

Е.И. Алексеева^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 26.01.2015 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

В лекции представлены современные данные о механизмах развития, клинических признаках, диагностике, прогнозе и лечении ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, иммунная аутоагрессия, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78–94)

78

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов (по классификации International League of Associations for Rheumatology, ILAR).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ювенильный идиопатический артрит — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время общепринятой является классификация ЮИА Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001), в соответствии с которой выделяют следующие варианты заболевания:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный;
- ювенильный псориатический артрит;
- артрит, ассоциированный с энтезитом;
- недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какой-либо категории или отвечающий критериям более чем двух из представленных категорий).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ювенильный идиопатический артрит — мультифакторное полигенное заболевание, механизмы развития которого отличаются при разных вариантах болезни.

Для системного ЮИА (сЮИА) характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II (МНС II). При других вариантах ЮИА выявляются четкие генетические ассоциации. Для всей популяции больных олигоартикулярным ЮИА,

Ye.I. Alekseeva^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Picture, Diagnosis, Treatment

The lecture presents current data on the development mechanisms, clinical features, diagnosis, prognosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, children, immune autoaggression, methotrexate, genetically engineered biologic drugs.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 78–94)

в частности для девочек с ранним дебютом заболевания, характерна ассоциация с HLA-2, а также с HLA-DRB1*08-DQA1*04-DQB1*04 гаплотипами, кодирующими DR8 и DQ4. Генетические ассоциации полиартикулярного РФ-негативного ЮИА аналогичны таковым при олигоартикулярном варианте болезни. При полиартикулярном РФ-позитивном ЮИА с большой частотой выявляются HLA-DR4 (HLA-DRB1*0401*0404,0408* или *0405), DR1 (DRB1*0101) и DR14 (DRB1*1402) аллели; при артрите, ассоциированном с энтезитом (ювенильном анкилозирующем спондилоартрите), — HLA-B27.

Механизмы активации иммунного ответа при разных субтипах ЮИА также отличаются. сЮИА в настоящее время рассматривают в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В развитии сЮИА ведущую роль играет активация врожденного иммунитета; эффекторными клетками — макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела — не выявляются. Такие внесуставные проявления, как лихорадка, сыпь, тромбоцитоз, анемия, остеопороз, а также синтез острофазовых белков (СРБ и амилоида), при системном артрите связывают с гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 6 и 1. При других вариантах ЮИА активируется приобретенный иммунитет; эффекторными клетками являются Т и В лимфоциты. Ведущую роль в развитии клинических симптомов при ЮИА без системных проявлений (синовита, деструкции хрящевой и костной ткани) играет фактор некроза опухоли (ФНО) α и синтез аутоантител. Аутоантитела наиболее часто выявляют при олигоартикулярном ЮИА (антиядерный фактор, АНФ) и полиартикулярном РФ-позитивном ЮИА (РФ класса IgM, антитела к циклическому цитруллинновому пептиду): это свидетельствует о том, что активация гуморального иммунитета является центральным звеном в патогенезе этих вариантов заболевания. При артрите, ассоциированном с энтезитом, и псориатическом артрите продукция аутоантител не выражена, но наблюдается сильная ассоциация с HLA.

В патогенезе всех вариантов ЮИА центральную роль играет активация иммунной системы, продукция провоспалительных цитокинов активированными Т лимфоцитами и макрофагами и развитие хронического воспаления.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Ювенильный идиопатический артрит характеризуется хроническим негнойным воспалением синовиальных оболочек (рис. 1).

При микроскопии в пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация кроющих синовиоцитов, неоваскуляризация. Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсинки, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ЮИА распространяется по поверхности суставного хряща и с ним спаивается. Образуется паннус. По мере прогрессирования синовита развивается эрозия, и постепенно разрушается суставной хрящ, а впоследствии и костная ткань.

Деструкция суставных структур чаще развивается у детей с положительной по ревматоидному фактору формой ЮИА и сЮИА. Процесс деструкции суставных структур может привести к эрозии костной ткани на субхондральном уровне, сужению суставного пространства (за счет потери суставного хряща), разрушению и срастанию костей, деформациям, подвывихам или анкилозу суставов. Могут возникнуть теносиновит и миозит. В зонах

Рис. 1. Серозный артрит коленного сустава при ЮИА. Набухание мягких тканей суставной сумки



костей, прилегающих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща.

Морфологическим субстратом большинства клинических проявлений артрита, ассоциированного с энтезитом, служит воспалительный фиброзирующий процесс с первичной локализацией в сухожильно-связочных структурах, местах их прикрепления к кости, фиброзной части межпозвоночных дисков, синовиальной оболочке суставов с тенденцией к лимфоидной инфильтрации и гиперплазии. В илеосакральных сочленениях образуется субхондральная грануляционная ткань, хрящ замещается фиброзной, а затем и костной тканью, формируется анкилоз.

При псориатическом артрите морфологические изменения в синовиальной оболочке представляют собой хронический синовит, подобный таковому при ЮИА, но с определенными особенностями. К ним относятся сосудистые нарушения, выраженное формирование вновь образуемых коллагеновых волокон в субсиновиальной ткани, что клинически проявляется склонностью к развитию фиброзных контрактур. При псориатическом артрите также отмечается формирование паннуса, но в меньшей степени, чем при ЮИА. Выраженность морфологических изменений при псориатическом процессе зависит от локализации суставного процесса и длительности болезни. Чем более выражен синовит, тем морфологически он в большей степени отличается от ЮИА. Исходом описанных изменений может быть фиброзный, а затем и костный анкилоз.

ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Характеристика понятия

Артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 мес болезни. Выделяют 2 варианта:

- персистирующий олигоартрит — поражение 1–4 суставов в течение всей болезни;
- распространившийся олигоартрит — поражение 5 и более суставов после 6 мес болезни.

Диагноз олигоартикулярного ЮИА **не может быть установлен** при наличии:

- псориаза (в т.ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;

Рис. 2. Симметричная выраженная припухлость и сгибательные контрактуры в коленных суставах при олигоартикулярном ЮИА. Пациент не может стоять, ходить



Рис. 3. Множественные эндотелиальные преципитаты на роговице при обострении увеита

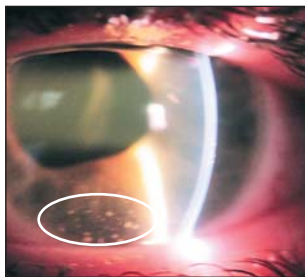
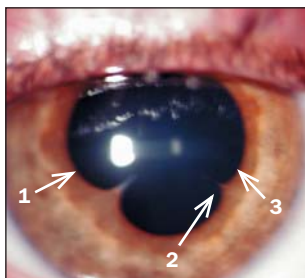


Рис. 4. Изменение формы зрачка (1), задние синехии (2), ступенчатость рисунка радужной оболочки (3) при подостром течении увеита



- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес;
- системного ЮИА у пациента.

Эпидемиология

Наиболее часто встречающийся вариант ЮИА: на его долю приходится 50% всех случаев заболевания. Развивается преимущественно у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Чаще болеют девочки (85%).

Клиническая картина

Начало заболевания чаще острое.

Суставной синдром

В течение первых 6 мес болезни типично поражение ≤ 4 суставов. Наиболее часто в процесс вовлекаются коленные (89%) и голеностопные (36%) суставы, реже — мелкие суставы пальцев кистей и стоп (6%), локтевые, тазобедренные, лучезапястные и челюстно-височные (3%). Развивается выраженная атрофия мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс; ускоряется рост эпифизов костей пораженных суставов (рис. 2).

При асимметричном гоните пораженная конечность удлиняется и формируется варусная деформация голени.

Внесуставные проявления

Передний увеит (ирит, передний циклит, иридоциклит) развивается у 20% больных олигоартикулярным ЮИА. Он может дебютировать за несколько лет до развития

суставного синдрома. Средний возраст дебюта увеита — 2 года. Чаще болеют девочки. Его частота выше при формах заболевания, характеризующихся ранним началом. Увеит, как правило, характеризуется бессимптомным подострым или хроническим течением и диагностируется при снижении зрения и формировании катаракты.

В большинстве случаев наблюдается двусторонний увеит (рис. 3, 4). При офтальмоскопии диагностируют следующие признаки:

- изменения эндотелия роговицы в виде реакции запотелости, отложения на эндотелии форменных элементов;
- образование роговичных преципитатов (агрегаты воспалительных клеток, которые располагаются в нижней половине роговицы, формируя треугольник);
- лентовидная дистрофия роговицы с различной степенью кальцификации и утолщения роговицы (классический признак увеита, ассоциированного с ЮИА);
- гиперемия и отек радужки, сглаженность ее рисунка, появление экссудативно-фибринозных отложений, иногда геморрагий;
- формирование перихрусталиковых пленок в области зрачка, задних синехий, связывающих край радужки с передней поверхностью хрусталика, что приводит к изменению формы зрачка.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гематологические показатели могут быть нормальными, в ряде случаев выявляется умеренная гипохромная анемия и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Биохимический и иммунологический анализы крови у большинства больных — в пределах нормы; возможно повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов (Ig) M, G; наличие АНФ.

Консультация офтальмолога — для диагностики увеита. Всем пациентам с артритом необходимо проведение офтальмоскопии.

Инструментальные исследования

Рентгенография, компьютерная томография (КТ) суставов. Рентгенологические изменения не отличаются от таковых при других вариантах ЮИА, но менее выражены. На ранних стадиях сужение суставных щелей может наблюдаться у 5% больных, эрозии — у 10%, ускорение роста кости — у 20% (наиболее часто — при поражении коленного сустава).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов: синовит, увеличение количества синовиальной жидкости, отек костного мозга.

Течение и прогноз

Приблизительно у 40% пациентов развивается ремиссия. Более чем у 50% пациентов сохраняется активность болезни, у 40% из них олигоартрит трансформируется в полиартрит, но число пораженных суставов меньше, чем при полиартрите в дебюте заболевания. При длительном течении болезни после клинической ремиссии может развиваться остеоартрит. Смертность очень низкая. У 10% больных с увеитом развивается слепота.

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного критерия Американской коллегии ревматологов, 2011)

- Поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника.

- Поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей.
- Деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Осложнения

Локальное нарушение роста конечностей, контрактуры суставов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциально-диагностические мероприятия проводят с артритом, ассоциированным с энтезитом; псориатическим артритом; остеомиелитом; артритом, ассоциированным с инфекцией: асептическим артритом, реактивным артритом, злокачественными и доброкачественными новообразованиями, гемофилией, травмой, туберкулезом и др.

Лечение

При низкой активности болезни, отсутствии контрактур в суставах и факторов неблагоприятного прогноза применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Монотерапия НПВС может продолжаться не более 2 мес.

При наличии активного артрита проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

В случае неэффективности НПВС назначают метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед подкожно или внутримышечно.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза лечение метотрексатом назначают сразу после верификации диагноза.

В случае неэффективности метотрексата (отсутствие 30% улучшения по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов, АКР_{педи}) через 3 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы ФНО α — человеческие моноклональные антитела к ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед или в качестве монотерапии, или растворимый рецептор к ФНО α этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед или также в качестве монотерапии. Адалимумаб применяется у детей с возраста 4 лет, этанерцепт — с 2 лет. При увеите предпочтительно применение адалимумаба.

При неэффективности первого ингибитора ФНО α (недостижение стадии неактивной болезни) в течение 4 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости — переключение на второй ингибитор ФНО α или препарат с другим механизмом действия — блокатор костимуляции Т лимфоцитов абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед. Абатацепт зарегистрирован по показанию ЮИА у детей с возраста 6 лет.

ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, РФ-НЕГАТИВНЫЙ

Характеристика понятия

Полиартикулярный ЮИА РФ-негативный — артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 мес болезни, тест на РФ — отрицательный.

Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-негативного **не может быть установлен** при наличии:

- псориаза (в т.ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из перечисленных заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес;
- системного ЮИА у пациента.

Эпидемиология

На долю полиартикулярного ЮИА РФ-негативного приходится менее 20–30% всех случаев ЮИА. Развивается у детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Чаще болеют девочки (90%).

Клиническая картина

Дебют болезни может быть острым, но у большинства пациентов протекает с постепенным вовлечением в процесс новых суставов.

Суставной синдром

Утренняя скованность и скованность в движениях после состояния покоя могут наблюдаться несколько часов или в течение всего дня. Суставы опухают, могут быть теплыми на ощупь, цвет кожи над суставами не изменяется. Поражаются преимущественно коленные, лучезапястные и голеностопные суставы.

Мелкие суставы рук и ног могут вовлекаться в процесс как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Наиболее часто поражаются II и III пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы (рис. 5). Часто вовлекаются в процесс челюстно-височные суставы, и формируется «птичья челюсть» (рис. 6).

Рис. 5. Припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей при полиартикулярном ЮИА РФ-негативном



Рис. 6. Поражение челюстно-височных сочленений при полиартикулярном ЮИА РФ-негативном («птичья челюсть»). Пациентка демонстрирует затруднение при открывании рта



Поражение шейного отдела позвоночника на ранних стадиях болезни в большинстве случаев не диагностируется. Число пораженных суставов больше, чем при РФ-положительном полиартикулярном ЮИА, а характер суставного синдрома более асимметричный. У 20% больных уже в дебюте развивается коксит с нарушением функции тазобедренных суставов.

У отдельных пациентов клинические симптомы воспаления в суставах и гипертрофия синовиальной оболочки отсутствуют; в них отмечаются скованность, прогрессирующие контрактуры, ассоциированные с воспалительными изменениями лабораторных показателей. Такое состояние получило название сухого синовита. Его критериями являются:

- боль и скованность в суставах в течение 3 мес;
- минимальные воспалительные изменения в суставах;
- физикально не определяющееся утолщение синовиальной оболочки, сочетающееся со скованностью > 1 ч;
- нарушение функции в суставах (с контрактурами или без них);
- улучшение функции в суставах и уменьшение выраженности симптомов заболевания на фоне лекарственной терапии.

Внесуставные проявления

Увеит наблюдается у 15% детей с дебютом болезни в раннем возрасте. Выявляются амиотрофия и задержка роста, особенно выраженная при раннем начале и высокой активности заболевания. Нередок субфебрилитет; при физикальном исследовании обнаруживается лимфаденопатия.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG. Положительный АНФ у детей с дебютом в раннем возрасте, отрицательный РФ.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование. Определяется сужение суставных щелей. Через 2 года от дебюта заболевания анкилоз в суставах запястья развивается у 12% пациентов, через 6 лет — у 43%. На поздних стадиях анкилоз возникает в апофизальных суставах II и III шейных позвонков.

Течение и прогноз

Течение артрита у большинства пациентов относительно доброкачественное. У 10% пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

Все дети с ранним дебютом полиартикулярного ЮИА РФ-негативного имеют неблагоприятный прогноз, высокий риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

Фактор неблагоприятного прогноза (АКР, 2011)

Поражение тазобедренных суставов.

Осложнения

- Сгибательные контрактуры в суставах.
- Нарушение роста.
- Снижение остроты зрения и развитие слепоты вследствие активного течения увеита.

Дифференциальная диагностика

С системной красной волчанкой; перекрестными (overlap) синдромами, включающими смешанное заболевание соединительной ткани; гипертрофической остеоартропатией, прогрессирующей псевдоревматической артропатией, острой ревматической лихорадкой, реактивным артритом, бактериальным эндокардитом, туберкулезом.

ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, РФ-ПОЗИТИВНЫЙ

Характеристика понятия

Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 мес болезни; тест на РФ — положительный в двух случаях в течение 3 мес.

Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-положительного **не может быть установлен** при наличии:

- псориаза (в т.ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сibs);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- системного ЮИА у пациента.

Эпидемиология

На долю полиартикулярного ЮИА РФ-положительного приходится от 3 до 10% всех случаев ЮИА. Развивается у детей в возрасте от 8 до 15 лет. Чаще болеют девочки (80%).

Клиническая картина

Дебют заболевания может быть острым, но, как правило, — постепенный с вовлечением в процесс новых суставов.

Суставной синдром

Развивается симметричный полиартрит с поражением крупных и мелких суставов конечностей. В первую очередь поражаются межфаланговые, метакарпофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые и межфаланговые суставы стоп. В процесс также вовлекаются шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы. В отличие от пациентов с полиартикулярным РФ-негативным ЮИА «птичья челюсть» формируется редко в связи с более поздним (по возрасту) дебютом заболевания. Наиболее быстро ограничение функции развивается в лучезапястных суставах с формированием деформаций. Деформации включают ульнарную девиацию запястья и метакарпофаланговых суставов, изменение суставов по типу «бутоньерки» и «шеи лебедя». Деформации также развиваются в суставах ног и включают *hallux valgus*, молотообразное искривление пальцев и др. (рис. 7, 8).

Внесуставные проявления

Общие проявления: слабость, потеря массы тела, редко — лихорадка.

Ревматоидные узелки — наиболее частые экстраартикулярные проявления. Они появляются у 30% пациентов на первом году болезни. Могут локализовываться дистальнее локтевого отростка (*olecranon*) и на других костных выступах, в области ахиллова сухожилия и других местах. Узелки плотные, подвижные, безболезненные, однако надавливание может вызвать боль. Наличие ревматоидных узелков — фактор неблагоприятного прогноза.

Васкулит развивается редко.

Синдром Фелти проявляется нейтропенией, спленомегалией, ассоциированной с частыми инфекциями. Развивается редко. Костный мозг — нормоклеточный.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Может развиваться недостаточность аортального клапана. Симптомы поражения сердца появляются через 4 года — 17 лет после дебюта болезни. Шумы в сердце могут выслушиваться уже через 1 год после дебюта.

Поражение легких: развиваются лимфоидный интерстициальный пневмонит или облитерирующий бронхолит. Симптомы поражения легких появляются через 10–20 лет после дебюта заболевания и включают тахипноэ, диспноэ, непродуктивный кашель, лихорадку; при аускультации — крепитацию.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG. Положительный АНФ (у 80%), положительный РФ класса IgM, положительные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — у 57–90%.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов: сужение суставных щелей и эрозии кости в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей, стоп и плечевых суставах появляются в течение первых двух лет течения болезни.

Рис. 7. Деформация III пальца левой кисти по типу «шеи лебедя» при полиартикулярном ЮИА РФ-позитивном

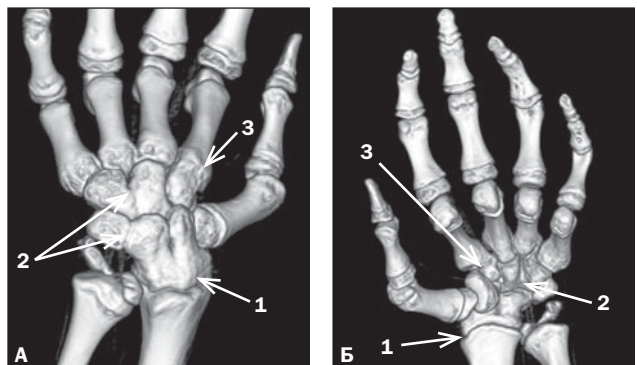


Рис. 8. Деформация пальцев ног за счет развития подвывихов — фибулярная девиация при полиартикулярном ЮИА РФ-позитивном



В костях запястья разрушение хряща происходит в проксимальном запястном суставе и интеркарпальных суставах, что приводит к карпальному анкилозу и укорочению конечности (рис. 9). Также часто развивается атланта-аксиальное переразгибание.

Рис. 9 (А, Б). Анкилозы в костях кисти при полиартикулярном ЮИА РФ-позитивном. КТ, 3D-реконструкция: А — тыльная сторона, Б — ладонная сторона. Деформация и нарушение положения костей кисти за счет анкилоза лучезапястного (1), межзапястных (2), II запястно-пястного (3) суставов



Течение и прогноз

Все дети с полиартикулярным ЮИА РФ-позитивным имеют неблагоприятный прогноз, высокий риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. Летальные исходы связаны в первую очередь с развитием амилоидоза.

Критерии неблагоприятного прогноза (АКР, 2011)

- Поражение тазобедренных суставов.
- Положительный РФ или наличие АЦЦП.
- Частота ремиссий наиболее низкая среди всех вариантов ЮИА и варьирует от 0 до 5%. При своевременной начатой адекватной терапии частота ремиссии составляет до 65%.

Осложнения

- Сгибательные контрактуры в суставах.
- Амилоидоз.
- Сердечная и легочная недостаточность.

Дифференциальная диагностика

Проводят с системной красной волчанкой, системной склеродермией и другими системными поражениями соединительной ткани.

Лечение полиартикулярного (РФ-, РФ+) ЮИА

До верификации диагноза применяют НПВС.

При наличии выраженного артрита в качестве мост-(bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

При тяжелом течении болезни назначают глюкокортикоиды *per os* в дозе не более 0,25 мг/кг массы тела в сут в сочетании с иммунодепрессантами.

При высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при средней и низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза сразу после верификации диагноза назначают метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед подкожно или внутримышечно, или лефлуномид в дозе 0,6 мг/кг в сут (не > 20 мг/сут).

При непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через 3 мес или при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза применяют ГИБП — ингибиторы ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, или абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, или антитела к рецептору ИЛ 6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела ≥ 30 кг, в дозе 10 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед. Тоцилизумаб зарегистрирован у детей с возраста 2 лет.

При неэффективности первого ингибитора ФНО α (недостижение стадии неактивной болезни) в течение 4 мес (при необходимости — раньше) и/или его непереносимости применяют второй ингибитор ФНО α или

препарат с другим механизмом действия. При неэффективности препаратов с другим механизмом действия в качестве препаратов первого ряда назначают ингибиторы ФНО α.

АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЭНТЕЗИТОМ (ЮВЕНИЛЬНЫЙ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ)

Характеристика понятия

Артрит и энтезит, или артрит, или энтезит в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих признаков:

- наличие или данные анамнеза о болезненности илео-сакральных сочленений и/или воспалительная боль в спине;
- наличие HLA-B27 антигена;
- начало артрита у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- острый передний увеит;
- наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК); синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии (родители, сибсы).

Диагноз артрита, ассоциированного с энтезитом, **не может быть установлен** при наличии:

- псориаза (в т.ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес;
- системного ЮИА у пациента.

Артрит, ассоциированный с энтезитом, — заболевание, при котором поражаются преимущественно суставы нижних конечностей, а в дальнейшем — осевой скелет; отсутствуют аутоантитела (РФ и АНФ) и имеется сильная ассоциация с HLA-B27. В ряде случаев заболевание имеет сходство с анкилозирующим спондилоартритом взрослых, хотя его характерные черты редко наблюдаются в детском возрасте.

Так же как и артрит, ассоциированный с энтезитом, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) — это хронический воспалительный артрит осевого и периферического скелета, часто сочетается с энтезитом, негативный по РФ и АНФ, имеет сильную ассоциацию с HLA-B27.

В отличие от артрита, ассоциированного с энтезитом, для верификации диагноза ЮАС необходимо наличие рентгенологически подтвержденного сакроилеита. Анкилозирующий спондилоартрит (АС) у взрослых диагностируется на основании ряда критериев. Большинство детей и подростков этим критериям не соответствуют в связи с тем, что поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений у них развивается редко. Для них были разработаны отдельные критерии диагностики.

Учитывая, что АС и ряд других заболеваний (артропатии, ассоциированные с ВЗК, реактивный и псориазический артриты) имеют сходные черты, они были объединены в группу серонегативных спондилоартропатий. Их общими признаками являются:

- воспаление в суставах, осевом скелете и энтезиты;
- семейная агрегация — родственники детей с ювенильным АС (ЮАС) и артритом, ассоциированным с энтезитом, часто страдают заболеваниями, ассоциированными с HLA-B27 (АС, псориазическим артритом, ВЗК, реже реактивным артритом);
- развитие острого увеита;
- отсутствие аутоантител (РФ, АНФ и др.).

У детей такое объединение заболеваний имеет ограничения: оно не учитывает гетерогенность проявлений псориатического артрита и особенности артропатий, ассоциированных с ВЗК. При псориатическом артрите у детей редко поражаются суставы осевого скелета, и чаще развивается не острый, а бессимптомный хронический увеит. При артрите, ассоциированном с ВЗК, периферический артрит развивается чаще, чем поражение осевого скелета.

Наличие серонегативного энтезита и артрита (Seronegativity, Enthesopathy and Arthropathy Syndrome, SEA-синдром) позволило выделить группу детей, отличающихся по клинической симптоматике от пациентов с другими вариантами ювенильного артрита и не удовлетворяющих критериям АС. В соответствии с критериями ILAR такой вариант артрита стали классифицировать как артрит, ассоциированный с энтезитом.

Дети с SEA-синдромом имеют некоторые черты ЮАС: отсутствие аутоантител; наличие энтезита, как правило, в области коленного сустава и пятки; олигоартрит с поражением крупных и мелких суставов нижних конечностей. Другими словами, SEA-синдром является ранним клиническим проявлением ЮАС.

В классификации ILAR (2001) артрит, ассоциированный с энтезитом, как и псориатический артрит, выделены в отдельные варианты. Артрит, ассоциированный с ВЗК, в классификацию ILAR не включен.

Таким образом, в классификации ILAR критерии артрита, ассоциированного с энтезитом, в большей мере отражают критерии ЮАС.

Эпидемиология

Доля ЮАС, по данным регистров США, Канады, Великобритании, Швеции и Финляндии, составляет от 1 до 7%. Доля артрита, ассоциированного с энтезитом, в структуре ЮИА — около 10,6%. Средний возраст дебюта артрита, ассоциированного с энтезитом, — 11,7 года (мин. 2,8 года, макс. 17,6 года). ЮАС дебютирует, как правило, в позднем детском или подростковом возрасте: у 8,6–11,0% взрослых пациентов с АС заболевание манифестировало в детском возрасте.

ЮАС чаще болеют мальчики: соотношение мальчиков и девочек составляет 7:1; при артрите, ассоциированном с энтезитом, — 3,4:1.

Клиническая картина

Дебют ЮАС и артрита, ассоциированного с энтезитом, может быть постепенным (иногда острым) и характеризоваться непостоянной болью в мышцах, суставах и связках, скованностью или воспалительными изменениями преимущественно в периферических суставах. Артрит, как правило, сочетается с энтезитами в одном или более локусах: чаще всего в области коленного сустава или стопы. Заболевание может дебютировать также с изолированного поражения тазобедренного сустава. Симптомы поражения позвоночника в дебюте обычно отсутствуют, но могут появиться с течением болезни у подростков.

Суставной синдром

Энтезиты (воспалительные изменения в местах прикрепления связок, сухожилий и фасций к костям) — патогномоничный признак артрита, ассоциированного с энтезитом, позволяющий провести дифференциальный диагноз с другими вариантами ЮИА. Энтезиты типичны для ЮАС и развиваются чаще, чем при АС. Они проявляются сильной болью, выраженной функциональной

Рис. 10. Дактилит. «Сосискообразная» деформация III, IV пальцев левой и II, IV пальцев правой кисти, поражение III проксимального межфалангового и I пястно-фалангового суставов правой кисти при артрите, ассоциированном с энтезитом



недостаточностью суставов и служат наиболее серьезной жалобой ребенка.

При осмотре определяется выраженная локальная болезненность в области надколенника (на 10, 14 и 18 ч), бугристости большеберцовой кости; в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к бугру пяточной кости; подошвенного апоневроза к основанию пятой метатарзальной кости; в области головок метатарзальных костей; больших трохантеров бедренных костей; верхнего переднего гребня подвздошной кости; лонного сочленения; седалищного бугра и редко в области верхних конечностей. Возможно развитие дактилита (рис. 10).

Артрит. Начальные симптомы дети локализуют плохо: они могут жаловаться на боль в ягодицах, области паха, бедрах, пятках, вокруг плечевых суставов. Боль может спонтанно проходить, что затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях. У детей реже, чем у взрослых с АС, в дебюте болезни поражается осевой скелет: у 24% отмечаются боль, скованность или ограничение функции в пояснично-крестцовом отделе позвоночника или крестцово-подвздошных сочленениях.

Суставной синдром при артрите, ассоциированном с энтезитом, и ЮАС, как правило, асимметричный. Периферические суставы поражаются у 82% больных, суставы верхних конечностей — у 16%, дистальные суставы поражаются чаще, чем проксимальные. У 75% развивается олигоартрит, у 25% — полиартрит. Характерно вовлечение в процесс одного или обоих коленных суставов, голеностопных суставов, мелких суставов стоп и пальцев ног; развитие тарзита, сопровождающегося болью, скованностью, нарушением функции; поражение первого метатарзофалангового сустава с формированием *Hallux valgus*.

Часто в процесс вовлекаются плечевые, челюстно-височные и грудинно-ключичные суставы, редко — тазобедренные, крайне редко — мелкие суставы кистей рук. Боль в грудино-ключичных и ключично-акромиальных суставах в сочетании с болью в ключице может приводить к нарушению экскурсии грудной клетки.

Поражение осевого скелета. Суставы осевого скелета вовлекаются в процесс на поздних стадиях болезни. У детей с сакроилеитом боль может вызываться при прямом надавливании на один или оба крестцово-подвздошных сустава, на таз. Также может определяться припухлость в области крестца. При поражении позво-

Рис. 11 (А, Б). Поражение позвоночника при ЮАС.
А. Кифосколиотическая деформация грудного и поясничного отделов позвоночника. Б. Кифотические деформации грудного и шейного отделов позвоночника («поза просителя»)



ночника выявляются сглаженность поясничного лордоза, усиление грудного кифоза, увеличение расстояния от головы до стены при проведении диагностических проб, исчезновение физиологических изгибов позвоночника и ригидность в различных его отделах. Поражение грудного отдела позвоночника может приводить к ограничению экскурсии грудной клетки.

На поздних стадиях болезни, как правило, во взрослом возрасте развивается «поза просителя» (рис. 11).

Внесуставные проявления

Увеит при ЮАС и артрите, ассоциированном с энтезитом, обычно острый, односторонний и имеет рецидивирующее течение. Характеризуется покраснением глаз, болью, светобоязнью, слезотечением. Увеит редко предшествует поражению опорно-двигательного аппарата и в большинстве случаев не приводит к потере зрения.

Поражения сердечно-сосудистой системы, легких, почек и центральной нервной системы у детей с артритом, ассоциированным с энтезитом, встречаются редко. Большинство из этих проявлений развиваются после многих лет болезни.

Общие проявления, как правило, минимальны: включают слабость, нарушение сна, субфебрильную температуру тела.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: умеренная анемия; число лейкоцитов, как правило, нормальное или умеренно повышенное; лейкоцитарная формула не изменена, число тромбоцитов и СОЭ часто повышены в течение многих лет. В ряде случаев при высокой клинической активности болезни СОЭ нормальная.

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение IgA, IgM, IgG. Возможен селективный дефицит IgA. РФ не определяется; АНФ выявляется не чаще, чем в здоровой популяции детей.

Молекулярно-генетическое исследование: HLA-B27 антиген обнаруживают у 90% детей с ЮАС и артритом, ассоциированным с энтезитом. Определение HLA-B27 служит не диагностическим тестом, а маркером риска.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование. Ранние изменения в периферических суставах при артрите, ассоциированном с энтезитом, соответствуют таковым при других вариантах ЮИА. Рентгенологические признаки сакроилеита возникают через несколько лет после дебюта периферического артрита и являются первыми признаками поражения позвоночника.

Рентгенологические признаки энтезита чаще встречаются в области бугра пяточной кости, реже — коленного сустава. Они характеризуются уменьшением четкости контура и эрозиями кости в месте прикрепления ахиллова сухожилия к бугру пяточной кости, формированием «шпор». Развивается анкилозирующий тарзит.

При прогрессировании заболевания возможно развитие значительного сужения суставных щелей и анкилозов в периферических суставах (рис. 12).

Анатомические изменения в позвоночнике, как правило, появляются во взрослом возрасте, но при раннем дебюте заболевания и агрессивном течении поражение позвоночника может развиваться и у детей.

MPT позволяет выявить ранние воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях: отек костного мозга и остеит.

Дифференциальная диагностика

Проводят с олигоартикулярным ЮИА; воспалительными артропатиями; механическими причинами боли в нижней части спины и нижних конечностях; инфекцией; злокачественными новообразованиями; болезнью Шейермана–Мау; остеоид-остеомой; болезнью Осгуда–Шлаттера; семейной средиземноморской лихорадкой.

Течение и прогноз

Течение артрита, ассоциированного с энтезитом, при дебюте в возрасте до 5 лет, как правило, ремиттирующее и доброкачественное. У 50% из них суставной синдром протекает с поражением 4 и менее суставов. У многих детей в процесс вовлекаются суставы осевого скелета. Преимущественное поражение суставов нижних конечностей сохраняется весь период болезни. Через 5 лет возможно развитие ограничения движений в поясничном и грудном отделах позвоночника.

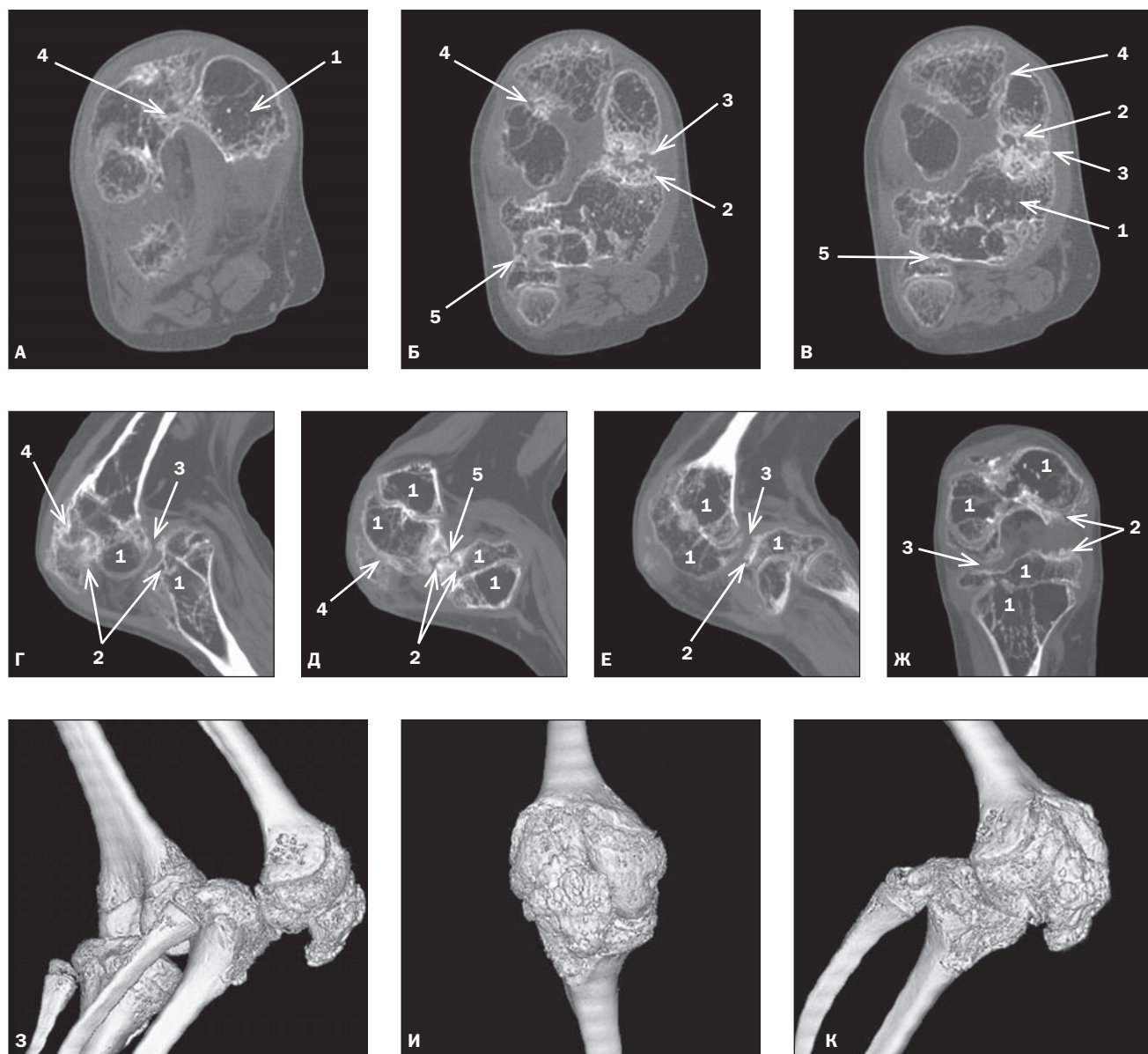
У детей и подростков функциональные нарушения в суставах и позвоночнике, как правило, не прогрессируют. Поражение тазобедренных суставов — плохой прогностический признак для развития выраженной функциональной недостаточности. Острый увеит редко сопровождается осложнениями, только в случаях рецидивирующего течения.

Фактор неблагоприятного прогноза (АКР, 2011)

Деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Продолжительность жизни пациентов с АС короче, чем в популяции. Причиной смерти в первую очередь

Рис. 12 (А–К). Анкилоз коленного сустава при ЮАС. КТ: аксиальные срезы (А–В), сагиттальные реконструкции (Г–Е); фронтальная реконструкция (Ж), 3D-реконструкция (З–К). А–В. Отмечается выраженная деформация сустава, вызывающая вынужденное его положение. Распространенный остеопороз с отсутствием нормального хода и значительным уменьшением количества трабекул костной ткани (1). Обширные деструктивные изменения по остеолитическому типу с множественными глубокими эрозивными дефектами суставных поверхностей (2) с исчезновением суставной щели (формирование анкилоза) между медиальными мыщелками бедренной и большеберцовой кости (3), между надколенником и надколенниковой поверхностью бедренной кости (4), в межберцовом суставе (5). Г–Ж. На фоне выраженного распространенного остеопороза с отсутствием нормального хода и значительным уменьшением количества трабекул костной ткани (1) визуализируются множественные эрозивные дефекты суставных поверхностей (2) с сужением суставной щели (3), формированием анкилоза между надколенником и надколенниковой поверхностью бедренной кости (4), между мыщелками бедренной и большеберцовой кости (5)



являются кардиопульмональные и неврологические осложнения.

Осложнения

- Контрактуры в суставах.
- Развитие слепоты вследствие увеита.
- Недостаточность аортального клапана.
- Амилоидоз.

Лечение

При низкой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза применяются НПВС: диклофенак в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сут, или ниме-

сулид в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сут, или мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут.

При наличии выраженного артрита в качестве мост-(bridge)-терапии проводят внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВС в течении 2 мес, а также при средней и высокой активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25–50 мг/кг массы тела в 2 приема.

При неэффективности сульфасалазина при средней и высокой активности болезни вне зависимости от нали-

чия факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед подкожно или внутримышечно.

В случае непереносимости и/или неэффективности сульфасалазина или метотрексата в течение 3 мес, а также высокой и средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают ингибиторы ФНО α : адалимумаб в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед). При развитии увеита предпочтительнее применять адалимумаб.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Характеристика понятия

Хроническое системное прогрессирующее заболевание, характеризующееся артритом и псориазом или артритом в сочетании по крайней мере с двумя из нижеперечисленных симптомов:

- дактилит;
- изменение ногтей (синдром «наперстка») или онихолизис;
- псориаз у родственников первой линии (родители, сибсы).

Диагноз псориатического артрита **не может быть установлен** при наличии:

- артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес;
- системного ЮИА у пациента.

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ювенильного псориатического артрита (ЮПСА) неизвестна. По популяционным данным, включающим в основном пациентов с дебютом псориатического артрита во взрослом возрасте, в США распространенность составляет 0,10–0,25%. Заболевание встречается во всех этнических группах. В структуре ЮИА доля ЮПСА широко варьирует в зависимости от изучаемой популяции и применяемых диагностических критериев. При использовании критериев ILAR она составляет 7% (от 0 до 11,3%), при использовании Ванкуверских критериев — 8–20%.

Выделяют 2 возрастных пика дебюта ЮПСА: дошкольный и младший и средний школьный возраст. ЮПСА не типичен для первого года жизни. Чаще болеют девочки (60%).

Клиническая картина

Для детей, заболевших в возрасте до 5 лет, характерны преобладание женского пола, наличие положительного АНФ и проявления дактилита, «сосискообразного» отека отдельных пальцев. У этой возрастной подгруппы выявляются клинические и демографические признаки сходства с ранним началом олигоартрикулярного ЮИА. Клинические различия включают склонность к дактилиту, вовлечение запястий и мелких суставов кистей и стоп, а также развитие полиартрита в случае неэффективности терапии.

В старшей возрастной группе мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Для них характерно разви-

тие энтезитов и поражение позвоночника, что в большей степени напоминает псориатический артрит взрослых.

Суставной синдром

Общие проявления. ЮПСА манифестирует как олигоартрит приблизительно у 80% детей. В дебюте часто развивается моноартрит, а у некоторых пациентов — дактилит. Чаще всего поражаются коленные и голеностопные суставы. Коксит развивается у 20–30% больных. Даже у детей, у которых суставной синдром носит олигоартрикулярный характер, лучезапястные, голеностопные и мелкие суставы кистей поражаются чаще, чем при других подтипах олигоартрита. Без эффективного лечения олигоартрит трансформируется в полиартрит у 60–80% пациентов.

Полиартрит в дебюте развивается у 20% больных. Число пораженных суставов обычно меньше, чем при других вариантах полиартрита (РФ-негативном и РФ-позитивном). Поражение суставов при ЮПСА часто асимметричное. Дистальные межфаланговые суставы, по разным данным, поражаются у 10–50% пациентов. Инвалидизирующая форма псориатического артрита взрослых — мутилирующий артрит — у детей встречается редко.

Поражение позвоночника. Сакроилеит развивается у 10–30% пациентов с ЮПСА, преимущественно с дебютом заболевания в старшем возрасте. Для этих пациентов характерны черты, напоминающие спондилоартропатии взрослых: сбалансированное соотношение по полу, тенденция к манифестации энтезитами и высокая частота выявления HLA-B27. У 30–70% детей, заболевших в старшем возрасте, рентгенологически подтверждается сакроилеит; менее чем у 5% детей в процесс вовлекается поясничный отдел позвоночника. Поражение осевого скелета при ЮПСА протекает легче, чем при анкилозирующем спондилите, с тенденцией к асимметричному поражению крестцово-подвздошных суставов и отсутствием развития анкилоза позвоночника.

Энтезит. У пациентов с дебютом ЮПСА в старшем возрасте энтезиты развиваются чаще (57%), чем у больных младшего возраста (22%).

Дактилит развивается у 20–40% детей с ЮПСА. Поражается один или несколько пальцев (второй палец стопы и второй палец кисти). Дактилит может клинически проявляться или протекать бессимптомно.

Внесуставные проявления

Общие проявления. При полиартикулярном ЮПСА наблюдается анорексия, анемия и отставание в росте. Также могут развиваться гистологически подтвержденный энтерит и колит. Лихорадка возникает редко — в очень тяжелых случаях, но чаще она не связана с ЮПСА.

Поражение кожи и ногтей. У большинства пациентов с ЮПСА наблюдается классический псориаз. У 40–60% из них псориаз выраженный, реже — каплевидный, редко — пустулезный и эритродермальный. Псориаз у детей трудно диагностировать. Он характеризуется тонкими мягкими бляшками, периодически появляющимися и исчезающими. Поражение кожи может быть ограничено волосистой частью головы; пупочной, заушными областями или межъягодичной складкой.

Одно из основных отличий ЮПСА от псориаза без поражения суставов — широко распространенные изменения ногтей, которые составляют 50–80 и 30%, соответственно. Псориатические изменения ногтевой пластинки включают вдавления (симптом «наперстка»), онихолизис, горизонтальные выступы и изменение цвета.

Увеит. Хронический увеит развивается у 10–15% детей с ЮПСА. Острый передний увеит чаще развивается у детей старшего возраста и ассоциирован с HLA-B27.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ.

Биохимические и иммунологические исследования крови: умеренное повышение концентрации СРБ. Может определяться АНФ (у 6% детей младшего возраста, у 3% — старшего).

Инструментальные исследования

Рентгенологическое/КТ-исследование. При раннем артрите — отек мягких тканей вокруг сустава. Периартикулярный остеопороз может выявляться через несколько месяцев после случая отека сустава; периостальное образование новой костной ткани часто встречается в пальцах, пораженных дактилитом. Сужение суставной щели, свидетельствующее о значительной потере хрящевой ткани, а также эрозивное поражение кости чаще всего являются поздними проявлениями ЮПСА. Со временем может произойти ремоделирование костной ткани, вторичное по отношению к персистирующему периодититу и измененному эпифизальному росту. По сравнению со взрослыми пролиферативное образование новой костной ткани у детей развивается редко. Сакроилеит обычно асимметричный.

МРТ: синовит, тендинит и отек костного мозга в суставных и внесуставных областях, однако специфичность отдельных показателей для ЮПСА до конца не определена.

Течение и прогноз

Через 5 лет наблюдения у 70% больных сохраняется активность болезни, у 30% развивается нарушение функции суставов; у 60% — достигается ремиссия. У детей раннего возраста ремиссия развивается в более поздние сроки, чем у детей старшего возраста.

Через 15 лет у пациентов с ЮПСА функциональная недостаточность суставов более выражена, чем у детей с олиго- и полиартритом; 33% нуждаются в терапии иммунодепрессантами.

Факторы неблагоприятного прогноза (наличие хотя бы одного; АКР, 2011)

- Поражение тазобедренных суставов или шейного отдела позвоночника.
- Поражение голеностопного или лучезапястного сустава и значительное или продолжительное повышение лабораторных показателей активности.
- Деструкция суставов по данным радиологического обследования (эрозии суставных поверхностей или сужение межсуставных щелей).

Осложнения

- Аортальная недостаточность.
- Амилоидоз (редко).

Дифференциальная диагностика

С ЮАС, полиартикулярным ЮИА РФ-негативным, артропатиями при ВЗК, болезнью Рейтера.

Лечение

До верификации диагноза применяют НПВС. Монотерапию НПВС проводят не более 2 мес.

При наличии активного артрита показаны внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексацетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

При неэффективности НПВС и низкой активности болезни без факторов неблагоприятного прогноза назначают сульфасалазин в дозе 25–50 мг/кг массы тела в сут в 2 приема.

При высокой и средней активности болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза, а также при низкой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза применяют метотрексат в дозе 15 мг/м² в нед подкожно или внутримышечно. В случае непереносимости и/или неэффективности метотрексата или сульфасалазина через 3 мес лечения, а также при высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза назначают ингибиторы ФНО α: адалимумаб в дозе 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед, или абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела на введение внутривенно по схеме 0–2–4-я нед, далее каждые 4 нед в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/м² в нед.

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Характеристика понятия

Артрит одного и более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 нед в сочетании с одним или более нижеперечисленными признаками:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
 - генерализованная лимфаденопатия;
 - гепатомегалия и/или спленомегалия;
 - серозит (перикардит, и/или плеврит, и/или перитонит).
- Диагноз сЮИА **не может быть установлен** при наличии:

- псориаза (в т.ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес.

Эпидемиология

На долю сЮИА приходится 10–20% всех случаев ЮИА. Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Клиническая картина

Начало острое или подострое.

Внесуставные проявления

Лихорадка. Температура тела поднимается $\geq 39^\circ\text{C}$ однократно или дважды в день в любое время суток, но чаще ближе к вечеру; сопровождается проливным

потом, редко ознобом; быстро нормализуется или опускается ниже нормальных значений, особенно в ранние утренние часы; в дебюте болезни может не носить типичный для сЮИА характер. На высоте лихорадки дети плохо себя чувствуют, при снижении температуры тела самочувствие нормализуется.

Сыпь — пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная (рис. 13), редко уртикарная или геморрагическая (при гемофагоцитарном синдроме). Размер пятен достигает 2–5 мм. Пятна обычно окружены бледным ободком, в центре элементов более крупного размера формируется очаг просветления. Сыпь не сопровождается зудом; нестойкая; появляется и исчезает, не оставляя следа, в течение короткого времени; усиливается на высоте лихорадки; локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях.

Васкулит. Как правило, развивается ладонный и/или подошвенный капиллярит, обуславливающий цианотичную окраску ладоней и стоп, «мраморность» кожных покровов. Возможны локальные ангионевротические отеки, чаще локализующиеся в области кисти.

Лимфаденопатия. В большинстве случаев выявляется увеличение размеров лимфатических узлов практически всех групп до 4–6 см в диаметре. Лимфатические узлы, как правило, подвижные, безболезненные, неспаивающиеся между собой, с подлежащими тканями, мягко- или плотнoэластической консистенции.

Поражение сердца. Перикардит развивается в большинстве случаев у детей старшего возраста вне зависимости от пола, возраста начала заболевания и тяжести суставного синдрома. Перикардит может предшествовать манифестации артрита: как правило, развивается на высоте обострения системных проявлений на любом сроке болезни. Длительность эпизода составляет от 1 до 8 нед. Перикардит часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться одышкой, болью в области сердца, усиливающейся в горизонтальном положении, иррадиирующей в спину, плечи, шею. При физикальном осмотре выявляются приглушенность сердечных тонов, тахикардия, расширение границ относительной сердечной тупости, шум трения перикарда. В большинстве случаев перикардит не сопровождается снижением вольтажа зубцов, подъемом сегмента ST, инверсией зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ) и диагностируется только при эхокар-

диограмме. Тампонада сердца — редкое, но серьезное осложнение перикардита. Хронический рестриктивный перикардит развивается редко.

Миокардит развивается значительно реже, чем перикардит, может сопровождаться кардиомегалией и развитием сердечной недостаточности.

Эндокардит не типичен для сЮИА.

Поражение легких. Поражение паренхимы легких наблюдается редко. Плеврит обычно развивается в сочетании с перикардитом, часто носит бессимптомный характер и диагностируется при радиологическом исследовании легких.

Поражение печени и селезенки. Спленомегалия наиболее выражена в первые годы от дебюта заболевания. Увеличение селезенки может быть значительным, но при этом не сопровождается нейтропенией. Гепатомегалия развивается реже, чем спленомегалия. Прогрессирующее увеличение размеров печени характерно для вторичного амилоидоза.

Синдром активации макрофагов (гемофагоцитарный синдром). Состояние ребенка резко ухудшается. Лихорадка носит гектический характер. На коже появляется геморрагическая сыпь. Могут возникать кровотечения из слизистых оболочек. Нарастают лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Развиваются полиорганная недостаточность, нарушение сознания, кома. При лабораторных исследованиях в клиническом анализе крови — тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, снижение СОЭ; в биохимическом анализе крови — повышение концентрации ферритина, триглицеридов, активности трансаминаз; в коагулограмме — повышение содержания фибриногена и продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение концентрации факторов свертывания крови II, VII, X; в пунктате костного мозга определяется большое число макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. При тяжелом неконтролируемом течении возможен летальный исход.

Суставной синдром

Поражение суставов. У большинства пациентов развивается полиартрит (рис. 14).

Наиболее часто в процесс вовлекаются лучезапястные, коленные и голеностопные суставы. Более чем у 50% больных также поражается шейный отдел позвоночника, мелкие суставы кистей и челюстно-височные

Рис. 13 (А, Б). Пятнистые высыпания при сЮИА (А). Типичные линейные высыпания на животе: скопление эритематозной сыпи в виде линий длиной от 1 до 5–6 см (Б)



суставы. В дебюте болезни суставной синдром может быть минимальным, его распространенность нарастает в течение нескольких месяцев. В ряде случаев на протяжении нескольких месяцев, а иногда лет суставной синдром не выражен и проявляется артралгиями. В отдельных случаях развивается тяжелый полиартрит, который характеризуется резистентностью к противоревматической терапии и выраженной функциональной недостаточностью суставов. У пациентов с полиартритом нередко развиваются теносиновиты и синовиальные кисты.

Поражение мышц. Миалгии часто развиваются на высоте активности системных проявлений; по выраженности болевого синдрома превосходят артрит. У некоторых пациентов наблюдается миозит с отеком мышц, болью, повышением концентрации ферментов мышечного распада в крови и типичными проявлениями при проведении МРТ.

Диагностика

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови: лейкоцитоз ($> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофильным сдвигом влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), повышение СОЭ (до 100 мм/ч, иногда и выше), гипохромная анемия, тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$).

Биохимический и иммунологический анализы крови: повышение концентрации СРБ, IgM, IgG, ферритина.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов. Изменения хрящевой и костной ткани имеются у большинства пациентов. При рентгенологическом обследовании через 2 года от дебюта болезни у 30% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 35% — эрозии, у 10% — нарушение роста костей. Ранние рентгенологические изменения развиваются в лучезапястных, тазобедренных и плечевых суставах. Через 6,5 лет у 39% пациентов выявляется сужение суставных щелей, у 64% — эрозии, у 25% — нарушение роста костей. При агрессивном течении сЮИА развивается анкилоз в лучезапястных и апофизальных суставах шейного отдела позвоночника, а также асептический некроз тазобедренных суставов (рис. 15).

ЭКГ. При наличии миокардита — признаки перегрузки левых и/или правых отделов сердца, нарушение коронарного кровообращения, повышение давления в системе легочной артерии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Увеличение размеров и изменение паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия.

Ультразвуковое исследование сердца. При миокардите выявляется дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка, гипокинезия задней стенки левого желудочка и/или межжелудочковой перегородки; аортит, признаки относительной недостаточности митрального, аортального и/или трикуспидального клапанов, повышение давления в легочной артерии. При перикардите — сепарация листков перикарда, наличие свободной жидкости в полости перикарда.

Рентгенологическое/КТ-исследование органов грудной клетки. При миокардите: увеличение размеров сердца за счет левых отделов (реже тотальное), увеличение кардиоторакального индекса, усиление сосудисто-интерстициального рисунка легких пятнисто-ячеистого характера, очаговоподобные тени. При фиброзирующем

альвеолите: на ранних стадиях — усиление и деформация легочного рисунка, при прогрессировании — тяжистые уплотнения, ячеистые просветления; формируется картина «сотового» легкого.

Течение и прогноз

У 40% пациентов наблюдается моноциклическое течение болезни, и они полностью восстанавливаются после определенного периода. У отдельных пациентов — полициклическое течение болезни и периодами ремиссии без лекарственных препаратов. У 50% детей — персистирующее течение заболевания с прогрессирующим полиартритом и функциональной недостаточностью. У пациентов, длительно получающих глюкокортикоиды, также развиваются осложнения гормональной терапии. Ремиссия констатируется у 1/3 больных. Смертность составляет 1% в Европе и менее 0,5% в Северной Америке. Синдром активации макрофагов по-прежнему остается серьезным и потенциально фатальным осложнением. Смерть может наступить вследствие неврологических и кардиологических осложнений.

Рис. 14. Полиартрит при сЮИА. Припухлость плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных и мелких суставов кистей и стоп; атрофия мышц конечностей, вальгусная деформация коленных суставов, контрактуры в коленных и локтевых суставах. Ребенок не может самостоятельно стоять



Рис. 15 (А, Б). Коксартроз, осложнившийся асептическим некрозом головки бедренной кости при сЮИА. КТ, реконструкция во фронтальной проекции (А, Б). Асептический некроз головки бедренной кости (1). Отмечаются уменьшение в объеме и уплощение суставной поверхности бедренной головки с выраженной кистозной перестройкой костной ткани головки (2) и подвздошной кости (3), чередующейся с участками субхондрального остеосклероза. На этом фоне определяется резкое сужение суставной щели с наличием признаков анкилозирования — участков, где суставная щель не прослеживается (4). Остеофиты на краях суставных поверхностей (5). Уплотнение костной ткани и укорочение шейки бедренной кости (6)

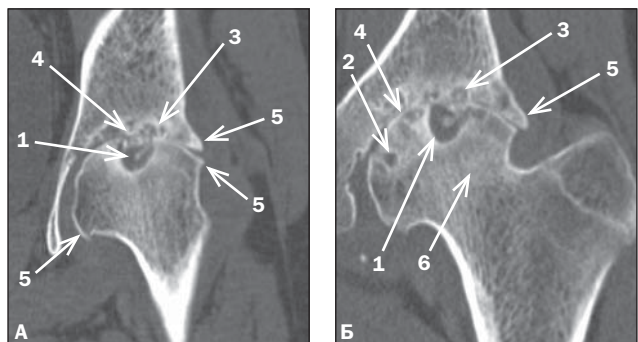


Рис. 16. Задержка роста при сЮИА. Справа девочка 11 лет, страдающая сЮИА в течение 8 лет, ее рост — 101 см, что соответствует росту здорового 4-летнего ребенка (слева)



Факторы неблагоприятного прогноза (АКР, 2011)

При сЮИА без активного суставного синдрома: активные системные проявления болезни в течение 6 мес (лихорадка, высокие лабораторные показатели), необходимость в повторном назначении глюкокортикоидов системного действия.

При сЮИА с активным суставным синдромом без активных системных проявлений: поражение тазобедренных суставов и/или деструкция суставов по данным радиологического исследования (эрозии суставных поверхностей, сужение межсуставных щелей).

Осложнения

- Долгосрочные осложнения.
- Задержка роста (общая, локализованная; рис. 16).
- Амилоидоз.

- Остеопороз.
- Коксартроз.

Дифференциальная диагностика

Проводится с инфекциями (бактериальным эндокардитом, острой ревматической лихорадкой, болезнью кошачьей царапины, болезнью Лайма, боррелиозом, микоплазменной инфекцией и др.); злокачественными новообразованиями (нейробластома, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); системными поражениями соединительной ткани; болезнью Кастлемана, воспалительными заболеваниями кишечника, аутовоспалительными синдромами.

Лечение

Всем пациентам на этапе обследования при наличии лихорадки и болевого синдрома назначают НПВС. Монотерапия НПВС проводится не более 1 мес вне зависимости от активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза.

После верификации диагноза при опасных для жизни системных проявлениях (серозит, кардит, пневмонит, васкулит) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3, при необходимости — 5 последовательных дней в сочетании с приемом преднизолона *per os* в дозе 0,5–2,0 мг/кг массы тела в сут. Длительность приема преднизолона *per os* в терапевтической дозировке — не более 4 нед.

При наличии стойкого артрита назначают внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов: бетаметазон — не чаще 1 раза в 6 мес, триамцинолона гексациетонид — не чаще 1 раза в 4 мес.

Пациентам с сЮИА без активного суставного синдрома назначают тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела ≥ 30 кг; в дозе 12 мг/кг массы тела на введение — у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 2 нед или моноклональные антитела к ИЛ 1 β канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 нед. При сЮИА с активным суставным синдромом тоцилизумаб/канакинумаб сочетают с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед внутримышечно или подкожно. В случае неэффективности тоцилизумаба или канакинумаба в течение 3 мес (активные системные проявления, отсутствие 50% улучшения по критериям АКР_{педи}) — переключение на канакинумаб/тоцилизумаб. Тоцилизумаб и канакинумаб по показанию «Системный ЮИА» зарегистрированы у детей с возраста 2 лет.

При неэффективности тоцилизумаба и канакинумаба — переключение на химерные моноклональные антитела к CD20+ В лимфоцитам — ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в нед в течение 4 последовательных нед.

При сЮИА с активным суставным синдромом без активных системных проявлений в течение не менее 1 года применяют ингибиторы ФНО α : адалимумаб в дозе 40 мг, или 24 мг/м² на введение подкожно 1 раз в 2 нед, или этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела на введение подкожно 2 раза в нед (или 0,8 мг/кг массы тела на введение 1 раз в нед) в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² на введение 1 раз в нед внутримышечно или подкожно.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е.И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В., Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Морев С.Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12: 37–56.
3. Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Semikina E.L., Isaeva K.B., Lisitsyn A.O., Denisova R.V., Chistyakova E.G. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1163–1172.
4. Amor B., Dougados M., Listrat V., Menkes C.J., Roux H., Benhamou C., Blotman F., Pattin S., Paolaggi J.B., Duquesnoy B. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1995; 62: 10–15.
5. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E., Ruperto N. 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: 465–482.
6. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders. 2011. 800 p.
7. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R., Huitfeldt B., Amor B., Calin A., Cats A., Dijkmans B., Olivieri I., Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1218–1227.
8. Hafner R. Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1987; 135: 41–46.
9. Horneff G., Burgos-Vargas R. Juvenile idiopathic arthritis. Subgroup characteristics and comparisons between rheumatoid arthritis-like subgroups and ankylosing spondylitis-like subgroups. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27: 131–138.
10. Hussein A., Abdul-Khaliq H., von der Hardt H. Atypical spondylarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 148: 513–517.
11. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12: 56–59.
12. Marzan K.A.B., Shaham B. Early juvenile idiopathic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012; 38: 355–372.
13. Otten M.H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L.W. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1806–1812. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201991.
14. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
15. Sandborg C., Mellins E.D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2439–2440.
16. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63: 929–936.
17. Wallace C.A., Giannini E.H., Spalding S.J., Hashkes P.J., O'Neil K.M., Zeff A.S., Szer I.S., Ringold S., Brunner H.I., Schanberg L.E., Sundel R.P., Milojevic D., Punaro M.G., Chira P., Gottlieb B.S., Higgins G.C., Ilowite N.T., Kimura Y., Hamilton S., Johnson A., Huang B., Lovell D.J. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2012–2021.

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. У ребенка 3 лет после эпизода острой респираторной инфекции появилась припухлость, болезненность и ограничение движений в левом коленном суставе. Пациент был госпитализирован в стационар с подозрением на ювенильный идиопатический артрит.
 - 1.1. Какие болезни Вы будете исключать на этапе постановки диагноза? (5)
 - A. Туберкулез.
 - B. Злокачественное новообразование.
 - C. Остеомиелит.
 - D. Гемофилия.
 - E. Болезнь Рейтера.
 - 1.2. Какой будет Ваша терапевтическая тактика на этапе постановки диагноза? (1)
 - A. НПВС.
 - B. НПВС + внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами.
 - C. НПВС + внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами + иммобилизация конечности.
 - D. НПВС + физиотерапия.
 - E. НПВС + иммуномодуляторы.
 - F. НПВС + внутрисуставные пункции с глюкокортикоидами + антибактериальная терапия.
2. Ребенок, 5 лет, болен 8 нед. В клинической картине: лихорадка, сыпь, олигоартрит, перикардит, лимфаденопатия. В клиническом анализе крови: лейкоциты $20 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 80 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $500 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 60 мм/ч, С-реактивный белок 200 мг/л. Биохимические показатели крови в пределах нормы.
 - 2.1. Какие заболевания необходимо исключить ребенку с описанной симптоматикой? (5)
 - A. Гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания.
 - B. Солидные опухоли.
 - C. Аутовоспалительные синдромы.
 - D. Иммунодефицитное состояние.
 - E. Туберкулез.
 - F. Недифференцированный коллагеноз.
 - 2.2. Какие дополнительные лабораторные исследования необходимо провести на этапе постановки диагноза? (5)
 - A. Исследование на инфекции и вирусы.
 - B. Исследование синовиальной жидкости.
 - C. Прокальцитонинный тест.
 - D. Бактериологическое исследование физиологических жидкостей.
 - E. Иммунофенотип лимфоцитов.
 - F. Генетическое исследование на аутовоспалительные синдромы.

- 2.3. Какие дополнительные инструментальные исследования необходимо провести на этапе установления диагноза? (3)
- A. Биопсия костного мозга.
 - B. Биопсия лимфатического узла.
 - C. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости.
 - D. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
 - E. Артроскопия с биопсией.
- 2.4. Какой будет Ваша терапевтическая тактика на этапе постановки диагноза? (1)
- A. НПВС.
 - B. НПВС + антибактериальные препараты.
 - C. НПВС + глюкокортикоиды для внутривенного введения.
 - D. НПВС + глюкокортикоиды для внутрисуставного введения.
 - E. НПВС + глюкокортикоиды перорально + глюкокортикоиды для внутривенного введения + глюкокортикоиды для внутрисуставного введения.
 - F. НПВП + глюкокортикоиды для внутривенного введения с постепенным снижением дозы + внутривенный иммуноглобулин + антибактериальные препараты.

3. Какова длительность монотерапии НПВС до назначения иммунодепрессанта при:

- 3.1. Олигоарткулярном варианте ЮИА: (1)
- A. Не более 3 мес.
 - B. Не более 2 мес.
 - C. Не более 6 мес.
 - D. Не более 1 мес.
- 3.2. Полиарткулярном варианте ЮИА: (1)
- A. Не более 3 мес.
 - B. Не более 2 мес.
 - C. Не более 1 мес.
 - D. Не более 6 мес.
- 3.3. Системном варианте ЮИА с активным артритом: (1)
- A. Не более 3 мес.
 - B. Не более 2 мес.
 - C. Не более 1 мес.
 - D. Не более 6 мес.
- 3.4. Артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом: (1)
- A. Не более 3 мес.
 - B. Не более 2 мес.
 - C. Не более 1 мес.
 - D. Не более 6 мес.

4. Какой иммунодепрессант является препаратом первого выбора для лечения:

- 4.1. Олигоарткулярного варианта ЮИА: (1)
- A. Метотрексат.
 - B. Сульфасалазин.
 - C. Лефлуномид.
 - D. Циклоспорин.
 - E. Азатиоприн.
 - F. Мофетила микофенолат.

- 4.2. Полиарткулярного варианта ЮИА: (1)
- A. Метотрексат.
 - B. Сульфасалазин.
 - C. Лефлуномид.
 - D. Циклоспорин.
 - E. Азатиоприн.
 - F. Мофетила микофенолат.

- 4.3. Артритом, ассоциированного с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом: (1)
- A. Метотрексат.
 - B. Сульфасалазин.
 - C. Лефлуномид.
 - D. Циклоспорин.
 - E. Азатиоприн.
 - F. Мофетила микофенолат.

5. Какой из ГИБП Вы выберете в качестве препарата первой линии при:

- 5.1. Олигоарткулярном варианте ЮИА (при неэффективности метотрексата): (2)
- A. Инфликсимаб.
 - B. Адалimumаб.
 - C. Этанерцепт.
 - D. Абатацепт.
 - E. Тоцилизумаб.
- 5.2. Полиарткулярном варианте ЮИА (серонегативном): (4)
- A. Инфликсимаб.
 - B. Адалimumаб.
 - C. Этанерцепт.
 - D. Абатацепт.
 - E. Тоцилизумаб.
- 5.3. Системном варианте ЮИА с активным артритом: (1)
- A. Инфликсимаб.
 - B. Адалimumаб.
 - C. Этанерцепт.
 - D. Абатацепт.
 - E. Тоцилизумаб.
- 5.4. Артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом: (2)
- A. Инфликсимаб.
 - B. Адалimumаб.
 - C. Этанерцепт.
 - D. Абатацепт.
 - E. Тоцилизумаб.

1.1 — A, B, C, D, E	1.2 — A	2.1 — A, B, C, D, E
2.2 — A, C, D, E, F	2.3 — A, B, C	2.4 — A
3.1 — B	3.2 — B	3.3 — C
3.4 — B	4.1 — A	4.2 — A
4.3 — B	5.1 — B, C	5.2 — B, C, D, E
5.3 — E	5.4 — B, C	