

Ювенильный ревматоидный артрит

Кафедра госпитальной педиатрии
с курсом ПДО КГМУ
д.м.н., проф. Макарова Т.П.

Ювенильный ревматоидный артрит

- артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов

Критерии Американской ревматологической ассоциации

- Начало заболевания до 16-летнего возраста.
- Поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом, либо имеющиеся как минимум два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры.
- Длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев.
- Исключение всех других ревматических заболеваний

Классификация ювенильного ревматоидного артрита

(А.В. Долгополова, А.А. Яковлева, Л.А. Исаева)

Клинико-анатомическая характеристика ЮРА

**1. Ревматоидный артрит, преимущественно
суставная форма (с поражением или без
поражения глаз):**

- а) полиартрит**
- б) олигоартрит**
- в) моноартрит**

2. Ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма (с поражением ретикуло-эндотелиальной системы, сердца, серозных оболочек, сосудов, кожи, глаз, легких, почек, нервной системы):

а) с ограниченными висцеритами

б) синдромом Стилла

в) аллергосептический синдром.

3. Ревматоидный артрит в сочетании:

а) с ревматизмом

б) с диффузными заболеваниями соединительной ткани

Иммунологическая характеристика ЮРА

**1. Проба на ревматоидный фактор
положительная**

**2. Проба на ревматоидный фактор
отрицательная**

Течение болезни

- 1. Быстро прогрессирующее**
- 2. Медленно прогрессирующее**
- 3. Без заметного прогрессирования**

Степень активности

1. Высокая (III степень)
2. Средняя (II степень)
3. Низкая (I степень)
4. Ремиссия

Рентгенологическая стадия

I. Околосуставной остеопороз, признаки выпота в полость сустава, уплотнение периартикулярных тканей, ускорение роста эпифизов пораженных суставов.

II. Те же изменения и сужение суставной щели, единичные костные узоры.

III. Распространенный остеопороз, выраженная костно-хрящевая деструкция, вывихи, подвывихи, системное нарушение роста костей.

IV. Изменения, присущие I-III стадии и анкилозы

Функциональная способность больного

1. Сохранена

**2. Нарушена по состоянию опорно -
двигательного аппарата:**

а) способность к самообслуживанию сохранена

**б) способность к самообслуживанию частично
утрачена**

в) способность к самообслуживанию утрачена

**3. Нарушена по состоянию глаз или
внутренних органов**

Иммунопатогенез ревматоидного артрита



Ювенильный ревматоидный артрит



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



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

Системный вариант ЮРА

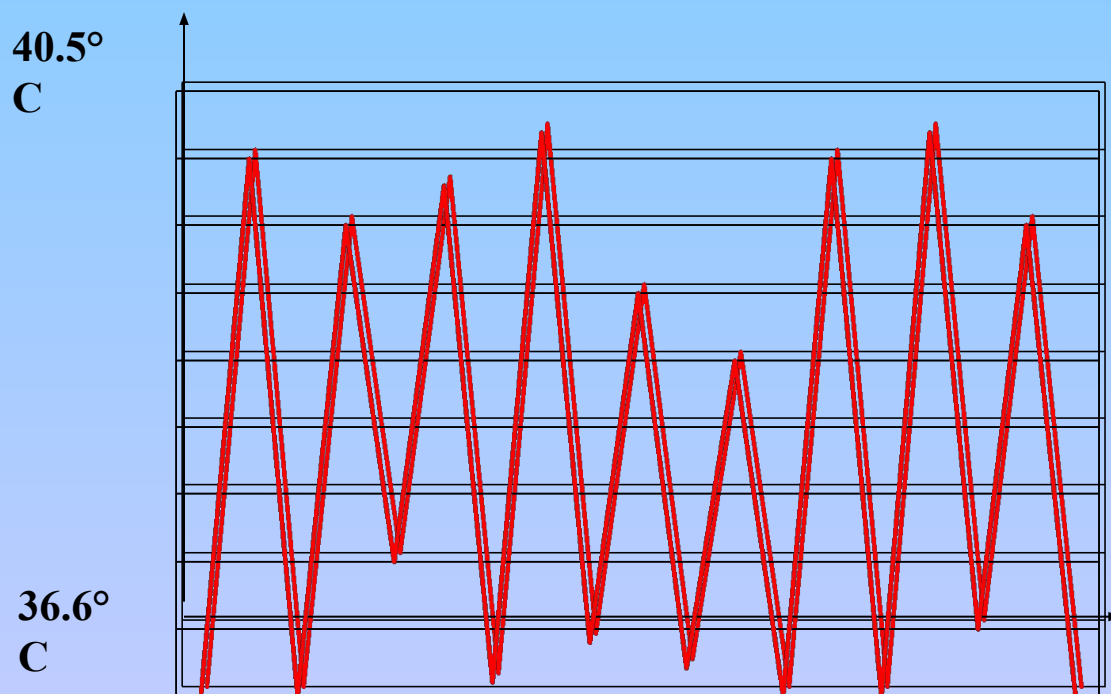
Для постановки диагноза системного ЮРА следует оценить наличие и выраженность системных проявлений:

Начало - острое или подострое.

1. Лихорадка фебрильная или гектическая, подъемы температуры тела преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры - проливными потами.

Системные проявления ЮРА

- Лихорадка фебрильная и гектическая



2. Сыпь пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная, не сопровождается зудом, не стойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической.

Системные проявления ЮРА

- Пятнистая, пятнисто-папулезная, реже геморрагическая сыпь



Эритематозная сыпь при системном варианте ЮРА

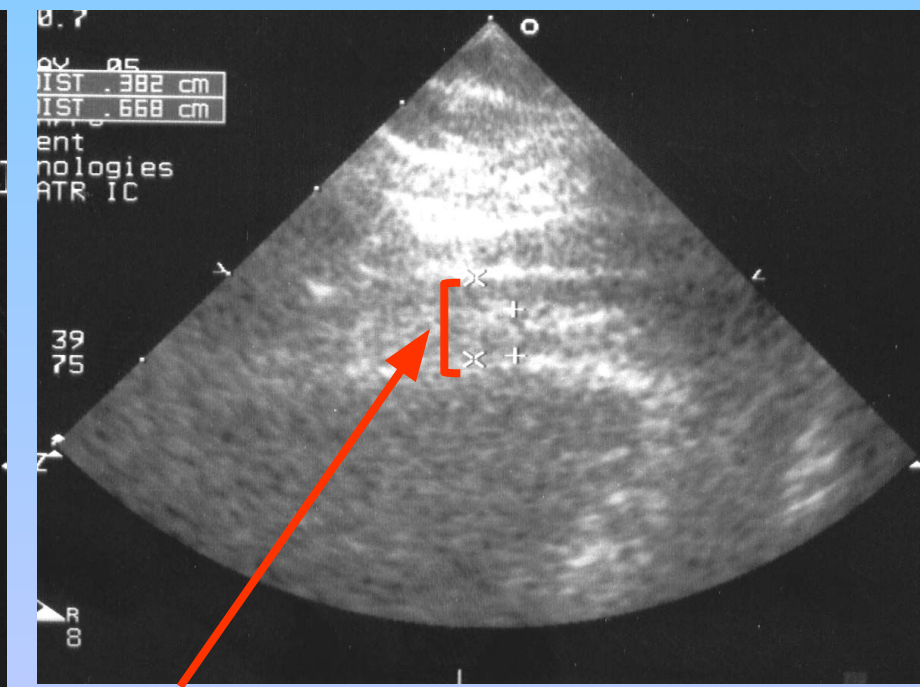
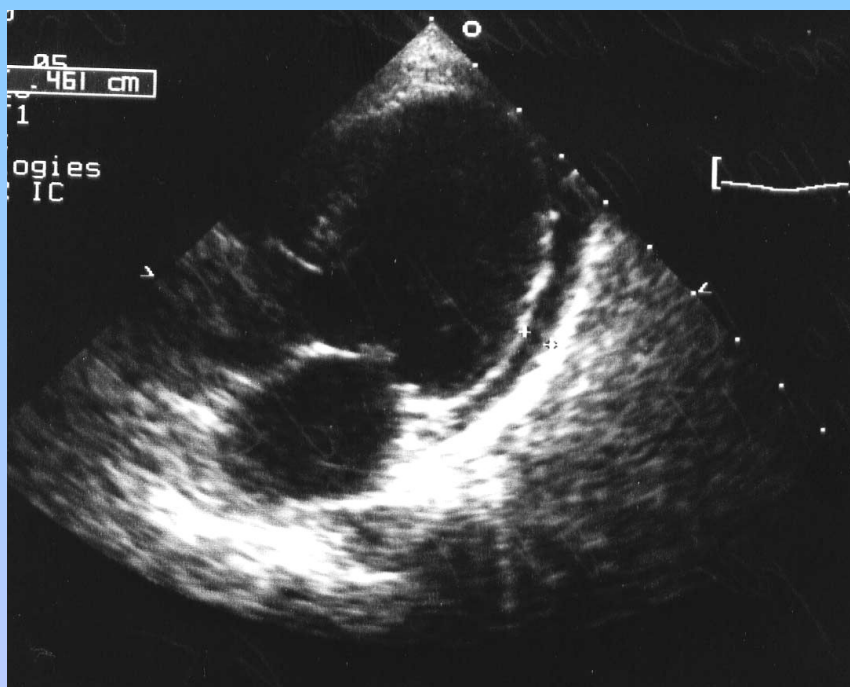


3. Поражение внутренних органов.

А) Поражение сердца протекает чаще по типу миоперикардита. При этом больной жалуется на боли в области сердца, в левом плече, в левой лопатке, при перикардите - в эпигастральной области, чувство нехватки воздуха, сердцебиение. При рецидивирующем перикардите развивается прогрессирующий фиброз с формированием панцирного сердца.

Системные проявления ЮРА

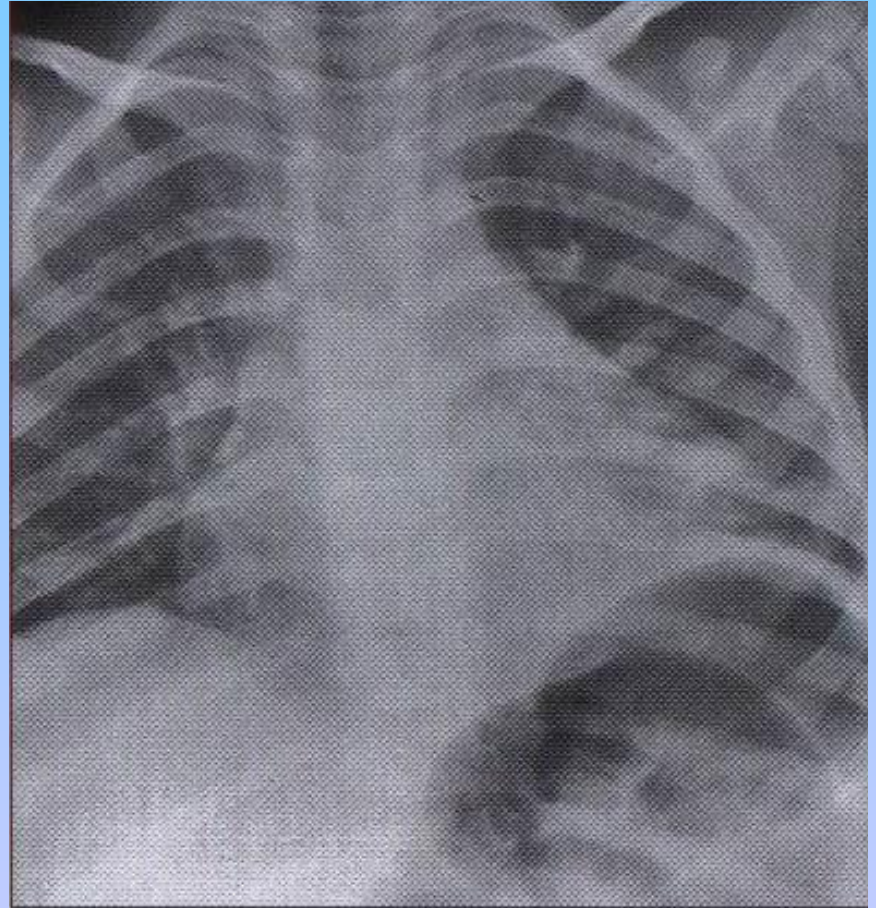
- Кардит (чаще перикардит)



жидкость в перикарде, утолщение листков перикарда

Системные проявления ЮРА

- Пневмонит
- Полисерозит



Б) Поражение легких может протекать в форме пневмонита или плевропневмонита. Больной жалуется на чувство нехватки воздуха, сухой непродуктивный кашель.

В) При развитии фиброзирующего альвеолита больные жалуются на повышенную утомляемость, одышку, которая на начальных этапах заболевания возникает при физической нагрузке, а затем и в покое, сухой малопродуктивный кашель.

Г) Полисерозит, как правило, проявляется перикардитом, плевритом, реже серозным перитонитом. Полисерозит при ЮРА характеризуется небольшим количеством жидкости в серозных полостях.

Д) При системном ЮРА возможно развитие васкулита. Возможно развитие ладонного, реже подошвенного капиллярита, локальных ангионевротических отеков, чаще области кисти.

Системные проявления ЮРА

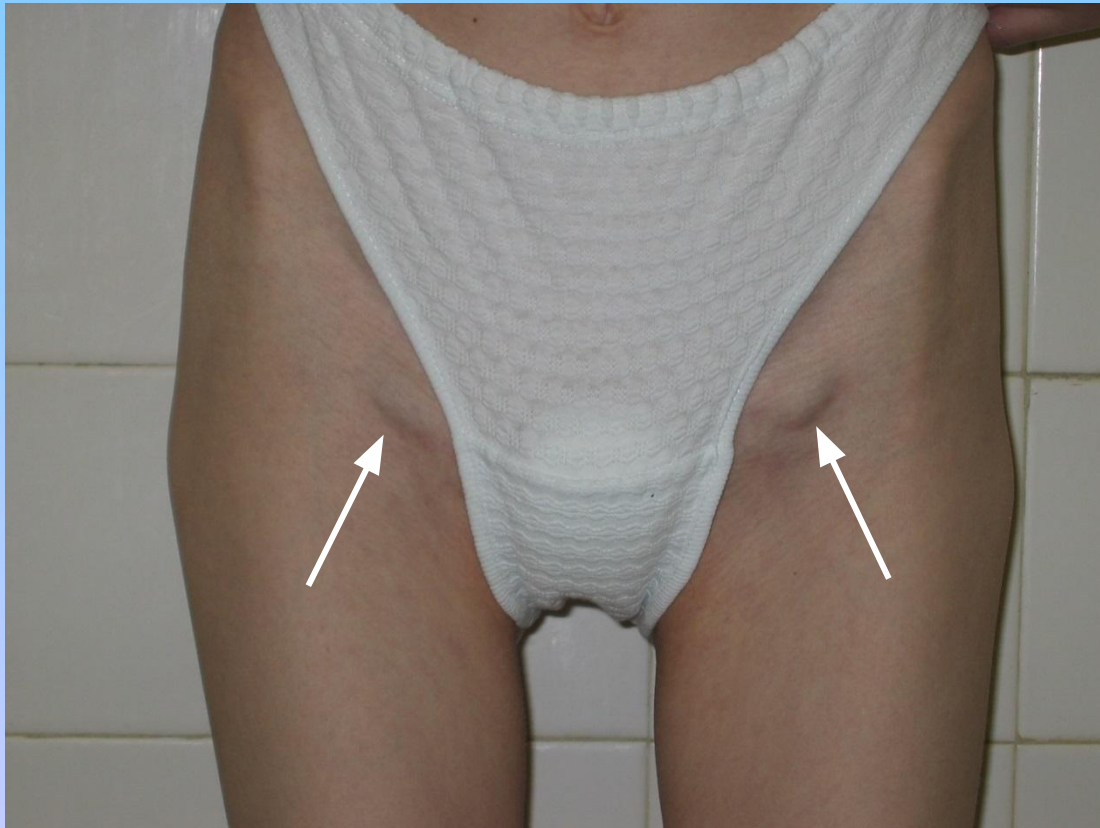
- Васкулит



4. **Лимфаденопатия** - частое проявление системного варианта ЮРА. В большинстве случаев выявляется увеличение лимфатических узлов практически всех групп.
5. **Гепатоспленомегалия.** У большинства больных выявляют увеличение печени.

Системные проявления ЮРА

- Лимфаденопатия



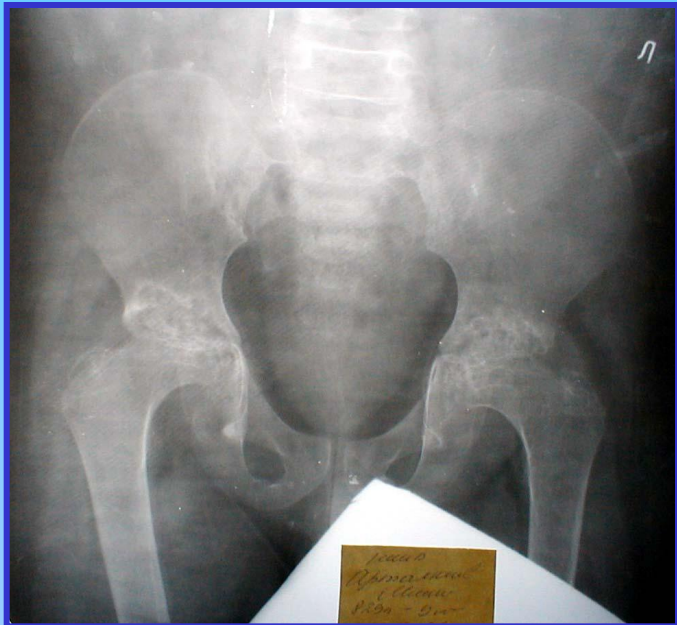
- **Суставной синдром.**

По выраженности суставного синдрома и количеству вовлеченных в процесс суставов различают:

- **Системный вариант с олигоартритическим или отсроченным суставным синдромом** [аллергосептический вариант по отечественной классификации (Долгополова А.В. и соавт., 1981)] - обычно симметричный олиго-, реже ограниченный полиартрит.

Поражаются преимущественно крупные (коленные, тазобедренные, голеностопные) суставы.

Преобладают экссудативные изменения, в более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры. Практически у всех больных в среднем на 4-м году болезни развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей.



- Системный вариант с полиартритом
(вариант Стилла по отечественной классификации). С начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, преобладанием пролиферативно-экссудативных изменений в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, гипотрофии мышц.

Генерализованный суставной синдром при ЮРА (вариант Стилла)





Системные варианты ЮРА: вариант с полиартритом (вариант Стилла)

- Дебютирует в раннем возрасте (средний возраст дебюта 2 года)**
- Системные проявления**
- Генерализованный суставной синдром в дебюте заболевания**
- Быстрое развитие деформаций, контрактур, дистрофии, тотальной амиотрофии**
- Развитие обездвиженности в первые месяцы болезни**
- Выраженное отставание в росте**
- Инвалидность связана с тяжелым поражением суставов**

Лабораторные исследования

Анализ крови

- При системном варианте с олигоартритом - лейкоцитоз (до $30 - 10 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоформулы влево (до 25-30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда - до миелоцитов), повышение СОЭ до 50-80 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации СРВ и IgG в сыворотке крови.
- При системном варианте с полиартритом: повышение СОЭ до 40-50 мм/ч, умеренный лейкоцитоз с незначительным сдвигом лейкоформулы влево, выраженная гипохромная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации СРВ, IgM и IgG в сыворотке крови.

Осложнения:

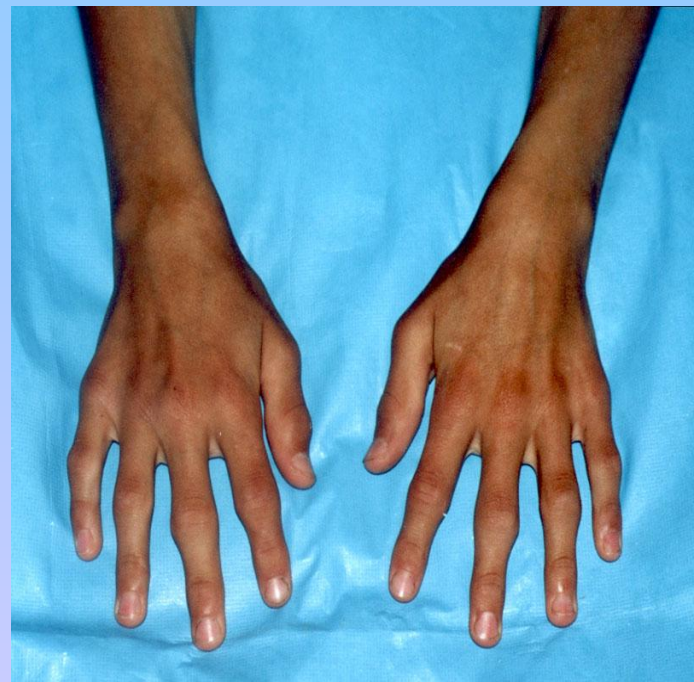
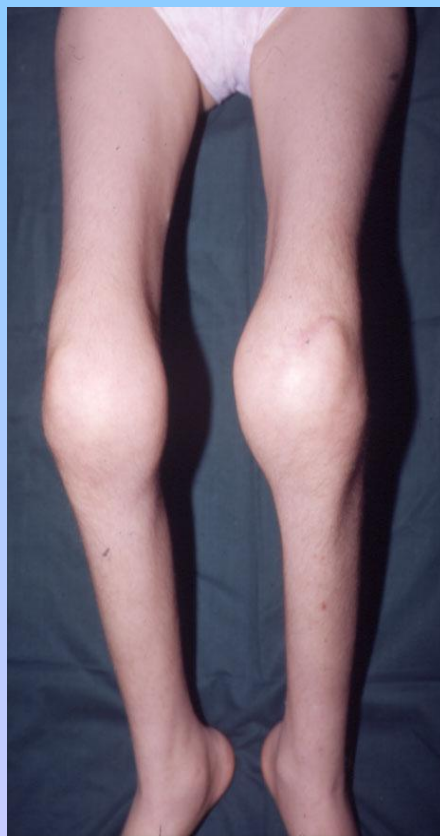
1. Сердечно-лёгочная недостаточность.
2. Синдром активации макрофагов (или ДВС-синдром): резкое ухудшение состояния, гектическая лихорадка, полиорганная недостаточность, геморрагическая сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, нарушение сознания вплоть до комы.
3. Амилоидоз.
4. Задержка роста особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме.
5. Инфекционные осложнения (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).

Полиартикулярный вариант

Составляет 30-40% случаев ЮРА. По классификации ILAR полиартикулярный дебют ЮРА расценивают как полиартрит, который в дальнейшем делится на два варианта в зависимости от наличия или отсутствия РФ.

Полиартикулярный вариант ЮРА

- Составляет 30-40% случаев
- Поражается более 4 суставов
- Серонегативный по РФ
- Серопозитивный по РФ

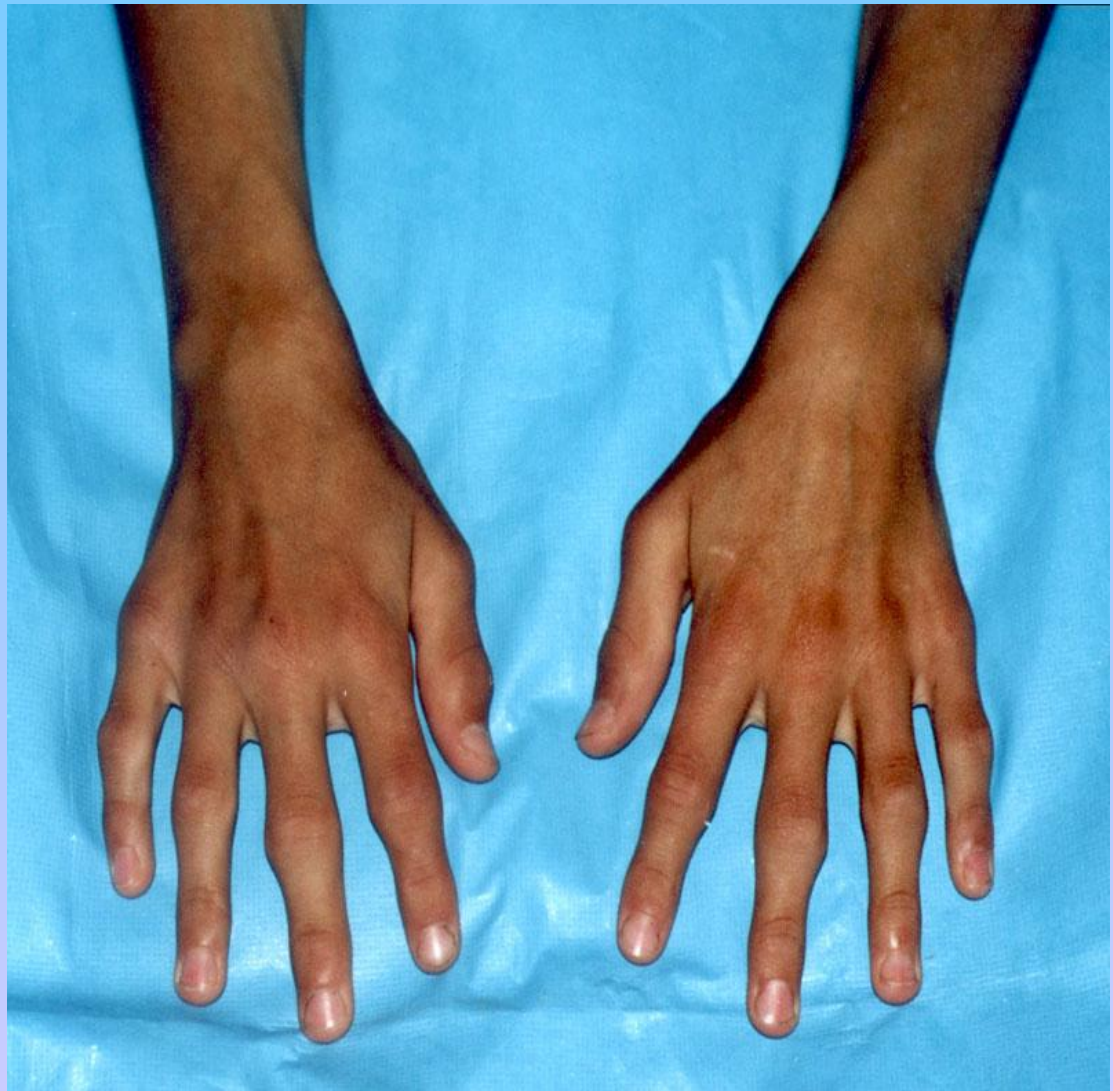


Полиартикулярный вариант ЮРА (серонегативный и серопозитивный)

- **Поражение всех групп суставов**
- **Раннее начало серонегативного варианта (средний возраст дебюта 2 года) и полиартрит приводят к задержке роста**
- **Развивается тяжелое эрозивное поражение суставов при у 10% больных с серонегативным вариантом и у 50% пациентов с серопозитивным ЮРА**
- **Инвалидность связана с быстрым развитием структурных изменений в суставах (в течение первых 6–12 месяцев болезни)**



Симметричный полиартрит







Лабораторные исследования

Гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/час, может быть АНФ в невысоком титре. Повышена концентрация СРВ.

Тест на РФ положительный при серопозитивном варианте ЮРА, отрицательный — при серонегативном. Повышены концентрации IgM, IgG. При серопозитивном варианте ЮРА выявляют HLA DR4.

Осложнения

- Сгибательные контрактуры суставов.
- Тяжёлая инвалидизация (особенно при раннем начале).
- Задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

Олигоартикулярный вариант

Составляет около 50% случаев. По Дурбанской классификации олигоартрит может быть персистирующим и прогрессирующим. При персистирующем олигоартрите в течение всего периода болезни поражается не более 4 суставов. При прогрессирующем олигоартрите количество поражённых суставов увеличивается после 6 мес болезни. Для характеристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, характер суставного синдрома, наличие АНФ, развитие увеита.

Субтип с ранним началом (50% случаев)

- Развивается в возрасте от 1 года до 5 лет.
- Болеют преимущественно девочки (85%).
- **Суставной синдром:** поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы, часто асимметрично. В 25% случаев течение суставного синдрома агрессивное с развитием деструкции суставов.
- Иридоциклит у 30-50% больных.

Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть; у 80% обнаруживают АНФ, РФ отрицательный.



Субтип с поздним началом (10-15% случаев).

- **Развивается в возрасте 8-15 лет.**
- **Встречается преимущественно у мальчиков (90%).**
- **Суставной синдром. Развиваются энтезопатии.**
Течение суставного синдрома очень агрессивное, у больных быстро развиваются деструктивные изменения.
- **У 5-10% развивается острый иридоциклит.**

Лабораторные исследования: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до 15×10^9 /л), СОЭ выше 40 мм/час. Повышена концентрация СРБ. Может быть АНФ в невысоком титре, РФ отрицательный. Повышены концентрации IgA, IgM, IgG. Высока частота обнаружения HLA B27.

Осложнения раннего и позднего олигоартикулярных вариантов ЮРА:

- асимметрия роста конечностей в длину;
осложнения увеита: катаракта, глаукома, слепота;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата, глаз.

Субтип, наблюдаемый среди всех возрастных групп

- Средний возраст начала - 6 лет,
- Чаще болеют девочки.
- Суставной синдром протекает, как правило, доброкачественно, с неотяжёлыми энтезопатиями, без деструктивных изменений в суставах.
- Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть. Тесты на РФ, АНФ и HLA B27 отрицательные.

Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть. Тесты на РФ, АНФ и HLA B27 отрицательные.

Диагностические критерии ЮРА

1. Артрит продолжительностью 3 месяца и более.
2. Артрит второго сустава, возникающий через 3 месяца и позже.
3. Симметричное поражение мелких суставов,
4. Контрактуры.
5. Теносиновит или бурсит.
6. Мышечная атрофия.
7. Утренняя скованность.
8. Ревматоидное поражение глаз.
9. Ревматоидные узелки.

Диагностика

План обследования

Всем больным с подозрением на ЮРА следует провести следующие исследования:

- Сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза.
- Сбор анамнеза заболевания.
- Физикальное обследование.
- Лабораторные исследования:
 - клинический анализ крови (содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ);

- биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, калий);
- иммунологический анализ крови (концентрация СРВ, IgA, IgM, IgG, комплемента, РФ, АНФ, АТ к ДНК);
- исследование синовиальной жидкости;
- микробиологические исследования (Аг и АТ к стрептококку, хламидиям, бактериям кишечной группы, токсоплазмам, токсокарам, бруцеллам, трихинеллам);
- серологические исследования (АТ к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусам гепатитов А, В, С);
- иммуногенетическое исследование (типирование HLA-локусы DR, А, В).

- **Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ суставов, органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки и поражённых суставов).**

Все вышеперечисленные исследования являются обязательными за исключением иммуногенетического. Иммуногенетическое исследование следует проводить для уточнения диагноза и прогноза заболевания.

Схема лечения олигоартикулярного варианта

- НПВП
- НПВП + гидроксихлороквин (5-7 мг/кг в день)
(плаквенил)
- НПВП + плаквенил + в/с введение ГК
(триамсинолон гексацетонид 5-40 мг на 1
инъекцию в зависимости от размера сустава)
- НПВП + метотрексат (10 мг/м² в неделю)
- НПВП + сульфасалазин (40-60 мг/кг в день)
- НПВП + золото для в/м введения (0,75-1,00 мг/кг
в неделю)

Схема лечения полиартикулярного варианта

- НПВП
- НПВП + метотрексат (10 мг/м² в неделю)
- НПВП + плаквенил (5-7 мг/кг в день) + метотрексат (10 мг/м² в неделю)
- НПВП + плаквенил (5-7 мг/кг в день) + метотрексат (10 мг/м² в неделю) + в/с введение ГК при поражении 1 или 2 суставов (триамсинолон гексациетонид 5-40 мг на 1 инъекцию в зависимости от размера сустава)
- Преднизолон

- Сульфасалазин (40-60 мг/кг в день)
- В/м золото (0,75-1,00 мг/кг в неделю)
- ВВИГ
- Циклоспорин
- Растворимые рецепторы
- ФНО- α
- Азатиоприн
- Циклофосфамид
- Экспериментальная терапия (аутологичная трансплантация стволовых клеток костного мозга)

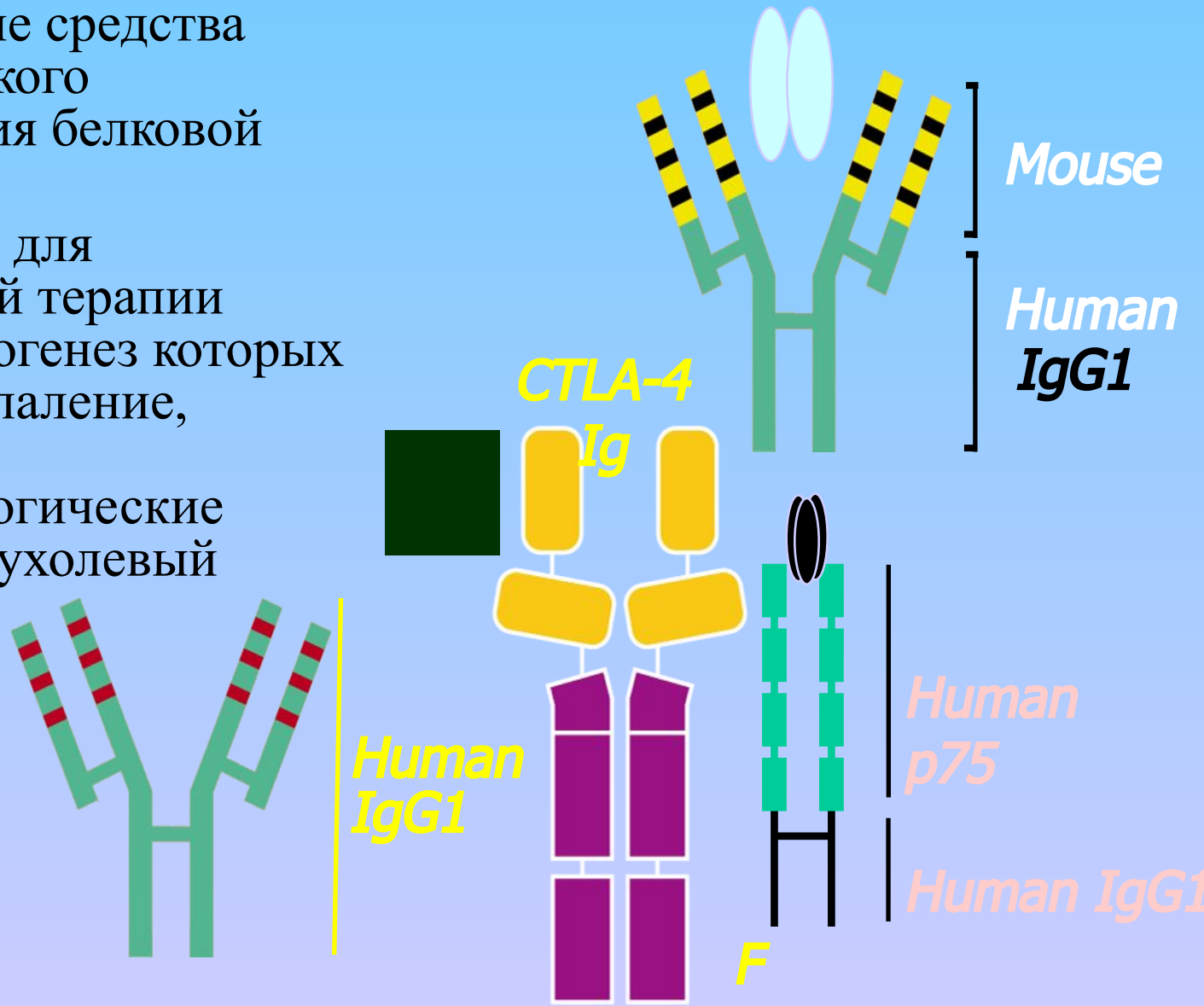
Схема лечения системного варианта

- НПВП + преднизолон (0,5-1 мг/кг в день)
- НПВП + преднизолон (0,5-1 мг/кг в день) + пульс-терапия метилпреднизолоном (10-30 мг/кг на введение)
- НПВП + преднизолон + пульс-терапия МП (10-30 мг/кг на введение) + метотрексат
- НПВП + преднизолон + пульс-терапия МП + метотрексат + в/с введение ГК (триамсинолон гексацетонид 5-40 мг на 1 инъекцию в зависимости от размера сустава)

- **ВВИГ**
- **Циклоспорин**
- **В/м золото (0,75-1,00 мг/кг в неделю)**
- **Азатиоприн**
- **Циклофосфамид**
- **Экспериментальная терапия (аутологичная трансплантация стволовых клеток костного мозга)**

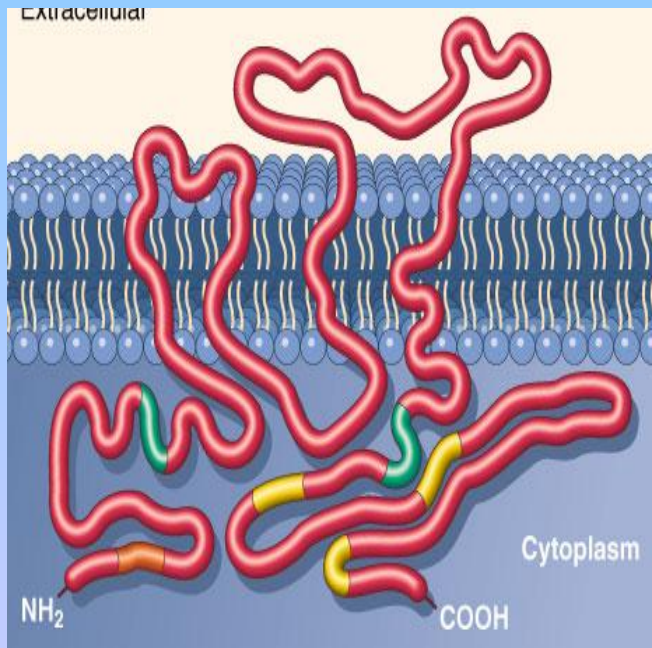
Биологические препараты

- Лекарственные средства биогенетического происхождения белковой природы
- Применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс

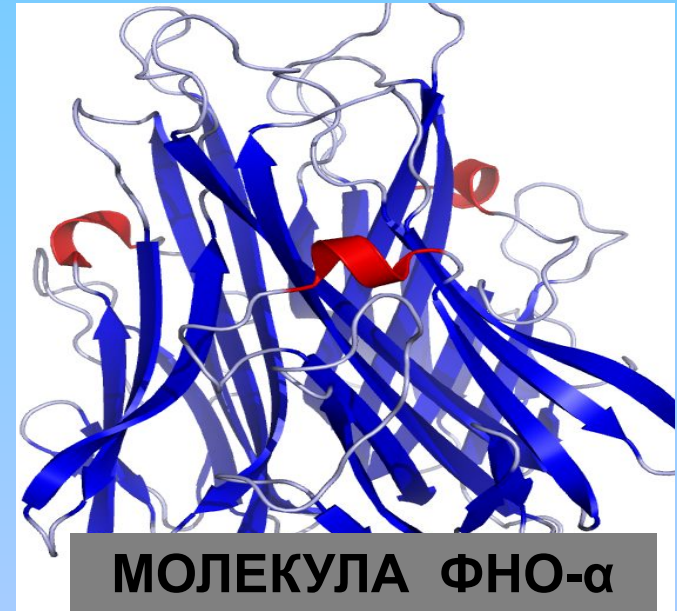
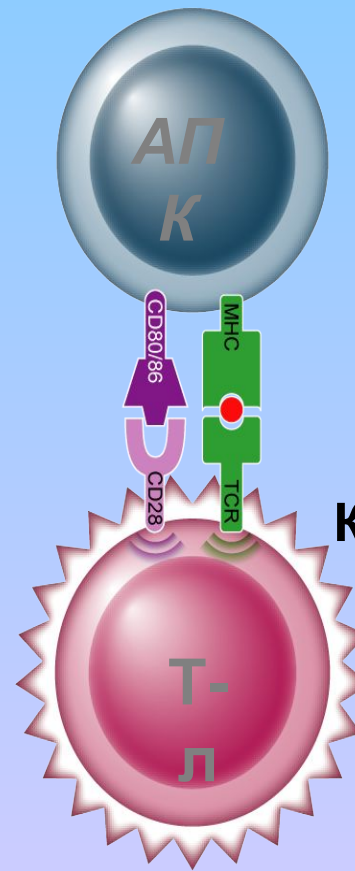


Мишени для биологических агентов

- Цитокины и их рецепторы
- CD- молекулы
- Ко- молекулы



CD 20 на B



МОЛЕКУЛА ФНО-α

CD80/86:CD28 путь
Ко-стимуляции АПК Т-л

Генно-инженерная биологическая терапия ЮРА

- Инфликсимаб – Ремикейд
- Ритуксимаб – Мабтера
- Адалимумаб – Хумира
- Абатацепт – Оренсия
- Этанерцепт – Энбрел
- Тоцилизумаб - Актемра

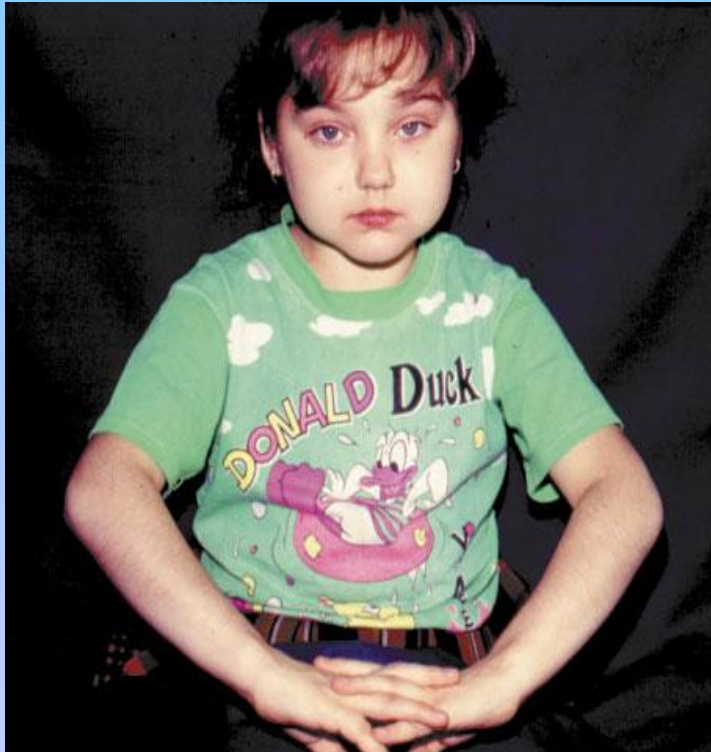
Сравнительная годовая стоимость ГИБТ (масса больного 25 кг)

Название препарата	Стоимость (руб.)
Ремикейд	480 тыс.
Оренсия	350 тыс.
Хумира	800 тыс.
Энбрел	250 тыс.
Актемра	240 тыс.

Прогноз ЮРА

Прогноз системных вариантов

- У 40-50% детей прогноз благоприятный



Прогноз системных вариантов ЮРА

- У 1/3 больных заболевание непрерывно рецидивирует



Прогноз системных вариантов

- У 20% детей развивается тяжелый деструктивный артрит



Прогноз системных вариантов

- У 20% во взрослом возрасте развивается амилоидоз
- У 65% - тяжелая функциональная недостаточность



Прогноз полиартикулярных вариантов ЮРА

- **Высок риск развития:**
 - ▣ **тяжелого деструктивного артрита**
 - ▣ **инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата**



Больная Юля Е., 14 лет. Длительность болезни 5 лет

Прогноз олигоартикулярных вариантов

- **У 40% больных с олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит**

Прогноз олигоартикулярных вариантов ЮРА

- У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилоартрит



Анкилоз крестцово-
подвздошного
сочленения

Прогноз олигоартикулярных вариантов ЮРА

- У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты



СПАСИБО!!!