

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

*Т.П. Макарова, С.А. Сенек**Кафедра детских болезней № 2 (зав. – проф. В.П. Булатов) Казанского государственного медицинского университета*

Впервые ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) был описан почти одновременно двумя известными педиатрами – англичанином Стилом и французом Шаффаром, причем оба изложили материал о нескольких случаях заболевания. В последующем в результате многочисленных наблюдений за больными с синдромом Стилла было выявлено много общего между ревматоидным артритом у взрослых и у детей как в клинических проявлениях, так и по характеру течения. В то же время ревматоидный артрит у детей был достаточно специфичен, поэтому в 1946 г. два американских исследователя Koss и Boots предложили термин “ювенильный (юношеский) ревматоидный артрит”, широко используемый в настоящее время. ЮРА – это хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением суставов преимущественно по типу прогрессирующего симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. Кроме того, системный вариант ЮРА при длительно сохраняющейся активности воспалительного процесса сопровождается накоплением амилоида (преимущественно в почках), что придает заболеванию фатальный характер [22]. По результатам различных исследований, распространенность ЮРА варьирует от 2 до 19 случаев в год на 100 тысяч населения, причем частота заболевания в отдельных этнических группах различна [4].

Этиология

Некоторые исследователи рассматривают в качестве возможной причины развития ЮРА вирусы гриппа, герпеса, группы Коксаки, энтеровирусы, а также сочетанную вирусно-бактериальную инфекцию [2, 4, 8, 15, 22, 24]. Другим триггерным механизмом может быть травма сустава. Являясь непосредственным источником локального воспаления в суставе, она ведет к дальнейшему развитию патологического процесса, включая аутоиммунные механизмы, и к генерализации поражения опорно-двигательного аппарата [4, 22]. Кроме того, причинами, провоцирующими ЮРА, могут быть охлаждение или избыточная инсоляция [2, 4, 8, 15, 22]. В обоих случаях происходит иммунная перестройка организма. Этот же механизм включается в результате несвоевременно произведенной профилактической прививки – неспецифической белковой сенсibilизации [4, 22]. Известную роль, несомненно, играют наследственный фактор и врожденная предрасположенность к этому заболеванию [2, 4, 8, 15, 22]. Анализ встречаемости антигенов гистосовместимости (HLA-антигены) показал, что для ЮРА характерны такие иммуногенетические маркеры, как A1, A2, A28, B27, DR5 [4].

Патогенез

В норме сустав выстлан синовиальной мембраной, которая состоит из двух слоев клеток, покрывающих соединительную ткань и кровеносные сосуды, – из клеток типа А костномозгового происхождения, принадлежащих к макрофагальной линии, и клеток типа В – тканевых клеток мезенхимального происхождения. Патологический процесс при ЮРА, как правило, начинается в суставе, точнее, в синовиальной оболочке [3, 4, 8, 12, 15]. При этом развивается массивная инфильтрация клетками крови костномозгового происхождения – моноцитами и лимфоцитами, которые инфильтрируют в основном саму синовиальную мембрану, и полинуклеарными лейкоцитами, мигрирующими в синовиальную жидкость. Эти иммунные клетки продуцируют цитокины, которые связываются с рецепторами на поверхности иммунных и других типов клеток и регулируют каскад реакций, в результате которого развивается хроническое воспаление [1, 17, 24]. Воспаленную синовиальную мембрану называют паннусом, она богато васкуляризирована. Помимо воспаления синовиальной мембраны, паннус инициирует местные деструктивные процессы, ведущие к повреждению хрящевой ткани. Цитокины могут потенцировать или, наоборот, подавлять воспаление. В пораженных суставах при ЮРА провоспалительные цитокины преобладают над противовоспалительными [13, 16]. Ключевым провоспалительным цитокином, ведущим к развитию как хронического воспаления, так и деструкции хряща и потере костной ткани, является фактор некроза опухоли (ФНО). ФНО-α – одна из трех форм ФНО – продуцируется главным образом макрофагами и Т-лимфоцитами. Он может как непосредственно вызывать воспалительный ответ, так и индуцировать (регулировать) экспрессию других провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [3, 13, 16]. Кроме того, ФНО-α может индуцировать экспрессию молекул адгезии – межклеточных молекул адгезии и Е-селектина, которые ведут к дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны иммунными клетками. Он может усиливать продукцию металло-протеиназ, которые усугубляют разрушение хрящевой и других тканей. Действие ФНО-α и других цитокинов, вероятно, лежит в основе многих проявлений ревматоидного синовита – воспаления тканей, повреждения хряща и костной ткани и системных проявлений ЮРА [3, 16]. С морфологических позиций маркером ЮРА, как и ревматоидного артрита у взрослых, является эрозия хряща [4]. Количество и качество эрозий соответствуют тяжести процесса. Нарушение кро-

воснабжения, нарастание паннуса, эрозивный процесс хряща приводят к сужению суставной щели, сближению поврежденных суставных поверхностей и в конечном счете к анкилозу [3, 24]. Одновременно развиваются деформации и подвывихи в суставах, сокращается объем движений, нарушается походка [4, 22].

Таким образом, важная роль в патогенезе ЮРА отводится взаимодействию рецепторов Т-клеток с пептидами HLA и дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [3, 8, 13, 16, 21].

Клиническая картина

Основным проявлением ЮРА является суставной синдром. Начало заболевания может быть медленным, малозаметным, с появлением несильной боли, припухлости в каком-либо одном суставе, утренней скованности [2, 4, 8, 15, 22]. У детей в патологический процесс наиболее часто вовлекаются коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые суставы. Мелкие суставы кисти в начале болезни участвуют реже, в виде припухания проксимальных межфаланговых суставов, чаще II, III и IV пальцев [4, 22]. Для детей типично участие в процессе суставов шейного отдела позвоночника и челюстно-височных суставов [4, 22]. Нередко поражаются и тазобедренные суставы, особенно при тяжелых генерализованных формах болезни [2, 4, 22]. При этом патологический процесс затрагивает головку бедренной кости, подвергающейся эрозивному процессу, но может быть вовлечена и вертлужная впадина. Одновременно с суставным процессом у детей развивается выраженная мышечная атрофия, преимущественно проксимальнее пораженного сустава. Отличительной особенностью ЮРА является также развитие тендосиновиитов и бурситов в области локтевого, лучевого и коленного суставов [4, 22].

Помимо суставного синдрома, клиническое течение ЮРА характеризуется интоксикационным синдромом различной выраженности, проявляющимся общей слабостью, эмоциональной лабильностью, головной болью, бледностью кожи, снижением аппетита, нарушением сна. Болевой синдром в виде полиартралгии, миалгии, оссалгии отмечается у всех больных ЮРА, может возникать периодически или носит постоянный характер и усиливается при пальпации, активных и пассивных движений.

Гипертермический синдром отмечается у 2/3 больных ЮРА, при этом у пациентов с суставно-висцеральной формой заболевания наблюдаются более интенсивные и продолжительные по сравнению с суставной формой подъемы температуры. Лихорадка может быть гектической с ознобами или фебрильной, субфебрильной, интермиттирующей. Более высокая и упорная лихорадка типична для системных форм болезни – синдромов Стилла и Висслера–Фанкони (аллерго-септический вариант).

Подъем температуры сопровождается максимальной интенсивностью кожного синдрома. При ЮРА кожные высыпания могут носить разнообразный характер: сыпь бывает мелкоочечной,

появляется в области суставов, на груди, животе и носит эфемерный характер, не сопровождается лихорадкой [4, 8, 22]. Иная картина при так называемом аллерго-септическом синдроме: это полиморфная сыпь, иногда кореподобная, которая чаще располагается на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах. Особенно упорный характер носят “линейные” ее элементы (сыпь, располагающаяся по одной линии длиной 2–3 см), являющиеся “визитной карточкой” этого синдрома. Прогностически сыпь свидетельствует о неблагоприятном течении болезни [1, 4, 22].

К экстраартикулярным проявлениям ЮРА относят ревматоидные узелки, которые встречаются у 5–12% больных детей [8, 22]. По данным ряда авторов, их наличие может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе с повышенным риском развития тяжелых деструктивно-пролиферативных изменений суставов [8].

Ревматоидное поражение глаз встречается у 8–10% больных детей [8], чаще у пациентов с олигоартикулярным вариантом, преимущественно у девочек [4, 8, 22]. Развитие у детей младшего возраста иридоциклита, лентовидной дистрофии роговицы, катаракты считается патогномоничным для ЮРА симптомокомплексом [4, 8, 22]. При этой форме болезни признаком агрессивности процесса является обнаружение в крови антинуклеарного фактора, типичного для системной красной волчанки [2, 4, 22].

Поражение сердца при ЮРА определяется особенностями течения и формой заболевания. При суставной форме чаще наблюдаются функциональные нарушения – брадикардия, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца [4, 8, 22]. При суставно-висцеральной форме заболевания в 40–43% случаев (по данным клинико-инструментальных исследований) выявляется миокардит, чаще диффузный, при этом у 1/3 из них – в сочетании с перикардитом [2, 4, 8, 22]. Вовлечение в процесс сердца, как правило, утяжеляет картину болезни, тем более что мио- и перикардит имеют тенденцию к рецидивированию [2, 4].

Легочно-плевральный синдром возникает у 1/3 больных с системной формой заболевания по типу пневмонита вследствие развития васкулита мелких сосудов легких [4, 8]. Клиническая картина напоминает двустороннюю пневмонию с обилием влажных хрипов, выраженной одышкой, явлениями легочной недостаточности. Может присоединиться и плеврит, чаще односторонний. Однако, в отличие от бактериальной пневмонии, при правильно подобранной терапии эти явления быстро купируются.

О вовлечении в патологический процесс почек свидетельствует главным образом наличие экстраренальных признаков (периферические отеки, пастозность век по утрам, повышение артериального давления) и мочевого синдрома, причем в зависимости от состава осадка, наличия или отсутствия белка, длительности приема нестероидных противовоспалительных препаратов и базисных препаратов трактовка его может быть разной [4, 8, 22]. Морфологически выделяют три

типа поражения почек – гломерулонефрит, межпочечный нефрит и амилоидоз [4, 8]. Последний является наиболее грозным осложнением ЮРА. Клинически у пациентов с амилоидозом нарастают отеки, анемия, общая дистрофия. Суставной синдром отступает на второй план. При этом, как правило, резко увеличивается СОЭ, наблюдаются гипопроteinемия и гиперхолестеринемия, постепенно повышается уровень креатинина и мочевины. Развивается хроническая почечная недостаточность, которая приводит к летальному исходу. Амилоид также может откладываться в печени, сердечной мышце, стенке кишечника [4, 22, 24].

Вовлечение ретикулогистиоцитарной системы проявляется увеличением лимфатических узлов, преимущественно подмышечных, паховых, шейных. У детей дошкольного возраста часто наблюдается увеличение размеров печени, особенно в начале болезни, а также нередко и селезенки. Однако у большинства больных эти изменения носят временный характер и свидетельствуют об остроте процесса. При синдроме стойкой гепатоспленомегалии следует исключить тяжелое осложнение ЮРА – вторичный амилоидоз [2, 4, 22].

Все больные, страдающие ЮРА, как правило, плохо растут, особенно если болезнь начинается в раннем возрасте [1, 4], что объясняется как эндокринными нарушениями, так и частым использованием в терапии кортикостероидов. Рост замедляется с дозы преднизолона 5 мг в сутки, принимаемой более 6 месяцев. Меньшие дозы (2,5 мг) на рост существенно не влияют [1, 4].

Лабораторные данные

Чаще всего лабораторные данные отражают выраженность воспалительного процесса и потому они неспецифичны [4, 17]. Имеют значения длительно увеличенная СОЭ (40–50 мм/ч), нарастание анемии, преимущественно гипохромной. Для алерго-септического синдрома типичен нейтрофильный лейкоцитоз (30–40.10⁹/л). Важное значение имеют выявление признаков Т-клеточного иммунодефицита, дисбаланс иммунной регуляции субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону CD4⁺-клеток, повышение пролиферативной активности (CD71) или выраженное угнетение В-звена иммунитета с сохраняющейся гиперпродукцией всех классов сывороточных иммуноглобулинов, особенно значительное увеличение содержания IgG, IgA и ЦИК [16, 21, 24]. Имеют место угнетение системы фагоцитоза [9] на фоне усиления бактерицидных кислородзависимых механизмов и гипокомplementемии [16, 21, 24], высокий уровень готовности клеток к апоптозу, повышенная экспрессия HLA-DR и рецепторов для ИЛ-2 [21, 24].

В процессе развития ревматоидного артрита у 60% взрослых больных обнаруживается ревматоидный фактор – макроглобулин, представляющий собой антитело или антитела к собственным измененным иммуноглобулинам. У детей ревматоидный фактор не может быть использован как маркер заболевания [4, 22]. Определение активности ЮРА при всей условности понятия долж-

но базироваться на совокупности клинических и лабораторных показателей [17].

Рентгенологические данные

Как и при ревматоидном артрите у взрослых, существуют 4 стадии (О. Steinboger, 1949 г.), характеризующие рентгенологические изменения в суставах при ЮРА: I стадия – эпифизарный остеопороз; II – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели; III – деструкция хряща, костные и костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах; IV – изменения, характерные для III стадии, в сочетании с фиброзным или костным анкилозом. Однако некоторые авторы полагают, что оценка рентгенологической активности по Штейнбрюккеру дает представление не о стадии заболевания в целом, а о тяжести изменений в одном конкретном суставе. Более достоверно оценить прогрессирование заболевания позволяет подсчет числа эрозий в динамике по А. Ларсену.

Диагностические критерии ЮРА

Отечественные ревматологи наиболее широко пользуются так называемыми восточно-европейскими критериями ЮРА [1, 2, 4, 6, 18].

Клинические признаки:

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

Рентгенологические признаки:

1. Остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза.
2. Сужение суставных щелей, костные эрозии, анкилоз суставов.
3. Нарушение роста костей.
4. Поражение шейного отдела позвоночника.

Лабораторные признаки:

1. Положительный ревматоидный фактор.
2. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки.

Общее количество положительных признаков:

1. ЮРА вероятный (3 признака).
2. ЮРА определенный (4 признака).
3. ЮРА классический (8 признаков).

В то же время довольно широко используют и критерии диагностики ЮРА, предложенные Американской ревматологической ассоциацией [6, 21]:

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

Классификация ЮРА

В последние десятилетия наиболее часто стали употреблять такие термины, как ювенильный ревматоидный и ювенильный хронический артрит (ЮРА и ЮХА) [1, 7]. ЮХА и ЮРА – это фактически два термина, которые обозначают одно заболевание. Использование первого из них свидетельствует о том, что болезнь находится на этапе своего формирования и не манифестирует своего истинного лица. В противоположность этому термин ЮРА должен применяться лишь в тех наблюдениях, когда полностью исключается вероятность развития в анамнезе любого другого заболевания [6, 7]. Согласно же новой классификации, предложенной в 1994 г. постоянным комитетом по педиатрической ревматологии под эгидой ВОЗ и Интернациональной ассоциацией ревматологов, термины ЮХА и ЮРА устранились, а все хронические воспалительные заболевания суставов называются ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [1, 6, 7]. ЮИА – это артрит неустановленной этиологии, присутствующий в течение 6 недель, возникший до 16-летнего возраста, при исключении других заболеваний. Термин ЮИА, по мнению авторов, наиболее адекватно отражает уровень современных знаний о сути болезни [1]. Однако, несмотря на своевременность этой классификации, объединяющей ревматологов разных стран, она пока не нашла широкого применения [1, 6, 7]. И наиболее используемой все же остается международная классификация J. Cassidy и R. Petty, исходящая из характера начала болезни [1, 6, 7, 18, 22].

Рабочая классификация ЮРА

Клинико-анатомическая характеристика

1. Ревматоидный артрит, преимущественно суставная форма (с поражением или без поражения глаз): а) полиартрит; б) олигоартрит; в) моноартрит.

2. Ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма: а) с ограниченными висцеритами; б) синдром Стилла; в) алерго-септический синдром.

3. Ревматоидный артрит в сочетании: а) с ревматизмом; б) с диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Иммунологическая характеристика

1. ЮРА-РФ+.

2. ЮРА-РФ-.

Течение болезни

1. Быстро прогрессирующее.

2. Медленно прогрессирующее.

3. Без заметного прогрессирования.

Степень активности

1. Высокая (III).

2. Средняя (II).

3. Низкая (I).

4. Ремиссия.

Рентгенологическая стадия

I, II, III, IV.

Функциональная способность больного

1. Способность к самообслуживанию сохранена.

2. Способность к самообслуживанию частично утрачена.

3. Способность к самообслуживанию утрачена полностью.

Лечение (см. табл.).

Схема лечения различных вариантов ЮРА

Олигоартрит	Полиартрит	Системный вариант
НПВС	НПВС	НПВС + преднизолон (0,5—1 мг/кг в день)
НПВС + плаквенил (5—7 мг/кг в день)	НПВС + метотрексат (10 мг/м ² в неделю)	НПВС + преднизолон + пульс-терапия метилпреднизолоном (10—30 мг/кг на введение)
НПВС + плаквенил + в/с введение ГК	НПВС + плаквенил (5—7 мг/кг в день) + метотрексат (10 мг/м ² в неделю)	НПВС + преднизолон + пульс-терапия МП + метотрексат
НПВС + метотрексат (10 мг/м ² в неделю)	НПВС + плаквенил + метотрексат + в/с введение ГК	НПВС + преднизолон + пульс-терапия МП + метотрексат + в/с введение ГК
НПВС + сульфасалазин (40—60 мг/кг в неделю)	Преднизолон	ВвИг
НПВС + золото для в/м введения (0,75—1,0 мг/кг в неделю)	Сульфасалазин	Циклоспорин
	В/м золото	В/м золото
	ВвИг, циклоспорин	
	Растворимые рецепторы	
	ФНО-α	
	Азатиоприн	
	Циклофосфамид	
	Экспериментальная терапия (аутологичная трансплантация стволовых клеток костного мозга)	

Среди отечественных ревматологов используется рабочая классификация, разработанная А.В.Долгополовой, А.А.Яковлевой, Н.Н.Кузьминой, Л.А.Исаевой, И.Е.Шахбазян [1, 2, 4].

Классификация ЮРА представляет собой сложную проблему и, безусловно, требует специальных знаний для выбора правильного направления терапии в зависимости от формы течения

заболевания. Однако в любом случае сохраняется основной принцип лечения – использование быстродействующих НПВП и базисных препаратов или средств длительного действия [1, 4, 15, 18, 24]. Особое место в лечении больных ЮРА занимают глюкокортикоиды, применяемые в настоящее время преимущественно при системных формах заболевания [1, 4, 10, 18].

Классификация антиревматических препаратов (по материалам пятого заседания Международной лиги по борьбе с ревматизмом ВОЗ, 1993).

I. Симптом-модифицирующие антиревматические препараты.

НПВП по-прежнему являются лечебными средствами первой линии, которые направлены прежде всего на купирование острых проявлений болезни, а также на обеспечение стойкой клинико-лабораторной ремиссии [1, 4, 5, 8, 22]. Современные НПВП оказывают выраженное противовоспалительное действие, которое обусловлено угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Особый интерес представляет открытие двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Доказано, что НПВП угнетают активность изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность обусловлена подавлением именно ЦОГ-2 [5]. Большинство известных НПВП снижает прежде всего активность ЦОГ-1, чем и объясняется возникновение таких осложнений, как гастропатия, нарушение функции почек, энцефалопатия, гепатотоксичность.

До настоящего времени одним из наиболее эффективных неселективных НПВП является ацетилсалициловая кислота – аспирин (ее растворимый вариант) [4]. Детям ее назначают из расчета 60–80 мг/кг, но не более 2,5–3 г/сут. Аспирин обладает выраженным ulcerогенным эффектом, поэтому длительное его применение (2–3 месяца) опасно даже в сочетании с антацидными препаратами. Более широкое распространение получили такие препараты, как индометацин и вольтарен. Оба препарата назначают детям в дозе 2–3 мг/кг в сутки, то есть от 25 до 100 мг/сут в зависимости от массы тела больных. Известно, что НПВП предписывают больным ЮРА на длительный срок (в течение месяцев и лет), поэтому с учетом побочных эффектов, особенно их ulcerогенного воздействия на слизистую желудка, необходимы постоянный эндоскопический контроль и применение антацидных и антисекреторных препаратов [4, 5]. Достаточно широко используются и производные пропионовой кислоты – бруфен (ибупрофен), напроксен (напроксен), флугалин (флорбипрофен). По своей эффективности они уступают индометацину и вольтарену, но лучше переносятся.

Больным с нетяжелыми формами ЮРА также можно рекомендовать флугалин (флорбипрофен) [4], который выпускается в таблетках по 50 и 100 мг. Суточная доза для детей – 5 мг/кг. В настоящее время наиболее широко используют вольтарен (диклофенак натрия) как высокоэффективный и достаточно безопасный препарат [4, 5].

Представителями селективных ингибиторов ЦОГ-2 являются мелоксикам, нимесулид, целе-

коксиб. Эти препараты имеют минимальный побочный эффект и сохраняют высокую противовоспалительную и анальгетическую активность [4, 5]. Мелоксикам (мовалис) в начале лечения при активности воспалительного процесса назначают по 15 мг/сут, а в дальнейшем переходят на 7,5 мг/сут в качестве поддерживающей терапии. Нимесулид принимают в дозе 100 мг два раза в сутки.

Следует избегать комбинации двух или более НПВП, поскольку их эффективность остается неизменной, а риск развития побочных эффектов возрастает [5].

В настоящее время при лечении ЮРА используются в основном два препарата из группы глюкокортикоидов – преднизолон и метилпреднизолон (метипред, солюмедрол). При всех своих достоинствах они имеют столь очевидные негативные побочные действия, что использование их в последние годы при ЮРА ограничено наиболее тяжелыми вариантами заболевания [1, 4, 8, 10, 22]. Их назначают при системных формах – синдромах Стилла и алерго-септическом, в последние годы чаще в виде курсов пульс-терапии [1]. Побочные действия кортикостероидов у детей проявляются задержкой роста и полового развития, ulcerогенным влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, обострением хронической инфекции, развитием остеопороза, повышением артериального давления, нарушениями психики. Поэтому их назначение при ЮРА внутрь должно проводиться по строгим показаниям [1, 4, 22]. При тяжелых формах ЮРА назначают преднизолон внутрь в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки, причем не более чем на 2–3 недели с последующим снижением по 1/4, 1/8 таблетки один раз в 4–5 дней до поддерживающей дозы 5 мг/сут [4]. Это снижение не всегда протекает гладко – часто возникает “синдром отмены” с обострением клинических проявлений и отклонением лабораторных показателей. В значительной мере данное явление можно предотвратить одновременным введением глюкокортикоидов внутрь суставов. При этом используются такие препараты, как метипред, солюмедрол и дипроспан (бета-метазон динатрия фосфата + бета-метазон дипропионат) [4]. Препараты вводят во все болезненные суставы в дозе от 0,2 до 1 мл в зависимости от размера сустава. Кратность введения в один сустав обычно не превышает 2–3 раз.

II. Модифицирующие болезнь антиревматические препараты (МБАРП).

Базисные препараты по-прежнему играют первостепенную роль в комплексной терапии ЮРА, но сейчас наметился новый подход к их назначению. В отличие от хорошо известной тактики постепенного наращивания терапии (“принцип пирамиды”), теперь пропагандируется раннее агрессивное лечение базисными препаратами сразу после установления диагноза, цель которого — модификация течения ЮРА и обеспечение ремиссии заболевания [1, 4, 12, 22]. Основанием для этого являются отсутствие на ранней стадии паннуса, деформаций, остеопении, тяжелых осложнений, сформированных аутоиммунных механизмов, высокая вероятность развития ремиссии [1, 12].

Основными лекарственными средствами базисной терапии, используемыми у детей, являются хинолиновые производные, метотрексат, циклоспорин А, сульфасалазин [4, 8, 19, 22]. В детской практике, особенно при не тяжелых формах заболевания, часто применяют аминохинолиновые препараты (делагил и плаквенил), оказывающие мягкую иммуносупрессию [4]. Лечебный эффект при приеме хинолиновых препаратов развивается медленно, поэтому рекомендуется их длительное (многомесячное) применение. Результат лечения проявляется не ранее чем через месяц от его начала и достигает максимума через полгода и более.

Делагил назначают детям один раз в сутки на ночь по 4 мг/кг, но не более 250 мг во время или после еды. Плаквенил (гидрохлорохин) — также однократно из расчета 8 мг/кг в сутки, но не более 400 мг.

Одним из лучших иммуносупрессантов, в том числе при лечении тяжелых форм ЮРА, в настоящее время считается метотрексат в малых дозах, используемый при ревматических заболеваниях [1, 4, 8, 19, 22, 23]. При ЮРА его назначают один раз в неделю от 2,5 до 5–7,5 мг в зависимости от поверхности тела ребенка, подросткам — по 10 мг один раз в неделю. Препарат практически не оказывает вредного влияния на кроветворение, не обладает потенцирующим канцерогенным действием и способен замедлять темпы деструкции хряща и кости, определяемые рентгенологическим путем [4, 23]. С учетом возможности снижения противомикробного иммунитета при использовании метотрексата его необходимо отменить при присоединении какой-либо инфекции, а при длительном использовании с хорошим эффектом переходить на поддерживающую дозу (1/2 от лечебной) [4].

К новым иммуносупрессивным препаратам, используемым при лечении ЮРА, следует отнести циклоспорин А — иммуносупрессант селективного действия, широко известный в трансплантологии [1, 4, 22, 25]. Он не подавляет гемопоэз и не воздействует на функцию фагоцитов, что обуславливает значительно меньшее, чем при использовании других иммуносупрессантов, число инфекционных осложнений. По литературным данным, при терапии циклоспорином А отмечались торможение процесса анатомической деструкции и репарация головки бедренной кости [1]. Доза циклоспоринона А — от 2,5 до 4 мг/кг в сутки в 2 приема [4]. Необходим тщательный контроль за функцией почек, так как серьезными побочными эффектами препарата являются снижение клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Один из эффективных иммуносупрессантов — сульфасалазин (салазосульфопиридин) [1, 4]: при ревматоидном артрите положительный эффект наступает через 2–3 месяца от начала лечения. Назначают этот препарат в зависимости от массы тела — от 0,5 до 1,5 г в сутки.

Неэффективные на протяжении 1,5–3 месяцев базисные препараты должны быть заменены или использованы их комбинации. Шесть месяцев — критический срок, не позднее которого

должна быть подобрана действенная базисная терапия.

Новым подходом является использование высоких доз ГКС (пульс-терапия) в комбинации с медленно действующими средствами, что позволяет повысить эффективность последних [4, 5]. Особое место при тяжелых формах ЮРА заняла инфузионная синхронная терапия. Больному проводят от 4 до 10 сеансов плазмафереза в зависимости от показаний. Плазмаферез синхронизируется с пульс-терапией метипредом. В зависимости от массы больного доза метипреда составляет 125–500 мг. Реже при пульс-терапии используется метотрексат — от 5 до 15 мг. Применение этого метода позволяет в последующем более успешно снижать суточную дозу преднизолона вплоть до полной его отмены.

В последние годы в лечении системных форм ЮРА с острым началом, высокой лихорадкой, сыпью, нейтрофильным лейкоцитозом успешно используется препарат внутривенного иммуноглобулина — ВвИг [1, 4, 19, 20]. Доза вводимого ВвИг составляет 0,4–0,5 г/кг на курс [1]. Один курс терапии состоит из 3-кратного введения иммуноглобулина через день. При соответствующих показаниях курс лечения повторяется ежемесячно или с интервалом 3–6 месяцев [1].

III. Болезнь контролирующиеся антиревматические препараты.

Анти-ФНО- α терапия — новый метод, при котором связывается и ингибируется ключевой провоспалительный цитокин [4, 12]. Анти-ФНО- α терапия представляет собой чрезвычайно важный новый подход к лечению в тех случаях, когда заболевание прогрессирует, несмотря на рано начатую агрессивную терапию МБАРП. Эта группа представлена следующими препаратами: ремикейд (инфликсимаб) — химерные моноклональные антитела к ФНО- α человека; энбрел (этанерцепт) — рекомбинантные растворимые рецепторы к ФНО. Терапия ремикейдом используется в лечении ревматоидного артрита у взрослых [12]. В настоящее время изучается эффективность применения ремикейда у детей.

В лечении ревматоидного артрита используют системную энзимотерапию, чаще препарат вобэнзим [5]. Он состоит из протеолитических ферментов животного и растительного происхождения и вазоактивного агента рутозида, оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действия. Эти свойства позволяют широко применять его при ЮРА в комбинации с НПВП, базисными препаратами, ГКС, а в период ремиссии заболевания — в виде монотерапии [5].

Важным моментом в лечении ревматоидного артрита является профилактика остеопороза — восстановление нарушенного кальциевого баланса путем повышения всасывания его в кишечнике и уменьшения выведения из организма [5, 15, 22]. Препаратом, который можно отнести к базисным антиостеопоротическим средствам, является синтетический аналог природных кальцитонинов — миакальцик [5]. Он выпускается для внутримышечного введения — по 100 МЕ и в виде назаль-

ного спрея, назначается по схеме совместно с препаратами кальция (кальцитонин) и производными витамина D.

Антибактериальная терапия показана при системных проявлениях симптомокомплекса аллергосепсиса, лейкоцитозе с нейтрофильным сдвигом влево и для санации очагов острой или хронической инфекции перед началом или в период проведения иммуносупрессивной терапии [1].

Местная терапия, кроме внутрисуставных введений глюкокортикоидов, предусматривает и метод введения препарата с помощью ультразвука, низкоэнергетическое лазерное облучение [4, 5, 15]. В амбулаторных условиях широко используются противовоспалительные мази, гели, а также обычно 50% раствор диметилсульфоксида в виде аппликации на пораженный сустав. При снижении общей и местной активности процесса рекомендуются массаж и лечебная физкультура [4, 5, 8, 15].

Течение и прогноз. Течение ЮРА вариabельно, однако даже в начале болезни есть признаки, по которым можно приблизительно прогнозировать дальнейшее развитие заболевания. Так, острое начало ЮРА, сопровождающееся высокой лихорадкой, сыпями, вовлечением в процесс крупных суставов, в том числе тазобедренных, высокая лабораторная активность являются неблагоприятными прогностическими симптомами [1, 4, 12, 22]. Особенно отягощает прогноз раннее развитие костных эрозий (в течение первых 2–3 лет) [1, 4, 12]. Неблагоприятный следует считать системную форму ЮРА – синдром Стилла. Генерализованный полиартрит, быстрое развитие общей дистрофии, анемия, полисерозиты, большой процент развития вторичного амилоидоза оставляют мало надежд на благоприятный исход болезни [1]. Вторичный амилоидоз во всех вариантах ЮРА значительно отягощает прогноз, даже при современных методах терапии [4, 15, 22]. В то же время при подостром начале болезни участие в процессе даже 5 и более суставов не исключает благоприятного прогноза [1, 22]. Наиболее необременительно протекает артрит с участием 2–3 суставов без поражения глаз [4]. Раннее использование противовоспалительных средств в сочетании с базисными препаратами, адекватной местной терапией при регулярном контроле со стороны опытного ревматолога, несомненно положительно влияют на прогноз ЮРА [4, 12].

Смертность больных ЮРА чаще всего связана со вторичным амилоидозом и развивающейся хронической почечной недостаточностью и/или с присоединением септической инфекции вследствие вторичного иммунодефицита. Таким образом, прогноз при ЮРА во многом определяется как характером самого процесса, так и своевременно начатой адекватной терапией [1, 4, 12, 22].

Перспективы. Большой интерес представляют исследования, направленные на поиск и идентификацию генов, ассоциированных с различными типами ЮРА [24]. Важное значение имеет также установление “пусковых” механизмов, ответственных за развитие заболевания и изучение эпидемиологических закономерностей [15].

В настоящее время изучается эффективность новых терапевтических препаратов, действие которых направлено на нормализацию баланса цитокинов [1, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., И.Е. Шахбазян. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. – М., 2002.
2. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. – Минск, 1999.
3. Гнилорыбов А.М. // Укр. ревматол. журн.–2000. – № 1.
4. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. – М., 2002.
5. Коваленко В.Н., Проценко Г.А. // Укр. ревматол. журн.–2002.–№10.
6. Кузьмина Н.Н. // Детская ревматология.–1995. – № 1. –С. 6–13.
7. Кузьмина Н.Н., Воронцов И.М., Никишина И.П. и др. // Научно-практич. ревматол.–2001.– № 1.– С. 41–45.
8. Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. Ревматоидный артрит у детей. – Киев, 2002.
9. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. – Казань, 1993.
10. Насонов Е.Л. // Русск. мед. журн.–1999. – № 8. – С. 371–376.
11. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М., 1996.
12. Насонов Е.Л. // Русск. мед. журн.–2002. – № 22.
13. Плейфер Дж., Чейн Б.Н. Наглядная иммунология. – М., 2002.
14. Тимофеев В.Т., Шостак Н.А., Логинова Т.К. // Тер. арх.–2000. – № 5.–С. 19–21.
15. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит /Руководство для врачей. – М., 1994.– С. 91–231.
16. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М., 2000.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М., 1995.
18. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. // Детск. ревмат.–1996. – № 1. – С. 30–34.
19. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. // Междуна-род. журн. мед. практики.–2000. – № 4. –С. 9.
20. Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С., Алексеева Е.И. и др. // Актуальные вопросы лечения системных заболеваний соединительной ткани. – М., 1996.
21. Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. // Nature. – 1996. –Vol. 383. – P. 787–793.
22. Cassidi J.T., Retty R.E. // Artif Organs.–1997.– Vol. 21.–P. 983–988.
23. Kremer J.M. // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21. – P. 1–5.
24. Kelley W.N., Harris E. et al. Textbook of Rheumatology. – 1993. –Vol.1. –P. 943–960.
25. Schiel R., Bambauer R. et al. Cyclosporine and therapeutic plazma exchange Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. – Vol.1. –P. 943–960.

Поступила 18.12.03.