

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

к.мед.н,доцент Канана Н.Н.

к.мед.н., доцент Баешко Г.И.

2020г.

Распространенность

- ▣ В разных странах мира от 0,05 до 0,6 %
- ▣ В России 62,3 на 100.000
- ▣ Чаще болеют девочки

Смертность

- ▣ 0,5 – 1 % связана с развитием амилоидоза или инфекционными осложнениями

Ювенильный ревматоидный артрит -

системное хроническое заболевание детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным деструктивным поражением суставов, а так же патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной выраженности

Этиология

- ▣ **Первичный антиген
неизвестен**

Факторы, запускающие механизм развития заболевания:

- ▣ Вирусная инфекция
- ▣ Вирусно-бактериальная инфекция
- ▣ Травмы суставов
- ▣ Инсоляция
- ▣ Переохлаждение
- ▣ Профилактические прививки особенно на фоне ОРВИ или сразу после неё

Патогенез

- Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В-лимфоцитами), которые презентуют его (или информацию о нем) Т- лимфоцитам.

Патогенез

- Активированные клетки (Т и В-лимфоциты, макрофаги и др) синтезируют провоспалительные цитокины – интерлейкины 1, 6, 8,17; фактор некроза опухоли и др.
- Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава/хряща (а затем и кости), а также системных проявлений болезни

Патогенез

- ▣ Фактор некроза опухоли, интерлейкин 17 и другие провоспалительные цитокины становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления в хроническое с развитием необратимого разрушения суставных структур

Ювенильный ревматоидный артрит -

аутоиммунное мультифакториальное полигенно наследуемое заболевание.

Роль наследственности в развитии ЮРА:

- ▣ Выявляются семейные случаи заболевания, хотя ЮРА редко развивается у родственников первой степени родства и у близнецов
- ▣ Ассоциация ЮРА с антигенами гистосовместимости 1 класса : A2, B27, B35

A2 – ассоциирован с ранним началом олигоартрита у девочек, часто сопровождается поражением глаз

V27 является маркером риска по развитию ювенильного спондилоартрита у мальчиков школьного или подросткового возраста

Диагноз ЮРА устанавливается на основании критериев Американской коллегии ревматологов:

- ▣ Начало заболевания до 16-летнего возраста
- ▣ Поражение одного сустава или более с припухлостью/выпотом или два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры

Продолжение

- ▣ Длительность суставных изменений от 6 недель до 3 месяцев
- ▣ Исключение всех других ревматических заболеваний

Классификация (Durban 1997 г.)

- ▣ **1. Системный артрит** – артрит, сопровождающийся лихорадкой (или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 недели), в сочетании с двумя нижеперечисленными признаками или более:
 - ▣ Перемежающаяся летучая эритематозная сыпь
 - ▣ Серозит
 - ▣ Генерализованная лимфаденопатия
 - ▣ Гепетомегалия и/или спленомегалия

2. Олигоартрит -

- ▣ Артрит с поражением 1 – 4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни
- ▣ Имеется два субварианта:
- ▣ **А)** Персистирующий олигоартрит с поражением 1 – 4 суставов за весь период заболевания
- ▣ **Б)** Распространяющийся олигоартрит: поражение 5 суставов и более после 6 месяцев болезни

3. Полиартрит (негативный ревматоидный фактор)-

- ▣ Артрит с поражением 5 суставов или более в течение первых 6 месяцев болезни, отрицательный ревматоидный фактор
- ▣ **Основные характеристики:**
- ▣ А) средний возраст начала 3 года
- ▣ Б) чаще болеют девочки
- ▣ В) симметричность полиартрита
- ▣ Г) наличие антинуклеарного фактора
- ▣ Д) развитие увеита

4. Полиартрит (положительный ревматоидный фактор)

- ▣ Артрит с поражением 5 суставов или более в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным ревматоидным фактором в двух тестах в течение 3 месяцев
- ▣ **Основные характеристики:**
- ▣ А) возраст после 10 лет
- ▣ Б) чаще болеют девочки
- ▣ В) симметричный полиартрит
- ▣ Г) наличие антинуклеарного фактора
- ▣ Д) иммуногенетические признаки аналогичны ревматоидному артриту взрослых

5. Псориатический артрит -

- ▣ Поражение, проявляющееся артритом и псориазом или артритом и двумя из нижеперечисленных симптомов:
 - ▣ Дактилитом
 - ▣ Изменением ногтей
 - ▣ Семейным псориазом, подтвержденным дерматологом у лиц первой степени родства

6. Энтезитный артрит -

- ▣ Основные клинические проявления – артрит и энтезит или артрит либо энтезит с двумя из следующих признаков:
- ▣ А) чувствительность сакроилеальных сочленений и/или воспалительная боль в спине
- ▣ Б) HLA-B27
- ▣ В) семейный анамнез с подтвержденными врачами HLA-B27-ассоциированными болезнями у лиц 1 или 2 степени родства
- ▣ Г) передний увеит (боль, покраснение, светобоязнь)
- ▣ Д) начало артрита у мальчика после 8 лет

7. Другие артриты -

- ▣ Артриты неизвестной причины у детей, персистирующие в течение 6 недель, не отвечающие полным критериям какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной из представленных категорий

Стадии анатомических изменений и функциональный класс у детей определяется так же, как у взрослых больных ревматоидным артритом, в соответствии с критериями

Штейнброккера

(Steinbrocker O/ et al., 1988)

Выделяют 4 анатомических стадии:

- ▣ **1 стадия** – эпифизарный остеопороз
- ▣ **2 стадия** – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии
- ▣ **3 стадия** – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах
- ▣ **4 стадия** – критерии 3 стадии с фиброзным или костным анкилозом

Выделяют 4 функциональных класса

- ▣ **1 класс** – функциональная способность суставов сохранена
- ▣ **2 класс** – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию
- ▣ **3 класс** - ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию
- ▣ **4 класс** – ребёнок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях

Клиника

- ▣ Артрит – основное клиническое проявление заболевания. Патологические изменения в суставе вызывают боль, припухлость, деформации и ограничение движений, повышение местной температуры.
- ▣ Наиболее часто поражаются крупные и средние суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные), реже мелкие суставы кистей

Для ювенильного ревматоидного артрита типично:

- ▣ Поражение шейного отдела позвоночника
- ▣ Поражение челюстно-височных суставов, что приводит к недоразвитию нижней, а в ряде случаев и верхней челюсти и формированию так называемой птичьей челюсти

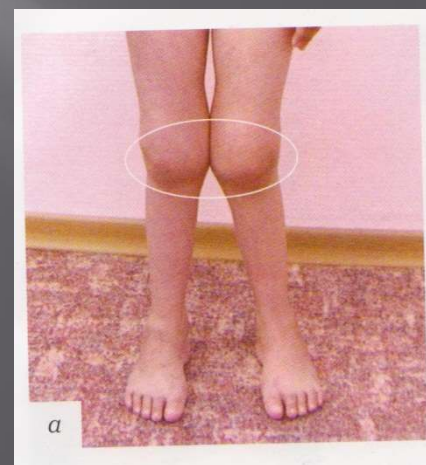
**По числу пораженных суставов
выделяют следующие варианты
суставного синдрома:**

- ▣ **Олигоартрит (1 – 4 сустава)**
- ▣ **Полиартрит (более 4 суставов)**
- ▣ **Генерализованный (поражение всех суставов)**

Ревматоидное поражение суставов

- ▣ Имеет неуклонно прогрессирующее течение
- ▣ Сопровождается развитием стойких деформаций и контрактур
- ▣ Характеризуется выраженной атрофией мышц, расположенных проксимальнее пораженного сустава
- ▣ Сопровождается ускоренным ростом эпифизов костей пораженных суставов

Ревматоидное поражение суставов



Экстраартикулярные проявления

- ▣ **Лихорадка** – при полиартикулярном суставном варианте ЮРА чаще субфебрильная, при системном варианте с полиартритом – субфебрильная и фебрильная, при системном варианте с олигоартритом – фебрильная, гектическая.
- ▣ Развивается чаще в утренние часы. При системном варианте с олигоартритом может быть и в дневные и вечерние часы.

Лихорадка

- ▣ Может сопровождаться ознобом, усилением артралгий, появлением сыпи, нарастанием интоксикации
- ▣ Падение температуры нередко сопровождается проливным потом.
- ▣ Лихорадочный период при системном варианте с олигоартритом может продолжаться недели и месяцы, а иногда годы. Нередко предшествует развитию суставного синдрома

Сыпь

- ▣ Отмечается при системных вариантах ЮРА
- ▣ Пятнистая, пятнисто-папулезная, линейная, в ряде случаев – петехиальная
- ▣ Не сопровождается зудом
- ▣ Локализуется в области суставов, на лице, груди, животе, спине, ягодицах, конечностях
- ▣ Усиливается на высоте лихорадки

Сыпь



Рис. 45. Сыпь при системном варианте ювенильного ревматоидного артрита:

а-в — пятнисто-папулезная; *г* — пятнистая; *д* — кольцевидная; *е* — пятнистая с фестончатыми краями; *ж* — линейная.

Поражение сердца

- ▣ Наблюдается при системных вариантах ЮРА по типу миоперикардита и/или перикардита
- ▣ Имеет тенденцию к рецидивированию
- ▣ При выраженном экссудативном перикардите имеется угроза тампонады сердца
- ▣ Может сопровождаться легочно-сердечной недостаточностью

Клинические проявления поражения сердца

- ▣ Боли за грудиной
- ▣ Боли в области сердца
- ▣ Иногда изолированный болевой синдром в эпигастральной области
- ▣ Одышка смешанного типа
- ▣ Вынужденное положение в постели (легче — сидя)
- ▣ Жалобы на нехватку воздуха

При пневмоните или застойных явлениях в малом круге кровообращения:

- ▣ Влажный, непродуктивный кашель
- ▣ Цианоз носогубного треугольника, губ, концевых фаланг пальцев рук
- ▣ Пастозность голеней и стоп
- ▣ Раздувание крыльев носа и участие вспомогательной мускулатуры
- ▣ Расширение границ относительной тупости влево

Продолжение

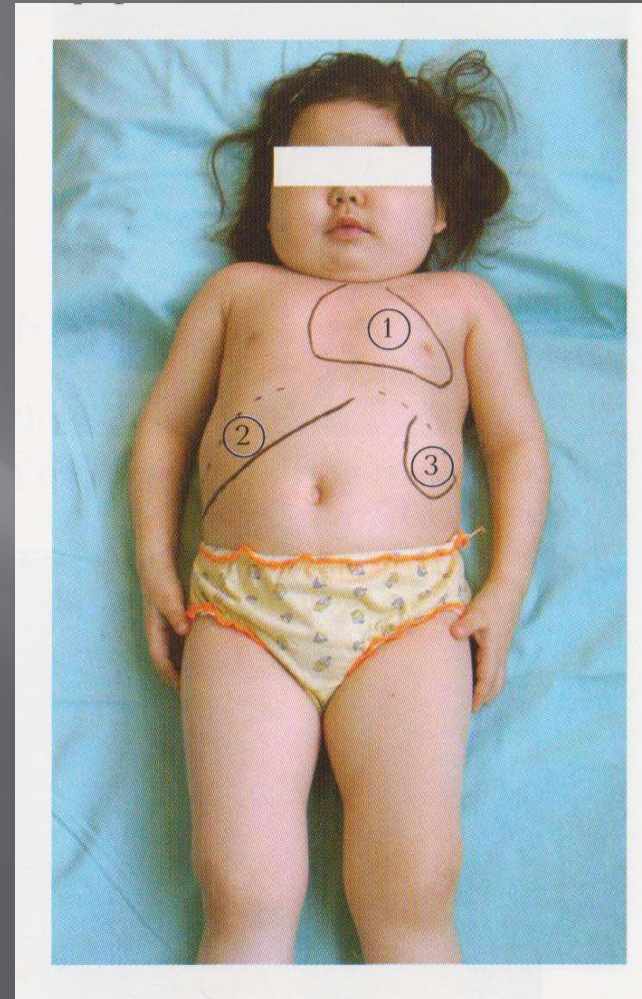
- ▣ Глухость сердечных тонов
- ▣ Систолический шум практически над всеми клапанами
- ▣ Шум трения перикарда
- ▣ Тахикардия (до 200 в минуту)
- ▣ Тахипноэ (40 – 50 в минуту)
- ▣ Множество мелкопузырчатых влажных хрипов в базальных отделах легких
- ▣ При недостаточности по большому кругу кровообращения гепатомегалия

Лимфоаденопатия

- ▣ Увеличение лимфоузлов всех групп
- ▣ Наиболее выражена при системных формах заболеваний (увеличение до 4 – 6 см в диаметре) и при полиартикулярном варианте
- ▣ Лимфоузлы подвижные, безболезненные, не спаяны между собой и подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции

Гепатоспленомегалия

- ▣ Развивается преимущественно при системных вариантах ЮРА
- ▣ Часто сочетается с лимфаденопатией
- ▣ Может свидетельствовать о развитии вторичного амилоидоза



Поражение глаз

- ▣ Типично для девочек младшего возраста с моно- или олигоартритом
- ▣ При остром увеите: инъекции склер и конъюнктив, светобоязнь, слезотечение, боли в глазном яблоке
- ▣ Поражаются радужная оболочка и ресничное тело, формируется иридоциклит: выпадение белка в передней камере глаза, помутнение роговицы с отложением преципитатов

При хроническом течении

- ▣ Развивается дистрофия роговицы
- ▣ Ангиогенез радужки, формирование спаек, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет
- ▣ Развивается помутнение хрусталика – катаракта
- ▣ В конечном итоге снижение остроты зрения вплоть до слепоты, возможна глаукома

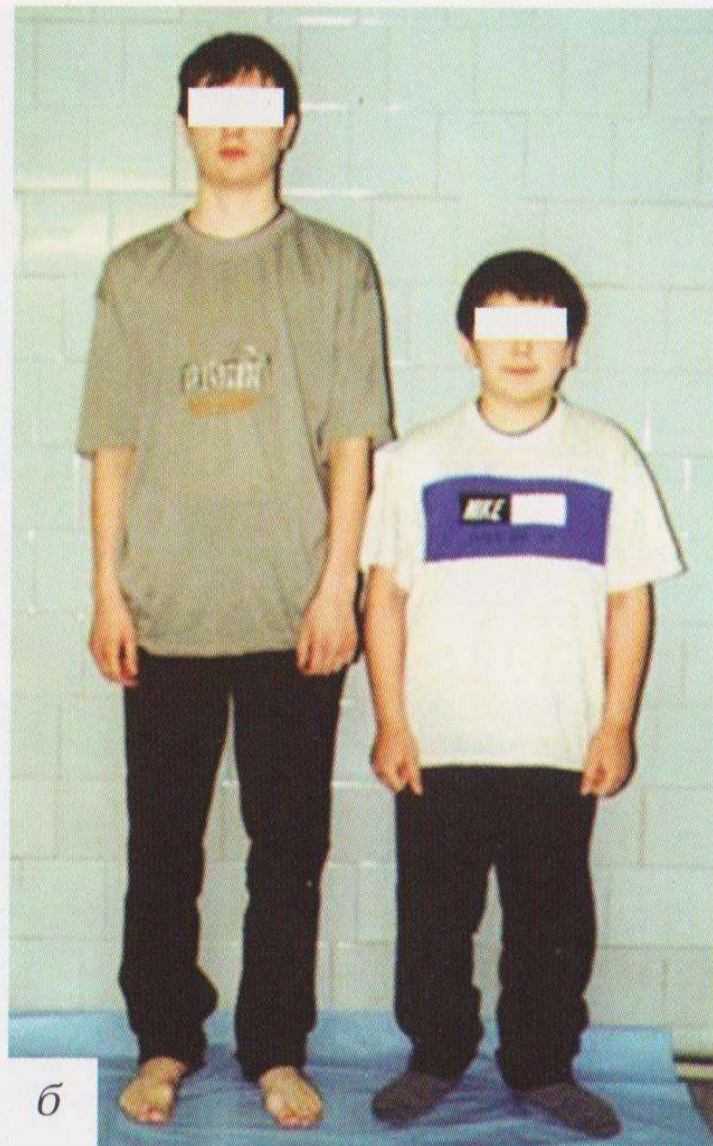
УВЕИТ



Факторы риска задержки роста

- ▣ Начало заболевания в раннем возрасте
- ▣ Системные варианты ЮРА
- ▣ Полиартикулярный суставной синдром
- ▣ Высокая активность заболевания
- ▣ Лечение глюкокортикостероидами
- ▣ Развитие остеопороза

Нанизм



Лабораторные и инструментальные методы обследования

- ▣ **Общий анализ крови**
- ▣ **Биохимический анализ крови (общий белок и фракции, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, калий, натрий, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза СРБ)**
- ▣ **Иммунограмма**
- ▣ **ИФА на ревматоидный и антинуклеарный факторы, антитела к ДНК, комплименту**

Продолжение

- ▣ ЭКГ
- ▣ УЗИ брюшной полости, сердца, почек
- ▣ Рентген органов грудной клетки, пораженных суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений
- ▣ Исследование на антитела к стрептококкам, бактериям кишечной группы, хламидиям, вирусам
- ▣ ФГДС
- ▣ Реакция Манту

Лечение

- ▣ **Основные цели лечения:**
- ▣ **Подавление воспалительной и иммунопатологической активности процесса**
- ▣ **Купирование системных проявлений и суставного синдрома**
- ▣ **Сохранение функциональной способности суставов**
- ▣ **Предотвращение или замедление деструкции суставов**

Продолжение

- ▣ **Достижение ремиссии**
- ▣ **Повышение качества жизни
больного**
- ▣ **Минимизация побочных
эффектов терапии**

Немедикаментозное лечение

▣ Режим

В период обострения – ограничить двигательный режим. Полная иммобилизация противопоказана, т.к. способствует развитию контрактур и анкилозов, атрофии мышц. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Исключают психоэмоциональные перегрузки, пребывание на солнце

Диета

- ▣ **Ограничение углеводов и жиров. Белковая диета. Повышенное содержание кальция и витамина D**

Лечебная физкультура

- ▣ Ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановление мышечной массы
- ▣ Ортопедическая коррекция

Классификация антиревматических препаратов

- 1. Модифицирующие симптомы
антиревматические препараты
- 2. Модифицирующие болезнь
антиревматические препараты:
 - А) Нецитотоксические*
 - Б) Цитотоксические*
 - В) Биологические агенты*
- 3. Болезнь контролирующие
антиревматические препараты

Болезнь-контролирующий препарат должен:

- ▣ Снизить активность воспалительного синовита
- ▣ Предотвращать развитие костно-хрящевой деструкции
- ▣ Ни один из современных препаратов не отвечает этим требованиям!

Нестероидные противовоспалительные препараты

- ▣ Противовоспалительное действие
- ▣ Анальгезирующее действие
- ▣ Жаропонижающее действие

Наиболее широко в детской практике используются:

- ▣ Диклофенак натрия (2 – 4 мг/кг в 2, 3 приема)
- ▣ Напроксен (10 – 20 мг/кг в 1, 2 приема)
- ▣ Ибупрофен (20 – 40 мг/кг в 2, 3 приема)
- ▣ Нимесулид (3 – 5 мг/кг в 3 приема)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



Филипп ХЕНЧ
(Philip S. HENCH)
1896 - 1965

Глюкокортикоиды
первый случай лечения (1948)
Нобелевская премия (1950)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ : ИЛЛЮЗИИ

- ❖ **БЫСТРЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**
(ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ИММУНОПОДАВЛЯЮЩИЙ)
- ❖ **ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**
- ❖ **НИЗКАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**
- ❖ **КОНТРОЛЬ НАД ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ**



Глюкокортикоиды: реальность



Отрицательные моменты:

- ▣ Глюкокортикоиды не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации
- ▣ Побочные эффекты

Правила применения

- ▣ У детей лучше не применять
- ▣ Суточная доза по возможности до 15 мг
- ▣ Прием преднизолона в 6 часов – половина суточной дозы, в 10 и 12 часов по четверти суточной дозы
- ▣ Срок применения максимальной дозы не более 1 месяца, затем снижение до поддерживающей дозы с последующей отменой препарата

Локальная терапия глюкокортикоидами (ДИПРОСПАН)

- ▣ Внутрисуставное введение глюкокортикоидов показано при признаках активного воспаления и экссудации
- ▣ Применять не чаще 1 раза в месяц

Иммуносупрессивная терапия

- ▣ Метотрексат 1 раз в неделю внутрь или парентерально. Начальная доза 10 – 12 мг/м² в нед. Эффект оценивают через 4 – 8 недель. Вводят с фолиевой кислотой (в промежутках между введениями метотрексата)
- ▣ Сульфасалазин 30 – 40 мг/кг в два приема. Клинический эффект через 4 – 8 недель

Классификация биологических препаратов

- ▣ Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
:
- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Адалимумаб (Хумира)
- Этанерцепт (Энбрел)
- Цертолизумаб пэгол (Симзия)

Классификация биологических препаратов

- ▣ Анти В-клеточные препараты:
 - Ритуксимаб (Мабтера)
- ▣ Ингибиторы рецептора интерлейкина-6:
 - Тоцилизумаб (Актемра)
- ▣ Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов:
 - Абатоцепт (Оренсия)

Биологическая терапия

- ▣ **Инфликсимаб (Ремикейд)** – химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли, которое на 75% состоит из человеческого белка и на 25% - из мышинного.
- ▣ Быстро связывает и образует устойчивое соединение с фактором некроза опухоли.

Ремикейд -

- ▣ Подавляет функциональную активность и патогенные эффекты фактора некроза опухоли.
- ▣ Стандартный режим введения: нулевая, вторая, четвертая неделя и далее каждые 8 недель. На введение от 3 до 10 мг/кг.

Ремикейд

- ▣ Лечение ремикейдом при ревматоидном артрите следует проводить одновременно с метотрексатом
- ▣ Ремикейд противопоказан к применению у детей с ЮРА до 18 лет, при болезни Крона до 6 лет

Адалимумаб (Хумира)

- ▣ Моноклональное антитело к фактору некроза опухоли, состоящее из белка полностью идентичного человеческому
- ▣ Введение подкожное 1 раз в две недели

Адалимумаб (Хумира)

- ▣ В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 13 лет
- ▣ В США с 4 – летнего возраста
- ▣ В странах ЕС с 6 – летнего возраста

Этанерцепт (Энбрел)

- ▣ Представляет собой растворимый рецептор к фактору некроза опухоли, полностью состоит из человеческого белка
- ▣ Вводится 2 раза в неделю с интервалом 3 – 4 дня подкожно

Этанерцепт (Энбрел)

- ▣ В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 4 лет
- ▣ В США с 2-летнего возраста

Цертолизумаб пэгол (Симзия)

- ▣ Моноклональное антитело к фактору некроза опухоли. Является не цельной молекулой гуманизированного антитела к ФНО, а её Fab-фрагментом, соединенным с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Роль ПЭГ заключается в замедлении выведения Симзии из организма.
- ▣ Не применяется до 18 лет

Тоцилизумаб (актемра)

- ▣ Гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6;
- ▣ Блокируя эффекты ИЛ-6 обладает выраженным противовоспалительным действием

Тоцилизумаб (актемра)

- ▣ В настоящее время в России **НЕ** одобрена к применению у детей
- ▣ В США с 2-летнего возраста
- ▣ В странах ЕС с 6 – летнего возраста

Ритуксимаб (Мабтера)

- Химерное моноклональное антитело, направленное против антигена CD 20 на поверхности В-лимфоцитов. которые играют важную роль в развитии иммунных реакций, в том числе направленных против тканей собственного организма человека
- Курс 2 инфузии с интервалом 2 недели. Повторный курс через 6 – 12 месяцев

Абатацепт (Оренсия)-

- ▣ рекомбинантный белок, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих;
- ▣ Специфически связывается с CD80 и CD 86;
- ▣ Подавляет стимуляцию Т-лимфоцитов;

Оренсия

- ▣ Способ применения: через 2, 4 недели после первого введения, а затем каждые 4 недели;
- ▣ Внутривенно капельно в течение 30 минут;
- ▣ Доза 10 мг/кг, но не более 1000 мг

Абатацепт (Оренсия)-

- ▣ В настоящее время в России одобрены к применению у детей с 6 лет

В настоящее время в России одобрены к применению у детей:

- ❑ Адалimumаб (Хумира) с 13 лет
- ❑ Этанерцепт (Энбрел) с 4 лет
- ❑ Абатоцепт (Оренсия) с 6 лет

Благодарю за внимание!

