

ва связанного с рецидивирующими приступами, положительная роль взросления [2] или прямой эффект лечения.

Дизопирамид также был использован для лечения вагусной гипертонии вследствие своих антихолинергических свойств, в частности у более старшего ребенка [27]. Препарат оказался эффективным в нашем третьем наблюдении, хотя он и не доказал своей пользы во время рандомизированного исследования [28]. Бета-блокаторы, обычно используемые у взрослых [14,27,29], были неэффективны в первом наблюдении, несмотря на установленную роль адренергических факторов в возникновении проявлений заболевания (шум, приступы смеха). Установка кардиостимулятора

остается способом лечения в чрезвычайных ситуациях [27,30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение неожиданных приступов у пациента с установленным синдромом Энжелмана заставляет предполагать вагусную гипертонию. Необходимыми для ее подтверждения исследованиями должны быть, кроме электрокардиограммы, Холтеровское мониторирование в течение 24 часов и окуло-кардиальный рефлекс, так как тест наклона трудно провести у пациентов с тяжелой задержкой умственного развития. В случае положительных результатов исследования, должно быть предпринято пролонгированное медикаментозное лечение. Дифеманил и дизопирамид были эффективны в представленных наблюдениях.

ANGELMAN'S SYNDROME AND SEVERE VAGAL HYPERTONIA. THREE PAEDIATRIC CASE REPORTS

S. Dushen, D. Do-Ngok, A.-M. Rossijol, B. Lusen, A. Zhonard, P.-S. Zhuk

(The Center of Pediatric Cardiology Shato de Kot, 78350, Lozh-an-Zhozak; The Department of Neonatal Medicine and Pediatric Resuscitation. The Department of Pediatrics, The Department of Genetics. Hospital and University Center, Grenoble, France)

Angelman's syndrome is an association of severe mental retardation with absence of language, ataxia, convulsions and hyperactive, joyful behaviour with frequent bouts of laughing. Genetic diagnosis is possible in about 80% of cases. No cardiovascular abnormalities have been described in this syndrome to date.

The authors report the cases of three children with Angelman's syndrome who presented with severe malaise due to increased vagal tone. The age of onset of symptoms was between 20 months and 8 years. One of the children had malaises triggered by bouts of laughing. The diagnosis was confirmed in all three cases by the results of Holter 24 hour ECG recording and oculo-cardiac reflex. The treatment chosen was Diphemanil (Prantal) in the two patients under 2 years of age (after failure of a trial of betablockers in one case) and Disopyramide for the oldest child with excellent results in all cases. However, one child died suddenly at the age of 6, two years after stopping diphemanil.

Based on these observations, the authors suggest that all malaises in patients with Angelman's syndrome should be investigated by Holter ECG and oculo-cardiac reflex (or tilt test). In view of the potential gravity of the syncopal attacks, long-term medical treatment seems to be justified.

Key words: Angelman's syndrome, children, vagal hypertonia, Diphemanil

© БРЕГЕЛЬ Л.В., КНЯЗЕВА Т.С., КРУПСКАЯ Т.С. –
УДК 616.72-002-053.2

ХРОНИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ У ДЕТЕЙ

Л.В. Брегель, Т.С. Князева, Т.С. Крупская, Л.М. Батурина

(Россия. Иркутск. Государственный институт усовершенствования врачей, Государственный медицинский университет, Областная клиническая детская больница)

Резюме. Изучена структура хронических артритов у детей, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Иркутской областной детской больницы. Выявлены возрастно-половые особенности каждой из нозологических форм. Оценена эффективность использования рекомендованных схем лечения различных клинических вариантов хронических артритов. Обсуждается оптимальная схема организации специализированной медицинской помощи в условиях города и области.

Ключевые слова: дети, хронические ювенильные артриты, лечение

ARTHRITES CHRONIQUES CHEZ LES ENFANTS

L.V. Breguel, T.S. Kniazéva, T.S. Kroupskaïa, L.M. Batourina

(Université d'État de Médecine, Institut d'État de Perfectionnement des Médecins, Hôpital régional d'enfants, 1, rue de Krasnogo Vosstanya, Irkoutsk, 664000, Russie)

Résumé. Sur la base des recherches réalisées on a révélé que dans la structure des arthrites chroniques chez les enfants suivant le traitement à la Section rhumatologique de l'hôpital régional d'en-

фанта à Irkoutsk prédominent les arthrites réactive et juvénile rhumatoïde. Les spondylarthrites ont un poids spécifique, insignifiant bien que selon les données des cliniques des pays de l'Europe et de l'Amérique du Nord ces arthrites soient une des formes rencontrées le plus souvent.

Les particularités concernant la composition selon l'âge et le sexe dans trois groupes de malades cités et examinés par nous ont été remarquées. Parmi les enfants ayant l'arthrite réactive prédominent les filles. L'affection se développe plus souvent à l'âge préscolaire ou à l'âge scolaire précoce. Les spondylarthrites sont observées exclusivement chez les garçons à l'âge de 10 à 12 ans. D'après nos données, les garçons, surtout à l'âge de 12 à 15 ans, atteints de l'arthrite juvénile rhumatoïde souffrent plus souvent, chez trois quarts des enfants la durée de l'affection est de 5 à 7 ans et plus.

Pour le traitement des arthrites chroniques, dans la Section rhumatologique régionale d'enfant on utilise « le schéma pyramidal », si le malade est atteint de l'arthrite réactive ou de la spondylarthrite juvénile ankylosée, si le malade est atteint de l'arthrite juvénile rhumatoïde on utilise le traitement de base de préférence par la méthotrexate, moins souvent par le cyclophosphane (cyclophosphamide) en combinaison avec des corticoïdes stéroïdiens. L'effet du traitement est satisfaisant dans la plupart des cas, il est bon pour 89,7% des malades ayant l'arthrite réactive; pour 70,3% des malades ayant l'arthrite juvénile rhumatoïde et pour tous les malades ayant la spondylarthrite juvénile ankylosée.

La thérapie de pouls et la thérapie synchrone influencent d'une manière précise sur le résultat favorable et ne sont pas suivies des effets cliniques collatéraux significatifs. Une grande quantité d'affections graves articulaires chez les enfants ayant des arthrites chroniques, en premier lieu qui ont l'arthrite juvénile rhumatoïde, exigent une longue thérapie continue avec un titrage dynamique de la dose et une cure plus large de la thérapie de pouls pour l'amélioration de l'effet et le pronostic. Cela est possible à condition de surveiller les malades dans un établissement de soins, la clinique et l'hôpital, et à condition d'utiliser les méthodes modernes de contrôle laboratoire, radiologue et fonctionnel. Cependant, à Irkoutsk il y a quelques cliniques qui surveillent les enfants ayant des arthrites chroniques. Elles utilisent des méthodes différentes de traitement. Donc les enfants sont hospitalisés dans la section rhumatologique de l'hôpital d'enfants trois ou cinq ans après le commencement de l'affection sans suivre la thérapie de base prescrite plutôt.

A notre avis, les réserves de l'optimisation ultérieure concernant le traitement des arthrites chroniques dans la section rhumatologique de l'hôpital régional d'enfants sont l'étude immunologique approfondie avec la définition typique d'après le système de compatibilité histologique, l'extension de l'utilisation des schémas de la thérapie combinée avec l'arthrite juvénile rhumatoïde et avec d'autres types d'arthrites chroniques juvéniles, l'élaboration du contrôle complexe de longue durée dans le système de clinique – hôpital – clinique sur la base du centre rhumatologique dans l'hôpital régional d'enfants.

Mots clés: enfants, arthrites chroniques, traitement

Хронические артриты в детстве являются гетерогенной группой заболеваний, в отношении которых в мире пока не принято единой классификации, хотя чаще среди них выделяют реактивные артриты (РА), ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС), псориатический артрит, олигоартикулярный ювенильный хронический артрит (ЮХА) с ранним и поздним началом, энтерогенные артриты, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) [1,2,5].

Ревматоидный артрит является наиболее тяжелым из детских хронических артритов, хотя любое заболевание этой группы может привести к стойким деформирующим изменениям суставов с нарушением их функциональной способности. У большинства больных, значительные повреждения мягких периартикулярных тканей и деструктивные костно-суставные изменения развиваются уже в первые 2 года от начала заболевания. Лечебная тактика при хронических артритах и, в первую очередь при ЮРА значительно изменилась в последнее десятилетие, и при условии раннего начала, и оптимального подбора терапии можно значительно снизить степень остаточной инвалидизации либо избежать ее. На сегодняшний день, «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита является метотрексат, в сравнении с которым оценивается эффективность других препаратов. Помимо отличного клинического эффекта, метотрексат в подавляющем большинстве случаев хорошо переносится больными.

С 1990 г. для лечения хронических артритов предложено нескольких новых режимов использования базисных препаратов (метотрексат, плаквенил, сульфасалазин, циклофосфан, циклоспорин, азатиоприн, пеницилламин, препараты золота). Первый режим включает назначение одного из базисных препаратов со сменой на другой при первых же признаках снижения эффективности предыдущего. Второй – предусматривает назначение одновременно нескольких базисных препаратов и последовательную их отмену после того, как будет достигнут контроль над заболеванием, хотя при множественном назначении базисных препаратов наиболее велик риск токсических осложнений. Более обоснованным представляется третий режим – комбинированной терапии с использованием двух и более препаратов, взаимно потенцирующих эффективность и без одинаковых побочных проявлений. Например, плаквенил хорошо переносится в сочетании с сульфасалазином, т.к. их возможные токсические проявления (ретинопатия и угнетение костно-мозгового кровообращения) различны. Такое сочетание базисных препаратов может действовать более отчетливо, чем метотрексат, и при этом риск токсичности ниже. Наиболее эффективными считаются сочетания метотрексата с сульфасалазином или плаквенилом, которые более активны в сравнении с монотерапией метотрексатом, либо сульфасалазином в сочетании с плаквенилом. Установлена также большая эффективность метотрексата в со-

четании с циклоспорином, нежели одного метотрексата. Выбор определяется индивидуальной реакцией больного на лечение. Есть пациенты, у которых в течение многих лет монотерапия дает хороший результат, другие отвечают только на комбинированное применение базисных препаратов, у третьих можно проводить смену моно- и комбинированных схем терапии в зависимости от клинических проявлений.

На основании указанных подходов, R. Gremillon (Stanford University, California) предложил следующий терапевтический алгоритм для лечения ревматоидного артрита, предусматривающий быстрое изменение лечения при отсутствии улучшения:

- назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), затем добавление базисных препаратов через 4-6 недель
 - смена базисных препаратов через 2-3 месяца
 - увеличение дозы метотрексата, если требуется.
- Рекомендуемые сочетания базисных препаратов:
- сульфасалазин + плаквенил
 - метотрексат + сульфасалазин + плаквенил
 - метотрексат + циклоспорин
 - препараты золота + плаквенил.

При ревматоидном артрите рекомендуется начинать лечение метотрексатом в виде монотерапии, либо в сочетании с другими базисными препаратами.

Сохраняется противоречивое отношение к использованию при хронических артритах преднизолона, поскольку его эффект для предотвращения деструктивных суставных изменений так и не доказан. Поэтому он рекомендуется преимущественно для контроля за экссудативными проявлениями хронических артритов (чаще ревматоидного) в низких дозах (0,1-0,2 мг/кг/сут), можно единственным приемом.

В то же время, не подвергается сомнению необходимость внутрисуставного введения стероидов (триамсинолона, либо гидрокортизона, либо кеналога) при значительной экссудации в пораженном суставе, а также курсов пульс-терапии – при высокой активности системной формы ЮРА (болезни Стилла).

В последние годы появились сообщения об эффективности применения ингибиторов агрессивных цитокинов (TNF- α), ответственных за воспалительно-деструктивные процессы повреждения суставов при аутоиммунных заболеваниях. К ним относятся Infliximab (Remicade) и Etanercept (Enbrel). С этой же целью исследуются ингибиторы интерлейкина-1 (медиатора повреждения хрящевой и костной ткани). Однако эти препараты оказывают симптоматический эффект и не дают иммуносупрессивного воздействия. Кроме того, они не прошли широких клинических испытаний и не разрешены в России, а применение их за рубежом ограничено из-за исключительно высокой стоимости.

Материалы и методы

Мы провели анализ наблюдения за больными с хроническими артритами среди пролеченных в

ревматологическом отделении Иркутской областной детской клинической больницы, а также – эффективность их базисной терапии.

В 1999 г. по поводу хронических артритов было госпитализировано 69 детей, из них было 34 мальчика и 35 – девочек (соотношение М/Д 0,97). По возрастному составу детей до года не было, от 1 до 3 лет – 5 (7,2%) больных, 4-7 – 8 (11,6%), 8-11 – 22 (31,9%), 12-15 – 34 (49,3%).

Диагноз был обоснован клинико-лабораторными и рентгенологическими данными. В лечении детей с хроническими артритами были использованы из препаратов базисной терапии: внутрисуставное введение стероидов, метотрексат, либо другие цитостатические препараты в виде монотерапии, либо в сочетании с низкими дозами преднизолона, курсы пульс- и синхронной терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном.

Результаты и обсуждение

Среди хронических артритов значительно преобладали ЮРА (37 – 53,6% больных) и РА (29 – 42%). Еще у троих больных диагностирован ЮАС (4,4%). Других форм хронических артритов среди госпитализированных в ревматологическое отделение детей не зарегистрировано.

Реактивный артрит

Среди госпитализированных больных РА наблюдался чаще у девочек (18, 62,1% от 29), чем у мальчиков (11, 37,9%), соотношение М: Д=0,6. Детей от 1 года до 3-х лет было 4 (13,8%), от 4 до 7 – 3 (10,3%), от 8 до 11 – 13 (44,8%), от 12 до 15 – 9 (31%). Попытка выделить этиологический фактор проведена у 16 (55,2%) детей, из них удалось идентифицировать его в шести случаях (37,5% от 16). У всех 6-ти обнаружена хламидийная инфекция. В лечении применялась, так называемая «пирамидальная схема» со стартом с НСПВП в течение 3-6 недель, и при отсутствии эффекта присоединялись базисные препараты (делагил, кортикостероиды внутрисуставно). В связи с подозрением на вид инфекционного агента и/или его идентификацией назначалась направленная антибактериальная терапия. У 15-ти детей проведен 4-8 недельный курс НСПВП, у остальных 14-ти – дополнительно к НСПВП подключалась базисная терапия делагилом. Кортикостероиды вводились внутрисуставно десяти больным. Отчетливый положительный эффект от лечения был достигнут у большинства (26 из 29, 89,7%) больных. Слабый положительный эффект получили у одного ребенка с длительностью заболевания свыше 5 лет. Без заметного эффекта были выписаны двое детей с сочетанием синовита с ортопедической патологией. Системные стероиды при РА не назначались.

Ювенильный анкилозирующий спондилартрит

Эта форма хронического артрита была выявлена всего у троих детей. Все больные с ЮАС были мальчики школьного возраста (10-12 лет). Во всех трех случаях наблюдалось сочетание поражения суставов поясничного отдела позвоночника и мелких суставов конечностей, у двоих – дополнительно тазобедренных суставов. Лечение

проведено НСПВП у двоих, сочетание НСПВП с сульфасалазином – у одного. Все трое больных выписаны с хорошим клиническим эффектом.

Ювенильный ревматоидный артрит

ЮРА является самым тяжелым заболеванием среди детских хронических артритов. Среди 37 госпитализированных больных с ЮРА было 20 мальчиков и 17 – девочек (соотношение М:Д 1,2). По возрасту имелось детей от 1 до 3 лет – 1 (2,7%), 3-7 – 5 (13,5%), 8-11 – 9 (24,3%), 12-15 – 22 (59,5%). Таким образом, среди больных с ЮРА отчетливо преобладали дети школьного возраста (31 из 37, 83,8%) над дошкольниками (6, 16,2%), а детей до 3-х лет практически не было (1 больной, 2,7%). При этом у большинства школьников (20 от 31, 64,5%) давность заболевания составила свыше 3-х лет, т.е. начало болезни относится преимущественно к дошкольному и раннему школьному возрасту.

Среди госпитализированных детей чаще наблюдалась преимущественно суставная форма заболевания, реже системная (27 и 10 больных соответственно, т.е. 72,9% и 27% из 37 больных). Трое больных с системной формой ЮРА (мальчик – 2 и девочка – 1) были госпитализированы неоднократно в течение одного года в связи с высокой активностью и торпидностью заболевания к проводимой терапии. Длительное течение ЮРА (5-7 лет и более) отмечалось у трети (12, 32,4%) больных, полиартрит – у половины (19, 51,3%). У большинства присутствовали серьезные нарушения функциональной способности суставов (29, 78,4%).

Базисное лечение при преимущественно суставной форме ЮРА проводилось в первую очередь метотрексатом (18 детей от 28, 48,6%), реже циклофосфаном (4, 10,8%). У пяти детей с преимущественно суставной формой заболевания применением делагил в сочетании с внутрисуставным введением стероидов (гидрокортизон, либо кеналог). Хороший терапевтический эффект наблюдался у большинства (18, 66,7%) больных. Слабый положительный эффект отмечен у 9 (33,3%) детей с наиболее тяжелыми формами заболевания. У всех этих 9 больных на момент госпитализации присутствовали контрактуры, у половины (5 из 10) наблюдалось множественное поражение суставов. У большинства (7 из 10 детей) длительность заболевания составляла от 3 до 9 лет.

Для базисного лечения системной формы ЮРА использованы:

1) метотрексат+системные кортикостероиды у 5 (50% от 10) детей;

2) циклофосфан+системные кортикостероиды у 4-х (40%);

3) только системные кортикостероиды – у одного. При этом хороший эффект достигнут у 8-ми (80%) больных, слабый положительный эффект – у двоих (20%).

У большинства этих больных (7 из 10) заболевание протекало длительно (от 3 до 8 лет), с множественным деформирующим поражением суста-

вов. Сравнение эффекта указанных вариантов базисной терапии не проводилось, из-за малой наполненности групп.

Пульс-терапия метил-преднизолоном в сочетании с циклофосфаном была использована у одного больного с суставной формой заболевания и у двоих – с системной; во всех трех случаях с хорошим результатом. Следует отметить, что среди детей со слабым положительным эффектом не было ни одного, получившего пульс-терапию. Синхронная терапия (сочетание сеансов плазмафереза с пульс-терапией) выполнена у одной больной с высокой активностью исключительно тяжело протекающей системной формой заболевания, результат хороший, клинически значимых побочных эффектов не было.

Таким образом, в структуре ювенильных хронических артритов у детей, находящихся на лечении в ревматологическом отделении областной детской больницы г.Иркутска, преобладают реактивный артрит и ювенильный ревматоидный артрит. Спондилоартропатии имеют незначительный удельный вес, хотя по данным клиник стран Европы и Северной Америки, они являются одной из наиболее часто встречаемых форм [1,2,5].

Отмечаются особенности возрастно-полового состава в трех перечисленных группах наблюдаемых нами больных. Среди детей с РА преобладают девочки, и чаще заболевание развивается в дошкольном и раннем школьном возрасте. Спондилоартропатии наблюдаются исключительно у мальчиков 10-12 лет. Ювенильным ревматоидным артритом по нашим данным чаще страдают мальчики, причем в возрасте 12 до 15 лет, т.е. наибольшего числа от госпитализированных больных. Треть детей длительность заболевания составляла 5-7 лет и более.

В лечении хронических артритов в детском областном ревматологическом отделении, в основном, используются т.н. «пирамидальная схема» при РА и ЮАС, и базисная терапия преимущественно метотрексатом, реже циклофосфаном в сочетании с системными кортикостероидами при ЮРА. Эффект лечения в большинстве случаев удовлетворительный, в том числе хороший у 89,7% больных с РА, 70,3% – при ЮРА и у всех больных – с ЮАС.

Пульс-терапия и синхронная терапия отчетливо влияют на благоприятный исход и не сопровождаются клинически значимыми побочными эффектами. Тяжелые и множественные поражения суставов у детей с хроническими артритами и, в первую очередь с ЮРА, требуют проведения длительной непрерывной базисной терапии с динамическим титрованием дозы и, возможно, более широким использованием курсов пульс-терапии для улучшения эффекта и прогноза. Это возможно только при наблюдении таких больных в одном лечебном учреждении, как на амбулаторном этапе, так и в стационаре, с современными методами лабораторного, рентгенологического и функционального контроля. Между тем, пока в г.Иркутске

наблюдением детей с хроническими артритами занимается несколько клиник с различными подходами к лечению, и в ревматологическое отделение детской областной больницы такие больные в ряде случаев поступают через 3-5 лет от начала заболевания, без ранее назначенной базисной терапии.

На наш взгляд, резервами дальнейшей оптимизации ведения хронических артритов в областном детском ревматологическом отделении являются

углубленное иммунологическое обследование с HLA-типированием, расширение использования схем сочетанной терапии при ЮРА и других видах ювенильных хронических артритов, разработка долговременного поэтапного наблюдения в системе амбулатория – стационар – амбулатория на базе единого детского ревматологического центра в областной детской клинической больнице.

CHRONIC ARTHRITISES IN CHILDREN

L.V. Bregel, T.S. Knjazeva, T.S. Krupskaja

(Institute for Medical Advanced Studies, State Medical University, Regional Pediatric Hospital, Irkutsk, Russia)

The structure of chronic arthritises in children who receive treatment at Rheumatological Department of Irkutsk Regional Pediatric Hospital is investigated. The age and sexual features of each of the nosological forms are revealed. The efficacy of use of the recommended schemes of treatment of various clinical variants of chronic arthritises is appreciated. The optimal schema of organization of the specialized medical care in conditions of city and its range is discussed.

Key words: children, chronic juvenile arthritises, treatment.

Литература

1. Matteson E.L. Current treatment strategies for rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* – 2000. – Vol.75, N.1. – P.69-74.
2. Davidson J. Juvenil. idiopathic arthritis: a clinical overview. *Eur J Radiol.* – 2000. – Vol.33, N.2. – P.128-134.
3. R.B. Gremillon, R.F. van Vollenhoven. Rheumatoid arthritis. Designing and implementing a treatment plan. *Postgraduate-Medicine.* – 1998. – P.103.
4. Onel K.B. Advances in the medical treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Pediatr.* – 2000. – Vol.12, N.1. – P.72-75.
5. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol.43, N.4. – P.720-734.
6. Ebringer A., Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* – 2000. – Vol.49, N.4. – P.305-311.
7. Saag K.G., Criswell L.A., Sems K.M., Nettleman M.D., Kollurri S. Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol.39. – P.1818-1825.
8. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ.* – 1998. – Vol.316. – P.811-818.
9. Paulus H.E. Current controversies in rheumatology: the use of combinations of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol.33. – P.113.
10. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* – 1996. – Vol.334, N.20. – P.1287-1291.