спаяны между собой и подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции

Гепатоспленомегалия

- Развивается преимущественно при системных вариантах ЮРА
- Часто сочетается с лимфоаденопатией
- Может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза



Поражение глаз

- Типично для девочек младшего возраста с моно- или олигоартритом
- При остром увеите: инъекции склер и конъюнктив, светобоязнь, слезотечение, боли в глазном яблоке
- Поражаются радужная оболочка и ресничное тело, формируется иридоциклит: выпадение белка в передней камере глаза, помутнение роговицы с отложением преципитатов

При хроническом течении

- Развивается дистрофия роговицы
- Ангиогенез радужки, формирование спаек, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет
- Развивается помутнение хрусталика – катаракта
- В конечном итоге снижение остроты зрения вплоть до слепоты, возможна глаукома

УВЕИТ



Факторы риска задержки роста

- Начало заболевания в раннем возрасте
- Системные варианты ЮРА
- Полиартикулярный суставной синдром
- Высокая активность заболевания
- Лечение глюкокортикостероидами
- Развитие остеопороза

Нанизм



а



б

Лабораторные и инструментальные методы обследования

- **Общий анализ крови**
- **Биохимический анализ крови (общий белок и фракции, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, калий, натрий, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза СРБ)**
- **Иммунограмма**
- **ИФА на ревматоидный и антинуклеарный факторы, антитела к ДНК, комплименту**

Продолжение

- ЭКГ
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек
- Рентген органов грудной клетки, пораженных суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений
- Исследование на антитела к стрептококкам, бактериям кишечной группы, хламидиям, вирусам
- ФГДС
- Реакция Манту

Лечение

- **Основные цели лечения:**
- **Подавление воспалительной и иммунопатологической активности процесса**
- **Купирование системных проявлений и суставного синдрома**
- **Сохранение функциональной способности суставов**
- **Предотвращение или замедление деструкции суставов**

Продолжение

- **Достижение ремиссии**
- **Повышение качества жизни больного**
- **Минимизация побочных эффектов терапии**

Немедикаментозное лечение

- **Режим**

В период обострения – ограничить двигательный режим. Полная иммобилизация противопоказана, т.к. способствует развитию контрактур и анкилозов, атрофии мышц. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Исключают психоэмоциональные перегрузки, пребывание на солнце

Диета

- **Ограничение углеводов и жиров. Белковая диета. Повышенное содержание кальция и витамина D**

Лечебная физкультура

- Ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановление мышечной массы
- Ортопедическая коррекция

Классификация антиревматических препаратов

- 1. Модифицирующие симптомы
антиревматические препараты**
- 2. Модифицирующие болезнь
антиревматические препараты:**
 - А) Нецитотоксические***
 - Б) Цитотоксические***
 - В) Биологические агенты***
- 3. Болезнь контролирующие
антиревматические препараты**

Болезнь-контролирующий препарат должен:

- **Снижать активность воспалительного синовита**
- **Предотвращать развитие костно-хрящевой деструкции**
- **Ни один из современных препаратов не отвечает этим требованиям!**

Нестероидные противовоспалительные препараты

- Противовоспалительное действие
- Анальгезирующее действие
- Жаропонижающее действие

Наиболее широко в детской практике используются:

- Диклофенак натрия (2 – 4 мг/кг в 2, 3 приема)
- Напроксен (10 – 20 мг/кг в 1, 2 приема)
- Ибупрофен (20 – 40 мг/кг в 2, 3 приема)
- Нимесулид (3 – 5 мг/кг в 3 приема)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



Филипп ХЕНЧ
(Philip S. HENCH)
1896 - 1965

Глюкокортикоиды
первый случай лечения (1948)
Нобелевская премия (1950)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ : ИЛЛЮЗИИ

- ❖ **БЫСТРЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ (ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ИММУНОПОДАВЛЯЮЩИЙ)**
- ❖ **ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**
- ❖ **НИЗКАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**
- ❖ **КОНТРОЛЬ НАД ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ**



Глюкокортикоиды: реальность



Отрицательные моменты:

- Глюкокортикоиды не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации
- Побочные эффекты

Правила применения

- У детей лучше не применять
- Суточная доза по возможности до 15 мг
- Прием преднизолона в 6 часов – половина суточной дозы, в 10 и 12 часов по четверти суточной дозы
- Срок применения максимальной дозы не более 1 месяца, затем снижение до поддерживающей дозы с последующей отменой препарата

Локальная терапия глюкокортикоидами (ДИПРОСПАН)

- Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано при признаках активного воспаления и экссудации
- Применять не чаще 1 раза в месяц

Иммуносупрессивная терапия

- Метотрексат 1 раз в неделю внутрь или парентерально. Начальная доза 10 – 12 мг/м² в нед. Эффект оценивают через 4 – 8 недель. Вводят с фолиевой кислотой (в промежутках между введениями метотрексата)
- Сульфасалазин 30 – 40 мг/кг в два приема. Клинический эффект через 4 – 8 недель

Классификация биологических препаратов

- Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа :
 - Инфликсимаб (Ремикейд)
 - Адалимумаб (Хумира)
 - Этанерцепт (Энбрел)
 - Цертолизумаб пэгол (Симзия)

Классификация биологических препаратов

- Анти В-клеточные препараты:
 - Ритуксимаб (Мабтера)
- Ингибиторы рецептора интерлейкина-6:
 - Тоцилизумаб (Актемра)
- Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов:
 - Абатоцепт (Оренсия)

Биологическая терапия

- **Инфликсимаб (Ремикейд)** – химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли, которое на 75% состоит из человеческого белка и на 25% - из мышинного.
- Быстро связывает и образует устойчивое соединение с фактором некроза опухоли.

Ремикейд -

- Подавляет функциональную активность и патогенные эффекты фактора некроза опухоли.
- Стандартный режим введения: нулевая, вторая, четвертая неделя и далее каждые 8 недель. На введение от 3 до 10 мг/кг.

Ремикейд

- Лечение ремикейдом при ревматоидном артрите следует проводить одновременно с метотрексатом
- Ремикейд противопоказан к применению у детей с ЮРА до 18 лет, при болезни Крона до 6 лет

Адалимумаб (Хумира)

- Моноклональное антитело к фактору некроза опухоли, состоящее из белка полностью идентичного человеческому
- Введение подкожное 1 раз в две недели

Адалимумаб (Хумира)

- В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 13 лет
- В США с 4 – летнего возраста
- В странах ЕС с 6 – летнего возраста

Этанерцепт (Энбрел)

- Представляет собой растворимый рецептор к фактору некроза опухоли, полностью состоит из человеческого белка
- Вводится 2 раза в неделю с интервалом 3 – 4 дня подкожно

Этанерцепт (Энбрел)

- В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 4 лет
- В США с 2-летнего возраста

Цертолизумаб пэгол (Симзия)

- Моноклональное антитело к фактору некроза опухоли. Является не цельной молекулой гуманизированного антитела к ФНО, а её Fab-фрагментом, соединенным с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Роль ПЭГ заключается в замедлении выведения Симзии из организма.
- Не применяется до 18 лет

Тоцилизумаб (актемра)

- Гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6;
- Блокируя эффекты ИЛ-6 обладает выраженным противовоспалительным действием

Тоцилизумаб (актемра)

- В настоящее время в России **НЕ** одобрена к применению у детей
- В США с 2-летнего возраста
- В странах ЕС с 6 – летнего возраста

Ритуксимаб (Мабтера)

- ❑ Химерное моноклональное антитело, направленное против антигена CD 20 на поверхности В-лимфоцитов. которые играют важную роль в развитии иммунных реакций, в том числе направленных против тканей собственного организма человека
- ❑ Курс 2 инфузии с интервалом 2 недели. Повторный курс через 6 – 12 месяцев

Абатацепт (Оренсия)-

- **рекомбинантный белок, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих;**
- **Специфически связывается с CD80 и CD 86;**
- **Подавляет стимуляцию Т-лимфоцитов;**

Оренсия

- **Способ применения: через 2, 4 недели после первого введения, а затем каждые 4 недели;**
- **Внутривенно капельно в течение 30 минут;**
- **Доза 10 мг/кг, но не более 1000 мг**

Абатацепт (Оренсия)-

- В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 6 лет

В настоящее время в России одобрены к применению у детей:

- ❑ Адалимумаб (Хумира) с 13 лет
- ❑ Этанерцепт (Энбрел) с 4 лет
- ❑ Абатоцепт (Оренсия) с 6 лет

Благодарю за внимание!

