

УДК: 616.72-002.77-053.2/6

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.В. Сукало*, заведующий 1-ой кафедрой детских болезней,
профессор, д.м.н.;

Н.Л. Макаревич**, ассистент кафедры педиатрии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

УО «Гомельский государственный медицинский университет»**

В статье представлены клиника, течение и основные принципы лечения таких тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита, как аллергосептический вариант, вариант Стилла и псевдосепсис Вислера-Фанкони. Описан дифференцированный подход к лечению этих заболеваний в зависимости от степени агрессивности патологического процесса.

Ключевые слова: системный ювенильный ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, цитостатики, дети.

The article presents clinical signs, course and management of such severe forms of juvenile rheumatoid arthritis as allergoseptic form, Still's disease and Wisler-Fankoni's pseudosepsis. It contains the description of the differential approach to the treatment of these illnesses according to the degree of pathological activity.

Key words: systemic juvenile rheumatoid arthritis, glucocorticoids, cytostatic drugs, children.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) - системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного артрита. Оно развивается в возрасте до 16 лет и имеет, как правило, неблагоприятный прогноз. ЮРА одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость, по данным различных авторов, составляет от 9 до 16 на 100 тыс. детского населения [1].

Согласно различным классификациям, ЮРА протекает в трех вариантах - олигоартикулярном, полиартикулярном и системном. Каждый вариант течения имеет свои особенности и исходы [9].

Несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и лечения ЮРА, этиология и патогенез этого заболевания во многом остаются неясными. Накоплены данные, свидетельствующие о роли наследственности и факторов окружающей среды в развитии ЮРА. Тип наследования определен как мультифакториальный. Он предполагает участие и взаимодействие нескольких генов в развитии предрасположенности к этому заболеванию. В качестве основного (триггерного) фактора, вероятно, выступают инфекции вирусного или бактериально-вирусного характера [5].

В мировой литературе имеется большое количество сведений об ассоциации генов гистосовместимости с ЮРА в целом и отдельными формами и вариантами заболевания. Выявлены иммуногенетические маркеры риска развития ЮРА и протективные гены гистосовместимости, встречающи-

ся у больных ЮРА достоверно выше, чем в популяции [12]. Иммуногенетические исследования подтвердили фундаментальные различия между ЮРА и ревматоидным артритом взрослых. Наиболее часто в качестве маркеров риска развития ЮРА называют A2, B27, реже B35, DR5, DR8. По данным литературы, протективным (защитным) эффектом обладает DR2 [9, 10].

В патогенезе системных форм ЮРА основная роль принадлежит иммунопатологическим механизмам, обуславливающим воспалительное и/или дегенеративное поражение соединительной ткани и деструктивно-пролиферативное поражение стенок сосудов различного калибра, что определяет развитие органной патологии. Механизмы развития воспаления и тканевой деструкции опосредуются аутоантигенами, иммунными комплексами, гиперактивацией макрофагов, нарушением цитокинного контроля [5].

Заболевание может начинаться в любом возрасте. Первый пик дебюта приходится на возраст от 1 до 3 лет, а следующий на 8-10 лет, чаще поражает девочек. Наиболее серьезным в прогностическом отношении является системный вариант ЮРА, который может дебютировать с синдромом Вислера-Фанкони, болезнью Стилла и аллергосептическим вариантом ЮРА с олигоартритом [6].

В зависимости от количества пораженных суставов и преобладания тех или иных системных проявлений выделяют:

а) олигоартрит с преобладанием экссудативных

изменений в суставах в сочетании с интермиттирующей лихорадкой, ревматоидной сыпью, лимфоаденопатией, полисерозитом, гиперлейкоцитозом, анемией (согласно отечественной классификации аллергосептический вариант ЮРА),

б) полиартрит или генерализованный артрит с преобладанием пролиферативных изменений в суставах, быстрым развитием деформации в суставах, контрактур и поражением шейного отдела позвоночника в сочетании с лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, анемией, умеренным лейкоцитозом, реке лихорадкой, сыпью и полисерозитом (согласно отечественной классификации вариант Стилла) [8].

У части больных до появления суставного синдрома в клинической картине преобладают лихорадка интермиттирующего характера, обычно с максимальными подъемами температуры в ранние утренние часы, ревматоидная сыпь, коррелирующая по яркости и распространенности с температурой тела, гиперестезии кожи, распространенная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозиты, миалгии, артралгии, гиперлейкоцитоз, анемии. Это состояние расценивается как ревматоидноподобное заболевание, которое в последующем может трансформироваться в ЮРА. Однако возможен один эпизод клинической манифестации этой формы без суставного синдрома, который имеет полное обратимое течение при адекватной терапии, и ребенок выздоравливает [3].

Наиболее тяжело у детей протекает аллергосептический вариант ЮРА и вариант Стилла. Инвалидность при этих формах заболевания определяется тяжелыми системными проявлениями, такими как кардит, серозит, васкулит, пневмонит, которые могут привести к летальному исходу. Большую роль играют также особенности суставного синдрома при аллергосептическом варианте. Развитие полиартрита и коксита в течение первых 6 месяцев болезни является предиктором наиболее неблагоприятного течения этого варианта заболевания и формирования ранней инвалидности. У больных с вариантом Стилла уже с самого начала суставной синдром носит генерализованный характер, в суставах преобладают пролиферативные реакции, быстро развивается амиотрофия, общая дистрофия, что в очень короткие сроки приводит к обездвиженности пациентов. Для обоих вариантов заболевания характерно развитие вторичного амилоидоза внутренних органов, который в дальнейшем определяет неблагоприятный исход [1].

Исследования последних лет показали, что, несмотря на успехи в изучении патогенеза и особенностей клинических проявлений ЮРА, наличие

широкого спектра противоречивых препаратов, частота инвалидизации пациентов, вызванная этим заболеванием, за последние 30 лет существенно не снизилась. Выявлено, что к 25 годам у 30% пациентов, заболевших ЮРА в раннем возрасте, сохраняется активность процесса. Половина из них становится инвалидами. Люди, страдающие ревматоидным артритом с детства, отстают в росте, у 54% из них выявляется остеопороз, у 50% больных к 25 годам выполнена реконструктивная операция на тазобедренных суставах, у 38% это сделано дважды [1, 7].

Учитывая, что этиологический фактор ЮРА неизвестен, единственно возможной при этом заболевании остается патогенетическая терапия. Главная цель лечения - подавление воспалительного и иммуноагрессивного звеньев патогенеза болезни, купирование механизмов опасных для жизни системных проявлений, предотвращение, благодаря этому, деструкции суставов, инвалидизации, ятрогенных осложнений, а также повышение качества жизни пациентов.

Лечебная тактика в значительной степени определяется различными вариантами ЮРА на основе учета динамики агрессивности заболевания, которые включают в себя следующие критерии [1]:

- начало в возрасте до 5 лет;
- системные варианты дебюта заболевания;
- дебют по типу серопозитивного ревматоидного артрита;
- дебют по типу 2-го типа олигоартикулярного варианта ЮРА;
- быстрое формирование симметричного генерализованного или полиартикулярного суставного синдрома;
- непрерывно рецидивирующее течение заболевания;
- значительное стойкое повышение СОЭ, концентрации СРБ, IgG в сыворотке крови;
- нарастание функциональной недостаточности пораженных суставов с ограничением способности пациентов к самообслуживанию в течение первых 6-8 месяцев после начала заболевания.

Установлено, что у пациентов с системными вариантами и серопозитивным полиартикулярным вариантом ЮРА, имеющих указанные маркеры, развитие деструктивных изменений в суставах к концу первого года болезни достигает 50%, к концу второго года - 95% .

В связи с этим лечение следует начинать в максимально ранние сроки, сразу после установления диагноза, что определяет его наибольшую эффективность (табл. 1).

К числу основных принципов определения стратегии патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ЮРА относятся:

1. Использование пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с опасными для жизни системными проявлениями в сочетании с внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозах 0,5-1г/кг на курс и антибиотиками широкого спектра действия (по показаниям) уже на ранних сроках болезни в качестве своеобразного моста к иммуносупрессивной терапии.

Пульс-терапия МП в низких дозах (5-15мг/кг) способствует ликвидации тяжелых системных проявлений у 85% пациентов [2, 4].

Внутрисуставное введение ГК пролонгированного действия - метилпреднизолона и дипроспана, - обладая не только выраженным местным, но и общим противовоспалительным эффектом, снижает активность как системных проявлений, так и суставного синдрома и пролонгирует эффект внутривенно введенного МП.

2. Дифференцированное введение ВВИГ оказывает заместительный и мягкий иммуносупрессивный эффект.

Достоинствами ВВИГ являются следующие: индукция развития клинико-лабораторной ремиссии у больных с аллергосепсисом Висслера-Фанкони; предотвращение трансформации аллергосепсиса в тяжелый системный ЮРА; снижение активности интестинальной инфекции; купирование опасных для жизни системных проявлений у пациентов с системными вариантами ЮРА; возможность не назначать и не повышать дозу ГК и на ранних сроках.

Место ВВИГ в лечении ЮРА: препарат выбора в сочетании с пульс-терапией МП, внутрисуставным введением ГК и антибиотиками широкого спектра действия при лечении аллергосепсиса; «терапевтический мост» от момента назначения иммунодепрессантов до появления их терапевтического эффекта при системных вариантах ЮРА;

применение в самом дебюте системных проявлений ЮРА.

3. Раннее начало иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии еще до появления признаков деструкции суставов и инвалидизации пациентов при выявлении маркеров неблагоприятного прогноза ЮРА в течение первых 6-12 месяцев заболевания.

4. Дифференцированное назначение иммунодепрессантов с учетом особенностей клинического течения ЮРА. В настоящее время наиболее часто используют метотрексат, сульфасалазин, Сандимун Неорал.

Достоинства метотрексата заключаются в следующем: возможность длительного лечения в стандартных дозах при отсутствии побочных эффектов; эффективность при олигоартикулярном и полиартикулярном вариантах ЮРА; приостановление развития костно-хрящевой деструкции; хорошее сочетание с другими супрессивными препаратами.

Основные недостатки метотрексата: отсутствие влияния на активность Т-лимфоцитов; недостаточный иммуноподавляющий эффект в низких дозах; риск развития побочных эффектов при повышении дозы выше 12 мг/м² в неделю; недостаточная эффективность при тяжелых системных вариантах ЮРА; отсутствие стимулирования репарации хряща и кости при асептическом некрозе головок бедренных костей; возможное развитие толерантности после первоначально хорошего эффекта.

Место метотрексата в лечении ЮРА: вариант Стилла средней тяжести; полиартикулярный серонегативный и серопозитивный ЮРА; олигоартикулярный вариант первого типа. В указанных ситуациях необходимо раннее назначение метотрексата в дозах 10-12 мг/м² в неделю.

Сандимун Неорал (Циклоспорин А - ЦиА) в отличие от метотрексата в любых дозах является селективным иммунодепрессантом. Достоинствами ЦиА являются: отсутствие влияния на функцию макрофагов и инфекционных осложнений; отсутствие цитопенических реакций: приостановление развития деструкции хрящевой и костной ткани; стимулирование репарации головок бедренных костей при их асептическом некрозе; эффективность при тяжелых вариантах ЮРА; возможность длительного лечения при отсутствии побочных эффектов; возможность терапии без НВПС; отмена преднизолона гормонозависимым больным.

Недостатками ЦиА являются: меньшая способность подавлять функцию макрофагов, чем Т-лимфоцитов; недостаточная эффективность при серопозитивном варианте ЮРА; слабое влияние на лабораторные показатели активности у большинства

больных с вариантом Стилла и у некоторых больных с аллергосептическим вариантом ЮРА.

Место Сандиммуна Неорала в лечении ЮРА: тяжелые формы ЮРА - вариант Стилла и аллергосептический вариант; коксит, угроза развития асептического некроза головок бедренных костей. Этот препарат приостанавливает развитие деструкции и стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани сустава.

5. Назначение ГК для орального приема, в дозах, не превышающих 0,5 мг/кг в сутки, при неэффективности терапии ВВИГ, иммунодепрессантами и ГК для внутривенного и внутрисуставного введения.

Использование ГК для орального приема в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с тяжелыми системными вариантами ЮРА нецелесообразно. Достоинствами ГК являются: влияние практически на все звенья патогенеза заболевания; универсальный, быстрый, мощный противовоспалительный эффект. Однако, несмотря на неоспоримые достоинства у препаратов этого ряда имеются следующие недостатки: развитие гормонозависимости и гормонорезистентности; развитие тяжелых, часто необратимых побочных эффектов.

Наряду с развитием тяжелых осложнений лечения, ГК для орального приема не замедляют прогрессирование ЮРА. Это обусловлено отсутствием у ГК необходимого иммуносупрессивного действия и контролирующего влияния на течение заболевания [1].

6. Сопутствующая терапия - для уменьшения вероятности развития побочных эффектов иммунодепрессанты должны применяться в сочетании не более чем с одним препаратом из группы НПВП (вольтарен, бруфен, диклофенак). При этом

дозу НПВП следует снизить в 1,5-2 раза, а при лечении циклоспорином А НПВП можно вообще отменить [8].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что ЮРА - это тяжелый прогрессирующий процесс, не всегда поддающийся противоревматической терапии. Однако, несмотря на тяжесть заболевания, коварность течения, есть шанс изменить прогноз этого инвалидизирующего хронического процесса с помощью ранней дифференциальной селективной патогенетической терапии.

Литература

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Принципы патогенетической терапии тяжелого ювенильного ревматоидного артрита/Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. Приложение 3. - Москва, 2003. - С. 52-57.
2. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Глюкокортикостероиды: иллюзии и реальность/Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. Приложение 3. - Москва, 2003. - С. 45-51.
3. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. - Мн.:Выш.шк., 2003. - 365с.
4. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Новые подходы к терапии ревматоидного артрита/Тер. Архив. - 1999. - № 12. - С.78-82.
5. Жолобова Е.С. Иммуногенетические особенности ювенильных хронических артритов/Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. Приложение 3. - Москва, 2003. - С. 25-29.
6. Кузьмина Н.Н. Ювенильные хронические артриты (терминологические и классификационные аспекты)/Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. Приложение 3. - Москва, 2003. - С. 21-24.
7. Кузьмина Н.Н. Ювенильные хронические артриты//Врач. - 2002. - № 9. - С.8-11.
8. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита//Международный журнал медицинской практики. - 2000. - №4. - С.9-11.
9. Cassidy J.T., Petti R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. - NY., 2002. - P.222.
10. Marray K.J., Morolodo M.B., Donnelly P. et.al.// Arthritis Rheum. - 1999. - Vol. 43. - P. 1843-1995.