

А.К. Михайлова<sup>1</sup>, Е.Ю. Емельянчик<sup>1</sup>, А.Б. Салмина<sup>1</sup>, Е.П. Кириллова<sup>1</sup>, Л.Н. Анциферова<sup>2</sup>, И.Ю. Науменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Краевая клиническая детская больница, Красноярск

## Клинико-функциональная характеристика дебюта ювенильного ревматоидного артрита

### Контактная информация:

Емельянчик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ИПО Красноярского Государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 433-952, e-mail: lenacor@mail.ru

Статья поступила: 17.07.2010 г., принята к печати: 01.02.2011 г.

172

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, возникающее у детей в возрасте до 16 лет, и вызывающее инвалидизацию практически у половины больных [1]. Только адекватная болезнь-модифицирующая терапия при условии своевременной диагностики заболевания способна обеспечить улучшение прогноза и качества жизни пациентов [1–3].

В последнее время успехи в лечении детей с ЮРА связывают с ранним (до 12 нед заболевания) началом терапии. Обсуждается терапевтическое «окно» длительностью 2 года, когда применение современных программ лечения с акцентом на биологические агенты позволяет сохранить социальную и физическую адаптацию пациента [1, 4, 5]. Между тем в ряде случаев ранняя постановка диагноза представляет значительные трудности. Кроме того, наличие разных клинических фенотипов заболевания и его эволюция после 3 лет болезни делает актуальным анализ клинико-функциональных симптомов дебюта ЮРА у детей.

С целью изучения начальных симптомов ЮРА проанализированы варианты дебюта заболевания у 82 больных в зависимости от степени активности на момент поступления. Все пациенты поступали в стационар в период

с 2007 по 2009 гг. Критериями включения в исследование были:

- наличие артрита длительностью  $\geq 12$  нед или признаки системного варианта ЮРА;
- умеренная или высокая гуморальная и иммунологическая активность болезни;
- информированное согласие пациента принять участие в исследовании.

В исследование не включали детей с низкой активностью заболевания, моноартритом, хроническими артритами, не соответствующими критериям ЮРА, отказ пациента или родителей от участия. Дебют болезни документирован в период с 1999 по 2009 гг., следовательно, стаж болезни детей в период формирования групп составил от 1 года до 10 лет.

Активность болезни на момент обследования оценивали по общепринятым критериям. Высокая активность ЮРА регистрировалась при наличии системных проявлений артрита, большом числе припухших и болезненных суставов, продолжительной утренней скованности, высокой гуморальной активности — СОЭ  $> 40$  мм/ч, высоких значениях С-реактивного белка (СРБ), IgG, положительном ревматоидном факторе. Умеренная активность документировалась при интермиттирующем

A.K. Mikhaylova<sup>1</sup>, Ye.Yu. Yemel'yanchik<sup>1</sup>, A.B. Salmina<sup>1</sup>, Ye.P. Kirillova<sup>1</sup>, L.N. Antsiferova<sup>2</sup>, I.Yu. Naumenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Regional Clinical Children's Hospital, Krasnoyarsk

Clinical and functional characteristics of juvenile rheumatoid arthritis debut

течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/ч, погранично повышенном уровне СРБ, IgG [1].

Проводился анализ клинико-анамнестических данных, определявшихся в первые 3–6 мес болезни. Количественная оценка активности болезни определялась с помощью индекса DAS28 по формуле [4]:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{(tj28)} + 0,28 \cdot \sqrt{(sw28)} + 0,70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0,014 \cdot \text{VAS},$$

где  $tj$  — число болезненных суставов;  $sw$  — число воспаленных (припухших) суставов;  $\text{Ln}$  — десятичный логарифм;  $\text{ESR}$  — скорость оседания эритроцитов;  $\text{VAS}$  — визуальная аналоговая шкала (субъективная оценка боли от 0 до 10).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25; 75-й перцентиль). Оценка достоверности различий между показателями проводилась с помощью непараметрических критериев: для количественных данных рассчитывался критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Определение связи между параметрами активности проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

На момент обследования было 34 ребенка с умеренной активностью ЮРА, из них 25 (75%) девочек, с высокой активностью заболевания — 48 больных, 35 (73%) девочек. Установлено, что возраст дебюта ЮРА у девочек имеет существенные различия в зависимости от активности заболевания — у больных с умеренной активностью болезни медиана возраста составила 11,0 (6,5; 15,2) лет, с высокой активностью болезни — 4,5 (2,8; 6,7) года ( $p < 0,001$ ). Указанное различие объясняется значительным числом детей с системным дебютом ювенильного артрита в группе больных с высокой активностью болезни. Возраст мальчиков с высокой активностью ЮРА также был несколько ниже, чем у пациентов с умеренной

активностью болезни, однако статистически значимых различий между этими группами обнаружено не было ( $p = 0,309$ ).

Характеристика начала заболевания в рассматриваемых группах имела значительные отличия. Среди пациентов с высокой активностью ЮРА системный дебют заболевания отмечался у 12 (25%) детей (11 девочек и 1 мальчика). Средний возраст детей с системным дебютом составил 5,1 (3,8; 6,5) года. У 14 (29%) пациентов в первое полугодие заболевания отмечался олигоартрит, который впоследствии был квалифицирован как распространяющийся (он характеризовался постоянным прогрессированием и вовлечением 5 и более суставов). У 5 девочек сформировалось поражение глаз в форме переднего увеита, у двоих — в форме иридоциклита (в одном случае — с развитием панuveита и с полной потерей зрения). Распространившийся олигоартрит чаще обнаруживался у девочек (10 человек), возраст дебюта — 8,1 (6,3; 10,4) года. В остальных случаях — у 22 (46%) детей суставной вариант дебюта с первых недель заболевания соответствовал критериям полиартрита, причем 15 детей из этих пациентов были девочки с возрастом дебюта 5,4 (4,1; 7,3) лет, 7 человек — мальчики в возрасте 7,3 (6,7; 9,0) лет. У пациентов с умеренной активностью ЮРА в подавляющем большинстве случаев характер начала заболевания соответствовал олигоартриту, среди них были 23 девочки и 9 мальчиков (только у 2 девочек отмечалась клиника полиартрита с умеренно выраженным синовитом 5–6 суставов и признаками эпифизарного остеопороза). В целом, выявленная возрастная структура обследуемых больных и клинические особенности начала заболевания сопоставимы с литературными данными [1].

Возможность определить этиологический фактор болезни по анамнестическим сведениям была у 59 (72%) больных. Установлено, что 37 детей перенесли респираторную вирусную инфекцию за 1–2 нед до начала заболевания, у 14 отмечались травмы (ушибы) конечностей, у 5 детей клиника артрита развилась после завершения бактериальной инфекции (ангины, фурункулеза), у 3 больных артрит стартовал после перенесенной кишечной инфекции и изначально трактовался как реактивный.

Клиническая характеристика дебюта ЮРА в зависимости от активности болезни анализировалась по основным клинико-лабораторным признакам (табл.). У всех 12 пациентов с системным дебютом ЮРА в клинике присутствовала длительная упорная лихорадка, у 10 детей — классическая сыпь (эритематозная, линейная, нестойкая), в 7 случаях — генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. У 9 больных с первых недель болезни документирован суставной синдром, причем у троих из них в первом полугодии заболевания отмечено поражение 16–28 суставов, включая мелкие суставы кистей, стоп, суставы осевого скелета, с одновременным появлением скованности и быстрым формированием контрактур смешанного характера (боль и ограничение функции из-за выпота или пролиферативных изменений) и фиброзных изменений по типу синдрома Стилла. У троих детей суставной синдром запаздывал на 6–8 мес, что значительно затруднило диагностику ювенильного артрита и, следовательно, отсрочило начало терапии. Во всех

**Таблица.** Клинико-лабораторные признаки дебюта ЮРА

Симптомы	Активность болезни, абс. (%)		p
	умеренная	высокая	
Олигоартрит	32 (94)	14 (29)	0,001
Полиартрит	2 (6)	22 (46)	0,001
Системный артрит	–	12 (25)	–
Передний увеит	–	5 (10)	–
Иридоциклит, задний увеит	–	2 (4)	–
Эпифизарный остеопороз	2 (6)	17 (35)	0,001
СОЭ > 40 мм/ч	4 (12)	47 (98)	0,001
СРБ > 6 мг/л	8 (24)	35 (73)	0,001
DAS28	4,0 (2,8; 5,4)	7,0 (2,9; 9,2)	0,001

трех случаях наряду с генерализованной лимфаденопатией отмечалось увеличение печени; пациенты предъявляли жалобы на боли в суставах, их первоначальными, серологически не подтвержденными диагнозами были «вирусный гепатит» и «иерсиниоз».

У больных с распространившимся олигоартритом суставной синдром начинался преимущественно с поражения 2–3 крупных суставов нижних конечностей, обычно коленных и голеностопных. В пяти случаях у детей дополнительно были поражены 1–2 межфаланговых сустава стоп или плюснефаланговых (как правило, первого пальца).

Следует отметить лидирующее значение болевого синдрома, который присутствовал у всех пациентов, был центральной жалобой и поводом первого обращения к врачу. Жалобы на скованность суставов возникали у детей позже. Возможно, запаздывание появления скованности как патогномоничного симптома ЮРА у больных с данным субтипом олигоартрита связано с постепенно нарастающей активностью болезни и прогрессированием суставного синдрома. Это отчасти подтверждается положительной корреляционной связью распространенности артрита (число пораженных суставов) с уровнем СРБ ( $r = 0,723$ ;  $p = 0,054$ ) и выраженностью тромбоцитоза ( $r = 0,719$ ;  $p = 0,069$ ). Отмечено, что скованность становилась более отчетливой у большинства больных с полиартритом и распространившимся олигоартритом по мере уменьшения интенсивности болезненности суставов, начиная с 4–6 мес заболевания. Возможно, субъективное восприятие и переносимость боли детьми было более тяжелым по отношению к скованности. Тогда как у детей с умеренной активностью болезни скованность исходно встречалась в 64% случаев, достигая по продолжительности от 1–2 до 4 ч. У всех больных с умеренной активностью дебют ЮРА был представлен симптомами олигоартрита с преимущественным вовлечением суставов нижних конечностей.

Рентгенологические признаки потери костной массы были наиболее отчетливыми у детей с системным и полиартритическим вариантами начала заболевания. Число больных с эпифизарным остеопорозом было достоверно выше в группе с высокой активностью ЮРА

по сравнению с группой умеренной активности заболевания (см. табл.).

Оценка показателей гуморальной и иммунологической активности в дебюте болезни позволила установить, что в группе детей с высокой активностью ЮРА медиана значений СОЭ составила 49 (41; 61) мм/ч, при умеренной активности — 29 (26; 31) мм/ч ( $p < 0,001$ ). В динамике течения болезни разница между показателями СОЭ сохранялась и послужила одним из критериев разделения детей по группам. Значение СРБ в начале болезни превысило уровень лабораторной нормы (0,5 мг/дл) в 3,5 раза при высокой активности и в 1,8 раз у детей с умеренной активностью заболевания.

Анализ значений DAS28 — интегрального показателя активности ревматоидного артрита показал, что уже в начале заболевания, на этапе подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики индекс может быть использован как диагностический критерий. Так, у больных ЮРА с высокой активностью уже в дебюте болезни медианное значение DAS28 составило 7,0 единиц, в сравнении с 4,0 единицами у больных с умеренной активностью болезни. Значения DAS28 в обеих группах превысили уровень 2,8 единицы, характеризующий состояние ремиссии.

### Заключение

Установлено, что высокая активность и агрессивное течение ЮРА характерны для детей с системным и полиартритическим вариантами дебюта болезни или олигоартритом, который в дальнейшем трансформировался в распространившийся артрит. Умеренная активность ЮРА свойственна больным с олигоартритическим вариантом начала заболевания. Среди факторов, затрудняющих своевременное установление диагноза у пациентов с высокой активностью ЮРА, следует выделить запаздывание суставного синдрома при системном характере дебюта и появление жалоб на скованность при снижении выраженности боли у детей с системным и полиартритическим вариантами начала болезни. Индекс DAS28, объединяющий наиболее важные симптомы ЮРА, может служить дополнительным количественным критерием, подтверждающим диагноз в дебюте заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под ред. А. А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
2. Матвеева Н. В., Манеров Ф. К. Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2009; 4: 33–35.
3. First D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 2–22.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2006. — 288 с.
5. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years) I // *Rheumatology*. — 2009; 48: 436–439.