



www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/intro

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Версия 2016

1. ЧТО ТАКОЕ ЮИА

1.1 Что это?

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является хроническим заболеванием, которое характеризуется стойким воспалением суставов. Типичными признаками воспаления суставов являются боль, припухлость и ограничение движений. «Идиопатический» означает, что мы не знаем причину заболевания, а «ювенильный» в данном случае означает, что начало симптомов обычно происходит до 16-летнего возраста.

1.2 Что означает «хроническое заболевание»?

О заболевании говорят, что оно хроническое, когда соответствующее лечение не во всех случаях приводит к излечению заболевания, но позволяет уменьшить симптомы и улучшить лабораторные показатели.

Также это означает, что после того, как диагноз установлен, невозможно предвидеть, как долго ребенок будет болеть.

1.3 Какова его частота?

ЮИА – относительно редкое заболевание, которое поражает приблизительно 1-2 детей из каждых 1 000.

1.4 Каковы причины заболевания?

Наша иммунная система защищает нас от инфекций, вызванных

различными микроорганизмами, такими как вирусы или бактерии. Она способна отличать, что является потенциально чужеродным и вредным и подлежит уничтожению, от того, что является частью нашего организма.

Предполагают, что хронический артрит является ненормальной реакцией нашей иммунной системы, которая частично теряет способность отличать «чужеродные» клетки от «своих» и поэтому атакует собственные части тела, что приводит к воспалению, в частности, суставной выстилки. По этой причине такие заболевания, как ЮИА, называют также «аутоиммунными» – это означает, что иммунная система реагирует против собственного организма.

Однако точная информация о механизмах, являющихся причиной ЮИА, так же, как и большинства хронических воспалительных заболеваний человека, отсутствует.

1.5 Это наследственное заболевание?

ЮИА – это не наследственное заболевание, поскольку оно не может передаваться непосредственно от родителей к их детям. Тем не менее, имеется ряд генетических факторов, по большей части еще не выявленных, которые формируют предрасположенность к болезни. В научном мире достигнуто единство мнений относительно того, что это заболевание является результатом сочетания генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды (включая возбудителей инфекций). Но даже в том случае, когда может иметь место генетическая предрасположенность, случаи, когда два ребенка в одной семье заболевают этой болезнью, очень редки.

1.6 На основании чего диагностируется это заболевание?

Диагноз ЮИА основывается на присутствии и персистенции артрита, при этом проводится тщательное исключение какого-либо другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов. Диагноз ЮИА ставят, если заболевание начинается в возрасте до 16 лет, симптомы длятся более 6 недель и все другие заболевания, вызывающие артрит, исключаются.

Этот 6-недельный период обусловлен необходимостью исключить другие формы преходящего артрита, которые могут быть результатом различных инфекций. Термин ЮИА включает все формы персистирующего артрита неизвестного происхождения, которые начинаются в детском возрасте.

ЮИА охватывает различные уже идентифицированные (см. ниже) формы артрита.

Следовательно, диагноз ЮИА основывается на наличии и персистенции артрита при тщательном исключении любого другого заболевания посредством изучения анамнеза болезни, результатов осмотра больного и лабораторных тестов.

1.7 Что происходит с суставами?

Синовиальная оболочка – это тонкая внутренняя оболочка суставной капсулы, которая при артрите становится гораздо толще и заполняется клетками воспалительного инфильтрата, а ее ткань воспаляется; при этом внутри сустава повышается выработка синовиальной жидкости. Это вызывает отек, боль и ограничение движений. Характерным проявлением воспаления сустава является его скованность, которая наблюдается после продолжительных периодов отдыха; это особенно заметно в утреннее время (утренняя скованность).

Часто ребенок старается уменьшить боль, придавая суставу полусогнутое положение; это положение называется «анталгическим». Этот термин подчеркивает, что оно направлено на уменьшение боли. В случае если это неправильное положение сохраняется в течение длительного времени (обычно более 1 месяца), это приводит к укорочению (контрактура) мышц и сухожилий и развитию нарушения сгибания (разгибания).

В случае ненадлежащего лечения воспаление сустава может привести к его повреждению. Это происходит под действием двух основных механизмов: вследствие сильного утолщения синовиальной оболочки (с формированием так называемого синовиального паннуса) и высвобождения различных веществ, которые провоцируют утрату суставом хрящевой и костной ткани. При рентгенологическом обследовании это имеет вид отверстий в кости. Это называется эрозией кости. Продолжительное пребывание в анталгическом положении вызывает мышечную

атрофию, натяжение или сокращение мышц и мягких тканей, что приводит к нарушению сгибания.

2. РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ЮИА

2.1 Существуют ли различные формы болезни?

Существует несколько форм ЮИА. Они различаются в основном количеством пораженных суставов (олигоартикулярный или полиартикулярный ЮИА), а также наличием дополнительных симптомов, таких как повышение температуры, сыпь и другие (см. следующие параграфы). Диагностика различных форм осуществляется путем наблюдения за симптомами в течение первых 6 месяцев болезни. Поэтому их также часто называют «формами начала болезни».

2.1.1 Системный ЮИА

«Системный» означает, что помимо суставов артрит может поражать различные внутренние органы организма. Системный ЮИА характеризуется наличием повышения температуры, сыпи и интенсивного воспаления разных органов тела. Эти явления могут появиться до развития артрита или на фоне артрита. Имеются длительные периоды интенсивного жара и сыпи, которая появляется в основном при максимальных подъемах температуры тела. Другие симптомы могут включать мышечные боли, увеличение печени, селезенки или лимфатических узлов и воспаление оболочки сердца (перикардит) либо легких (плеврит). Артрит, как правило, характеризующийся поражением 5 и более суставов, может возникнуть в начале болезни или появиться в дальнейшем. Этому заболеванию могут быть подвержены мальчики и девочки разного возраста, но особенно часто он встречается у детей раннего возраста и дошкольников. У половины пациентов имеются ограниченные периоды повышенной температуры и симптомов артрита; у таких пациентов, как правило, долгосрочный прогноз более благоприятный. У другой половины пациентов жар часто имеет тенденцию ослабевать, в то время как артрит нарастает и иногда с трудом поддается лечению. У меньшей части таких пациентов

повышенная температура держится наряду с симптомами артрита. Системный ЮИА составляет менее 10% от всех случаев ЮИА; он характерен для детского возраста и редко наблюдается у взрослых.

2.1.2 Полиартикулярный ЮИА

Полиартикулярный ЮИА в первые 6 месяцев болезни характеризуется поражением 5 и более суставов при отсутствии повышенной температуры. Определение уровня ревматоидного фактора (РФ) в крови позволяет различить два типа полиартикулярного ЮИА: РФ-негативный и РФ-позитивный.

РФ-позитивный полиартикулярный ЮИА: очень редко встречается у детей (менее 5% от всего числа больных ЮИА). Заболевание является эквивалентом РФ-позитивного ревматоидного артрита у взрослых (наиболее распространенный тип хронического артрита у взрослых). При этой форме артрит носит симметричный характер, первоначально поражаются в основном мелкие суставы рук и ног, с последующим вовлечением в процесс других суставов. Он встречается намного чаще у лиц женского пола, чем у мужского, и обычно начинается после достижения ребенком 10-летнего возраста. Это заболевание часто протекает в тяжелой форме.

РФ-негативный полиартикулярный ЮИА: на этот вариант приходится 15-20% всех случаев ЮИА. Болезнь может развиваться у детей любого возраста. Любой сустав может быть поражен, Как правило, воспаляются и крупные, и мелкие суставы. При обеих формах полиартикулярного ЮИА лечение необходимо начинать как можно раньше, сразу после подтверждения диагноза. Считается, что раннее и адекватное лечение дает лучшие результаты. Тем не менее, на ранних стадиях заболевания ответ на лечение предсказать трудно. Он может варьировать у разных детей.

2.1.3 Олигоартикулярный ЮИА (персистирующий или распространившийся)

Олигоартикулярный ЮИА является наиболее часто встречающимся подтипом ЮИА; на него приходится почти 50% всех случаев. Характерными признаками этой формы ЮИА является то, что в

первые 6 месяцев болезнь поражает менее 5 суставов, а системные проявления отсутствуют. Болезнь поражает крупные суставы (такие, как коленные и голеностопные). Артрит, как правило, асимметричный. Иногда поражается только один сустав (моноартикулярная форма). У некоторых пациентов число пораженных суставов увеличивается после первых 6 месяцев болезни до 5 и более; это называется «распространившийся олигоартрит». Если же число пораженных суставов на протяжении всего заболевания составляет менее 5, то этот тип определяется как персистирующий олигоартрит.

Олигоартрит обычно начинается в возрасте до 6 лет и наблюдается преимущественно у девочек. При своевременном и правильно подобранном лечении прогноз состояния суставов часто хороший, особенно если поражены единичные суставы. Если же в процесс вовлекаются новые суставы, и развивается полиартрит, прогноз часто варьирует в широких пределах.

У значительной части больных могут развиваться серьезные осложнения со стороны глаз, такие как воспаление переднего отдела глазного яблока (передний увеит), богатой сосудами оболочки, покрывающей глаз. В связи с тем, что передняя часть сосудистой оболочки глаза состоит из радужки и ресничного тела, это осложнение называется либо хроническим иридоциклитом, либо хроническим передним увеитом. При ЮИА эта патология развивается незаметно, не вызывая каких-либо явных симптомов (таких как боль или покраснение в глазном яблоке). В случае нераспознавания и отсутствия лечения передний увеит прогрессирует и может привести к очень серьезным повреждениям глаза. Поэтому крайне важным является раннее распознавание этого осложнения. Так как глаз не краснеет, и ребенок не жалуется на ухудшение зрения, родители или лечащие врачи могут не заметить передний увеит. Факторами риска развития увеита являются ранняя манифестация ЮИА и положительный результат теста на антинуклеарное антитело (АНА).

Для детей с высоким риском развития увеита крайне важно проходить регулярные осмотры у офтальмолога с помощью специального прибора, который называется «щелевая лампа». Частота проведения обследований у офтальмолога составляет, как правило, раз в 3 месяца в течение длительного периода.

2.1.4 Псориатический артрит

Псориатический артрит характеризуется наличием артрита, ассоциированного с псориазом. Псориаз – это воспалительное заболевание кожи с шелушащимися пятнами на кожном покрове, чаще всего локализующимися на наружных поверхностях локтей и коленей. Иногда псориаз поражает только ногти. Существует семейная форма псориаза. Поражение кожи может предшествовать артриту или появиться после того, как у ребенка развился артрит. Типичные признаки, указывающие на этот подтип ЮИА, включают утолщение пальца руки или ноги целиком (так называемый «сосискообразный» палец, или дактилит) и изменения ногтей (точковидные вдавления). Псориаз может также проявляться у родственников первой степени родства (родителей или родного брата/сестры). Может развиваться хронический передний увеит. В связи с этим рекомендуются регулярные осмотры офтальмолога.

Исход болезни варьирует, так как ответ на лечение со стороны кожи и суставов может отличаться. Если у ребенка поражено менее 5 суставов, то применяется такое же лечение, как при олигоартикулярном типе. Если же у ребенка поражено более 5 суставов, то его лечат, как при полиартикулярном варианте ЮИА. Различие может обуславливаться ответом на лечение, как со стороны артрита, так и со стороны псориаза.

2.1.5 Артрит, связанный с энтезитом

При этом варианте наиболее часто поражаются крупные суставы нижних конечностей, и развивается энтезит. «Энтезит» означает воспаление «энтезиса» – места прикрепления сухожилий к кости (пример энтезиса – пятка). Воспаление в этой области, как правило, сопровождается интенсивной болью. Чаще всего энтезит локализуется на стопах, задней поверхности пяток, в месте прикрепления ахиллова сухожилия. Иногда у таких пациентов развивается острый передний увеит. В отличие от других типов ЮИА, при этом варианте, как правило, наблюдается покраснение и слезоточивость глаз (слезотечение), а также повышенная чувствительность к свету. У большинства больных отмечается

положительный результат лабораторного теста, называемого HLA B27 – это тест на наследственную предрасположенность к заболеванию. Этим вариантом ЮИА чаще болеют мальчики в возрасте старше 6 лет. Течение артрита, ассоциированного с энтезит варьирует. У некоторых пациентов заболевание затихает со временем, в то время как у других распространяется на нижний отдел позвоночника и суставы таза, и крестцово-подвздошные сочленения, что приводит к, ограничению сгибания в позвоночнике. При наличии у ребенка боли в пояснице в утренние часы, которая сопровождается скованностью, с большой вероятностью можно предположить воспаление суставов позвоночника. Этот вариант ЮИА напоминает заболевание позвоночника, развивающееся у взрослых, которое называется анкилозирующий спондилоартрит. .

2.2 Что вызывает хронический иридоциклит? Имеется ли взаимосвязь между иридоциклит и артритом?

Воспаление глаза (иридоциклит) вызвано аномальной иммунной реакцией (аутоиммунной), направленной против глаза. Однако точные механизмы этой патологии неизвестны. Это осложнение наблюдается в основном у пациентов с ранней манифестацией ЮИА при наличии положительного результата теста на АНФ (антинуклеарный фактор).

Причины, по которым развивается поражение глаз при заболевании суставов, неизвестны. Однако важно помнить, что артрит и иридоциклит могут иметь независимое друг от друга течение, поэтому периодические осмотры с помощью щелевой лампы необходимы, даже если артрит находится в состоянии ремиссии, так как воспаление глаз может рецидивировать без симптомов и даже при улучшении со стороны артрита. Течение иридоциклита характеризуется периодическими обострениями, которые также протекают независимо от обострений артрита. Обычно иридоциклит развивается после манифестации артрита или может быть выявлен одновременно с ним. Намного реже он предшествует артриту. Обычно такие ситуации являются самыми неблагоприятными: поскольку заболевание протекает бессимптомно, поздняя диагностика может привести к нарушению зрения.

2.3 Отличается ли это заболевание у детей от заболевания у взрослых?

Большей частью – да. Полиартикулярным РФ-позитивным вариантом заболевания страдает приблизительно 70% взрослых с РА и лишь 5% детей с ЮИА. Олигоартикулярная форма с ранней манифестацией составляет около 50% случаев ЮИА и не наблюдается у взрослых. Системный артрит характерен для детей, а у взрослых он наблюдается редко.

3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1 Какие необходимы лабораторные анализы?

В момент постановки диагноза для более точного определения варианта ЮИА и для выявления пациентов с риском развития специфических осложнений, таких как хронический иридоциклит, проводят лабораторные исследования в сочетании с обследованием суставов и обследованием офтальмологом. Анализ на ревматоидный фактор (РФ) представляет собой лабораторный тест, выявляющий аутоантитело. Положительный результат анализа и наличие высоких концентраций РФ указывает на подтип ЮИА.

У пациентов с ранней манифестацией олигоартикулярного ЮИА тесты на антинуклеарные антитела (АНФ) преимущественно положительные. У таких больных высок риск развития хронического иридоциклита. В связи с этим им показано обследование у офтальмолога с использованием щелевой лампы (с периодичностью раз в три месяца).

HLA-B27 – это клеточный маркер, который выявляется у 80% пациентов с энтезит-ассоциированным артритом. Среди здоровых субъектов он выявляется только в 5-8% случаев.

Проводятся также и другие исследования. Определяются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и уровень С-реактивного белка (СРБ), которые определяют выраженность воспаления в целом. Однако диагноз, а также назначение лечения в гораздо большей степени основываются на клинических проявлениях, чем на лабораторных показателях.

В зависимости от применяемого лечения, пациенты могут нуждаться в периодических исследованиях (таких как клинический анализ крови, показатели функции печени, анализ мочи), позволяющих выявлять побочные реакции и определять степень возможной токсичности лекарственных средств, которая может быть бессимптомной. Воспаление в суставе оценивается в основном путем клинического осмотра, иногда с применением методов визуализации, таких как УЗИ. Периодическое рентгеновское обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют оценить состояние костной ткани и рост костей, что может явиться основанием для коррекции лечения.

3.2 Как мы можем это лечить?

Какой-либо специфической терапии для лечения ЮИА не существует. Целью лечения при всех вариантах артрита является купирование боли, утомляемости и скованности, предотвращение разрушения суставов и костей, минимизация деформаций и улучшение подвижности с сохранением роста и развития. За последние десять лет были достигнуты значительные успехи в лечении ЮИА с применением лекарственных средств, известных как биологические препараты. Однако у некоторых детей имеется «резистентность к лечению»; это означает, что, несмотря на лечение, активность болезни не снижается, и воспаление суставов не проходит. Существуют некоторые общие принципы планирования лечения, однако терапия должна быть индивидуальным для каждого ребенка. Очень важно участие родителей в принятии решений по лечению.

Лечение основывается, как правило, на применении препаратов, которые подавляют системное и/или суставное воспаление, и на реабилитационных процедурах, которые позволяют сохранить функцию суставов и способствуют предотвращению развития деформаций.

Лечение является комплексным и требует сотрудничества ряда специалистов (детского ревматолога, хирурга-ортопеда, физиотерапевта, офтальмолога).

В следующем разделе описаны современные стратегии лечения ЮИА. Более подробную информацию о конкретных препаратах

можно найти в разделе «Лекарственная терапия». Обратите внимание, что в каждой стране имеется свой перечень зарегистрированных лекарств, так что не все перечисленные здесь препараты доступны во всех странах.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно остаются основным средством лечения всех форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и других детских ревматических заболеваний. Это средства для симптоматического противовоспалительного и антипиретического (понижающего температуру) лечения; «симптоматическое» значит, что они не способны вызвать ремиссию заболевания, а лишь купируют симптомы, связанные с воспалением. Наиболее часто применяются напроксен и ибупрофен; аспирин, хотя и является эффективным и дешевым препаратом, в настоящее время используется гораздо реже, в основном из-за риска его токсичности (системные эффекты в случае высокой концентрации в крови, токсическое действие на печень, особенно при системном ЮИА). НПВП обычно хорошо переносятся: дискомфорт в области желудка, являющийся наиболее частым побочным эффектом у взрослых, у детей встречается редко. Иногда один НПВП может быть эффективен в том случае, когда другой недостаточно эффективен. Комбинирование различных НПВП не показано. Оптимальное воздействие на воспаление суставов отмечается через несколько недель после начала лечения.

Внутрисуставные инъекции

Внутрисуставные инъекции используются в случае, когда имеется один или несколько суставов с выраженным воспалением, которое значительно ограничивает нормальное движение сустава и/или сопровождается сильной болью в суставе. . В сустав вводят кортикостероид пролонгированного (длительного) действия. Предпочтение отдается триамцинолону гексацетониду – препарату, который действует длительное время (часто на протяжении многих месяцев). Его всасывание в системный кровоток является минимальным. Это – препарат выбора для лечения олигоартикулярной формы болезни и дополнительное средство при лечении других вариантов ЮИА. Этот препарат

можно использовать много раз для лечения одного и того же сустава. Внутрисуставная инъекция может выполняться под местной анестезией или под общим наркозом (обычно в младшем возрасте), в зависимости от возраста ребенка, типа сустава и количества суставов, в которые выполняются инъекции. Как правило, рекомендуется проводить не более 3-4 инъекций в год в один и тот же сустав.

Для быстрого ослабления боли и скованности суставные инъекции обычно сочетаются с другим лечением, если в этом есть необходимость или в период, пока другие лекарства не окажут эффект.

Препараты второй линии

Препараты второй линии показаны детям, у которых полиартрит прогрессирует, несмотря на адекватное лечение при помощи НПВП и инъекций кортикостероидов. Препараты второй линии в основном добавляются к предшествующему лечению НПВП, которое при этом обычно продолжается. Эффект большинства препаратов второй линии становится полностью очевидным только спустя несколько недель или месяцев лечения.

Метотрексат

Вне всяких сомнений, среди препаратов второй линии, применяемых для лечения детей с ЮИА, во всем мире предпочтение отдается метотрексату. В нескольких исследованиях была доказана его эффективность, а также изучен его профиль безопасности на протяжении нескольких лет применения. В медицинской литературе в настоящее время определена максимальная эффективная доза (15 мг на метр квадратный площади поверхности тела; она вводится либо перорально, либо парентеральным путем, обычно путем подкожных инъекций). Таким образом, метотрексат, применяемый раз в неделю, является препаратом первого выбора, особенно у детей с полиартикулярным ЮИА. Он эффективен у большинства пациентов. Препарат обладает противовоспалительной активностью, но у некоторых пациентов в результате действия неизвестных механизмов он также способен замедлять прогрессирование болезни и даже вызывать ремиссию. Как правило, он хорошо переносится. Наиболее распространенными

побочными явлениями считаются непереносимость со стороны желудка и повышение уровня печеночной трансаминазы в крови. Поскольку препарат обладает потенциальной токсичностью, во время лечения необходимо периодически контролировать лабораторные показатели.

В настоящее время метотрексат зарегистрирован для применения при ЮИА во многих странах по всему миру. Рекомендуется также комбинированная терапия метотрексатом с фолиевой или фолиновой кислотой – витамином, который снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны функции печени.

Лефлуномид

Лефлуномид – это альтернатива метотрексату, особенно для лечения детей, которые не переносят метотрексат. Лефлуномид применяют в таблетках. Этот вид терапии был изучен в исследованиях с участием больных ЮИА, и его эффективность была доказана. Однако это лечение является более дорогим, чем при применении метотрексата.

Салазопирин и циклоспорин

Другие небиологические препараты, такие как салазопирин, также показали свою эффективность при лечении ЮИА, но, как правило, их переносимость хуже, чем у метотрексата. Опыт применения сульфасалазина значительно более ограничен по сравнению с метотрексатом. До настоящего времени не было контролируемых исследований, в которых оценивалась бы эффективность других потенциально эффективных препаратов для лечения ЮИА, таких как циклоспорин. Салазопирин и циклоспорин в настоящее время используются реже, по крайней мере, в странах, где применение биологических препаратов более распространено. Циклоспорин является важным лекарственным средством, применяемым вместе с кортикостероидами для лечения синдрома активации макрофагов при системном ЮИА у детей. Это тяжелое и потенциально угрожающее жизни осложнение системного варианта ЮИА, которое является результатом общей массивной активации воспалительного процесса.

Кортикостероиды

Кортикостероиды являются наиболее эффективными из доступных

противовоспалительных препаратов, но их использование ограничено тем, что длительное их применение сопровождается рядом серьезных побочных явлений, в том числе остеопорозом и замедлением роста. Тем не менее, преимуществом кортикостероидов является то, что их можно применять для лечения системных симптомов, которые не поддаются другому лечению, при жизнеугрожающих системных осложнениях, а также как «переходное» лечение в острый период заболевания и в период ожидания появления эффекта от действия препаратов второй линии.

Местные кортикостероиды (глазные капли) используются при лечении иридоциклита. В наиболее тяжелых случаях может быть необходимо применение перибульбарных кортикостероидных инъекций (внутри глазного яблока) или введение системных кортикостероидов.

Биологические препараты

В течение последних нескольких лет открылись новые перспективы применения препаратов, известных как биологические препараты. Врачи используют этот термин для обозначения производимых с помощью биологической инженерии лекарственных средств, действие которых, в отличие от метотрексата или лефлуномида, направлено, в первую очередь, против специфических молекул (фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1, интерлейкина 6 или молекулы, стимулирующей Т-лимфоциты). Было показано, что биологические препараты являются мощными средствами для блокирования воспалительного процесса, характерного для ЮИА. В настоящее время имеется целый ряд биологических препаратов, и почти все они одобрены для применения при ЮИА (см. педиатрическое законодательство ниже).

Блокаторы ФНО

Блокаторы ФНО являются препаратами, которые селективно блокируют ФНО – важный медиатор воспалительного процесса. Они используются отдельно или в сочетании с метотрексатом и эффективны у большинства пациентов. Их эффект достигается достаточно быстро, и в настоящее время показано, что им присущ хороший уровень безопасности, по крайней мере в течение

нескольких лет лечения (см. раздел по безопасности ниже); однако для установления потенциальных долгосрочных побочных эффектов необходимо более длительное наблюдение. Блокаторы ФНО наиболее широко используются для лечения ЮИА.

Существует несколько видов блокаторов ФНО, которые в значительной степени различаются по способу и частоте введения. Например, этанерцепт вводят подкожно дважды или один раз в неделю, адалимумаб – подкожно раз в 2 недели, а инфликсимаб – один раз в месяц в виде внутривенной инфузии. Другие препараты этого класса все еще проходят клинические испытания (например, голимумаб и цертолизумаб пегол) для применения у детей.

Имеются также препараты, проходящие клинические испытания в исследованиях с участием взрослых пациентов, которые в будущем могут стать доступными для детей.

Как правило, терапия блокаторами ФНО используется для большинства видов ЮИА, за исключением персистирующего олигоартрита, при котором биологические препараты обычно не используются. Они имеют более ограниченные показания при системном ЮИА, который, как правило, лечат при помощи других биопрепаратов, например, блокаторов ИЛ-1 (анакинра и канакинумаб) или ИЛ-6 (тоцилизумаб). Блокаторы ФНО применяют по отдельности или в комбинации с метотрексатом. Как и остальные препараты второй линии, они должны применяться под строгим медицинским контролем.

Блокатор CTL4Ig (абатацепт)

Абатацепт имеет своеобразный механизм действия, направленный против некоторых белых кровяных клеток, называемых Т-лимфоцитами. В настоящее время он может быть использован для лечения детей с полиартритом, у которых лечение метотрексатом или другими биологическими агентами не дало эффекта.

Блокаторы интерлейкина 1 (анакинра и канакинумаб) и интерлейкина 6 (тоцилизумаб)

Эти препараты особенно хороши для лечения системного ЮИА. Обычно лечение системного ЮИА начинается с кортикостероидов. Несмотря на эффективность, лечение кортикостероидами сопровождается побочными эффектами, среди которых особенно выделяется воздействие на рост. Поэтому если кортикостероиды

не в состоянии снизить активность заболевания в течение короткого периода времени (обычно несколько месяцев), то врачи добавляют блокаторы интерлейкина-1 (анакинра или канакинумаб) или интерлейкина-6 (тоцилизумаб) для лечения как системных манифестаций (повышение температуры), так и артрита. У детей с системным ЮИА внесуставные проявления иногда проходят спонтанно, а артрит сохраняется; в этих случаях, метотрексат может применяться отдельно или в комбинации с блокаторами ФНО либо абатацептом. Тоцилизумаб может применяться при системном и полиартикулярном ЮИА. Этот препарат вначале был апробирован для лечения системного, а затем – полиартикулярного ЮИА, и было показано, что он может применяться у пациентов, у которых лечение метотрексатом или другими биологическими препаратами не дало эффекта.

Другие дополнительные способы лечения

Реабилитация

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения, а также, при наличии показаний, использование суставных шин для удержания суставов в удобной позе, чтобы предотвратить боль, скованность, мышечные контрактуры и деформации суставов. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

Ортопедическая хирургия

Основными показаниями для ортопедической хирургии является эндопротезирование сустава (в основном, применяется эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в случае его разрушения) и хирургическое высвобождение мягких тканей при стойких контрактурах.

3.3 Как насчет нетрадиционных методов лечения / дополнительной терапии?

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошенько о рисках и преимуществах применения такой терапии,

поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, нагрузки на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите разобраться в возможностях дополнительных и альтернативных методов лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом.

Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство врачей не будут против альтернативных методов лечения при условии, что вы будете следовать рекомендациям врача. Очень важно не прекращать прием лекарств, прописанных врачом. Когда лекарства, такие как кортикостероиды, необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

3.4 Когда необходимо начинать лечение?

В настоящее время существуют международные и национальные рекомендации, которые помогут врачам и семьям выбрать лечение.

Американской коллегией ревматологов (ACR, см. www.rheumatology.org) недавно выпущены Международные рекомендации, и еще одни рекомендации в настоящее время находятся на стадии подготовки Европейским обществом детских ревматологов (PRES, см. www.pres.org.uk).

В соответствии с этими рекомендациями, детей с менее тяжелыми заболеваниями (поражение единичных суставов), как правило, лечат преимущественно инъекционными формами НПВП и кортикостероидов.

При более тяжелых формах ЮИА (поражение нескольких суставов) применяют сначала метотрексат (или – в меньшей степени – лефлуномид), а если этого не достаточно, добавляют биологический препарат (главным образом, блокатор ФНО) отдельно или в комбинации с метотрексатом. У детей, которые резистентны или не переносят лечения ни метотрексатом, ни биологическими препаратами, может быть применен иной биологический препарат (другой блокатор ФНО или абатацепт).

3.5 Как обстоят дела с законодательством относительно применения для детей будущих перспективных методов лечения по утвержденным и неутвержденным показаниям?

15 лет назад все препараты, используемые для лечения ЮИА и многих других детских заболеваний, не были должным образом изучены для применения у детей. Это означает, что врачи назначали лекарства, основываясь на личном опыте или на исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов. В самом деле, в прошлом проведение клинических испытаний в педиатрической ревматологии было затруднено, в основном из-за отсутствия финансирования исследований с участием детей и недостаточной заинтересованности со стороны фармацевтических компаний ввиду того, что педиатрический рынок невелик и затраты на исследования не окупаются. Ситуация резко изменилась несколько лет назад. Это было связано с принятием в США Закона об улучшении фармакотерапии в педиатрии и специфического законодательства для разработки лекарств для детей (Педиатрический регламент) в Европейском Союзе (ЕС). Эти инициативы, по сути, вынуждают фармацевтические компании проводить исследования лекарств также и с участием детей. Инициативы США и ЕС, наряду с наличием 2 крупных сетей: Организации по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO – www.printo.it), которая объединяет более 50 стран по всему миру, и Совместной исследовательской группы по педиатрической ревматологии (PRCSG – www.prcsg.org), базирующейся в Северной Америке, – оказали очень положительное влияние на развитие педиатрической ревматологии, в частности, на разработку новых методов лечения для детей с ЮИА. Сотни семей, имеющих детей с ЮИА, проходивших лечение в центрах PRINTO или PRCSG по всему миру, приняли участие в этих клинических испытаниях, позволивших всем детям с ЮИА получать препараты, которые специально для них изучаются. Иногда проведение этих исследований требует применения плацебо (таблетки или инфузии без активного вещества), чтобы убедиться, что исследуемый препарат приносит больше пользы, чем вреда. Благодаря этому важному исследованию, на сегодняшний день зарегистрированы некоторые препараты, в частности для лечения

ЮИА. Это означает, что регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и несколько национальных органов, пересмотрели научную информацию, поступающую в результате клинических испытаний, и позволили фармацевтическим компаниям заявить на этикетке препарата, что он является эффективным и безопасным для детей.

Список лекарств, специально одобренных для лечения ЮИА, включает метотрексат, этанерцепт, адалимумаб, абатасепт, тоцилизумаб и канакинумаб.

В настоящее время исследуются некоторые другие препараты для детей, так что вашему ребенку его врач может предложить участвовать в таких исследованиях.

Есть другие препараты, которые формально не одобрены для применения при ЮИА, например, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, азатиоприн, циклоспорин, анакинра, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб. Эти препараты могут применяться даже без утвержденного показания (так называемое применение по незарегистрированным показаниям), и ваш врач может предложить их применение, особенно если нет других доступных видов лечения.

3.6 Каковы основные побочные эффекты лечения?

Препараты, используемые при лечении ЮИА, как правило, хорошо переносятся. Непереносимость со стороны желудка – самое частое побочное действие НПВП (которые именно поэтому необходимо приниматься с пищей) – у детей отмечается менее часто, чем у взрослых. НПВП могут вызывать повышение уровня некоторых ферментов печени в крови, но это редкое явление при приеме препаратов, за исключением аспирина.

Метотрексат также хорошо переносится. Нередки желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как тошнота и рвота. Для контроля потенциальной токсичности важно проверять уровень ферментов печени, делая обычные анализы крови. Наиболее частым лабораторным изменением является повышение активности ферментов печени, которое нормализуется при отмене или снижении дозы метотрексата. Применение фолиновой или

фолиевой кислоты позволяет снизить частоту гепатотоксичности. Реакции гиперчувствительности на метотрексат встречаются редко.

Салазопирин довольно хорошо переносится; наиболее частые побочные эффекты включают кожную сыпь, проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение уровня аминотрансфераз (токсическое действие на печень), лейкопению (снижение числа лейкоцитов), что приводит к риску инфекций. Поэтому, как и при применении метотрексата, необходимы обычные лабораторные обследования.

Длительное применение кортикостероидов в высоких дозах сопровождается рядом важных побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы кортикостероидов вызывают заметное повышение аппетита, что в свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей есть пищу, которая может удовлетворить их аппетит без увеличения потребления калорий.

Биологические препараты, как правило, хорошо переносятся, по крайней мере, в первые годы лечения. Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возможного возникновения инфекций или других нежелательных явлений. Тем не менее, важно понимать, что опыт применения лекарственных средств, используемых для лечения ЮИА, ограничен количественно (только несколько сотен детей приняли участие в клинических испытаниях) и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года). По этим причинам в настоящее время существует несколько реестров ЮИА для контроля за лечением детей биологическими препаратами на национальном (например, в Германии, Великобритании, США и др.) и международном уровне (например, Pharmachild, который является проектом, осуществляемым Организацией по проведению международных исследований в области педиатрической ревматологии (PRINTO) и Европейским обществом детских ревматологов (PRES)), целью которых является тщательный мониторинг детей с ЮИА и определение возможного возникновения явлений, связанных с безопасностью в долгосрочной перспективе (через несколько лет после применения лекарственных средств).

3.7 Как долго необходимо продолжать лечение?

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока имеется болезнь. Продолжительность заболевания непредсказуема; в большинстве случаев ЮИА после лечения в течение от нескольких до многих лет наступает спонтанная ремиссия. Течение ЮИА часто характеризуется периодическими ремиссиями и обострениями, которые требуют серьезных изменений в лечении. Вопрос о полной отмене терапии рассматривается только после того, как артрит не проявляет себя на протяжении длительного времени (6-12 месяцев или более). Однако четкая информация о возможности рецидива заболевания после прекращения применения лекарства отсутствует. Врачи обычно осуществляют наблюдение за состоянием детей, больных ЮИА, пока они не станут взрослыми, даже если артрит затихает.

3.8 Обследование глаз (исследование с помощью щелевой лампы): как часто его проводить и какова продолжительность?

У пациентов из группы риска (особенно в случае положительного результата теста на АНФ) обследование с применением щелевой лампы необходимо проводить как минимум раз в 3 месяца. В случае развития иридоциклита пациентов нужно обследовать чаще; частота осмотров зависит от степени тяжести поражения глаз, которая устанавливается во время обследования офтальмологом.

Риск развития иридоциклита со временем снижается; однако он может развиваться и спустя много лет после начала артрита. Следовательно, целесообразно проверять глаза в течение многих лет, даже если артрит находится в стадии ремиссии.

Острый увеит, который может развиваться у пациентов с артритом и энтезитами, протекает с клиническими проявлениями (покраснение глаз, боль в глазах и дискомфорт при воздействии света – светобоязнь). При наличии таких жалоб требуется срочная консультация офтальмолога. В отличие от иридоциклита, для ранней диагностики не требуются периодические осмотры при помощи щелевой лампы.

3.9 Каков долгосрочный прогноз артрита?

Прогноз артрита с годами значительно улучшился, но по-прежнему он зависит от тяжести и клинической формы ЮИА, а также от своевременности и адекватности лечения. Постоянно проводятся исследования с целью разработки новых лекарственных средств и биологических препаратов, а также, чтобы сделать лечение доступным для всех детей. Прогноз артрита значительно улучшился за последние десять лет. В целом, отмечается, что примерно у 40% детей в течение 8-10 лет от начала заболевания необходимости в применении лекарств не возникнет, и у них не будут проявляться симптомы заболевания (ремиссия). Наиболее высокая степень ремиссии наблюдаются при олигоартикулярном персистирующем и системном вариантах заболевания.

При системном ЮИА прогноз различный. Около половины пациентов имеют незначительные признаки артрита, и заболевание характеризуется, в основном, периодическими обострениями; окончательный прогноз зачастую хороший, и заболевание нередко переходит в форму спонтанной ремиссии. У другой половины заболевание характеризуется персистирующим артритом, тогда как системные симптомы имеют тенденцию с годами угасать; у этой группы пациентов может развиваться тяжелая деструкция суставов. У единичных пациентов этой второй группы системные симптомы сохраняются наряду с поражением суставов; эти пациенты имеют наихудший прогноз, у них может развиваться амилоидоз – серьезное осложнение, требующее назначения иммуносупрессивной терапии. Прогресс в области целевой биологической терапии с применением блокаторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и интерлейкина-1 (анакинра и канакинумаб), вероятно, значительно улучшит долгосрочный прогноз.

При РФ-позитивном полиартикулярном ЮИА наиболее часто отмечается прогрессирующее течение артрита, что может привести к тяжелому поражению суставов. Эта форма является детским аналогом РФ-позитивного ревматоидного артрита у взрослых.

РФ-негативный полиартикулярный ЮИА носит сложный характер в плане, как клинических проявлений, так и прогноза. Однако общий прогноз намного лучше, чем при РФ-позитивном полиартикулярном

ЮИА; деструкция суставов развивается примерно только у четверти пациентов.

Олигоартикулярный ЮИА часто имеет хороший прогноз по суставам, когда болезнь ограничивается поражением единичных суставов (так называемый персистирующий олигоартрит). У пациентов, у которых заболевание протекает с постепенным вовлечением нескольких суставов (распространившийся олигоартрит), прогноз, сходный с прогнозом для пациентов с полиартикулярным РФ-негативным ЮИА.

У многих пациентов с псориатическим ЮИА течение заболевания сходно с олигоартикулярным ЮИА, в то время как у других – с псориатическим артритом у взрослых.

При ЮИА, ассоциированном с энтезопатией, прогноз варьирует. У некоторых пациентов заболевание переходит в стадию ремиссии, а у других оно прогрессирует и могут поражаться крестцово-подвздошные суставы.

В настоящее время для больных на ранней стадии заболевания не имеется доступных достоверных клинических и лабораторных характеристик, и врачи не могут предсказать, у кого из пациентов будет наиболее неблагоприятный прогноз. Такие прогностические индикаторы могли бы представлять значительный клинический интерес, поскольку они позволили бы выделить тех пациентов, которым необходимо назначить более агрессивное лечение с самого начала заболевания. В стадии изучения находится еще ряд лабораторных маркеров, которые, как ожидается, смогут помочь определить время, когда следует прекращать лечение метотрексатом или биологическими препаратами.

3.10 А как насчет иридоциклита?

Иридоциклит, если его не лечить, может иметь очень серьезные последствия, включая такие проблемы, как помутнение хрусталиков глаз (катаракта) и слепота. Однако если лечение иридоциклита начато на ранних стадиях, эти симптомы обычно уменьшаются в ходе применения терапии, которая включает глазные капли, предназначенные для купирования воспаления и для расширения зрачков. Если симптомы не удастся купировать с помощью глазных капель, может быть назначено лечение биологическими препаратами. Однако ввиду нестабильности

реакции на лечение у разных детей, четкие данные, на основании которых можно было бы рекомендовать лучшее средство лечения тяжелого иридоциклита, пока отсутствуют. Следовательно, ранняя диагностика является определяющим фактором для прогноза. Катаракты могут быть также следствием длительного лечения кортикостероидами, особенно у пациентов с системным ЮИА.

4. ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ

4.1 Может ли диета повлиять на течение болезни?

Никаких доказательств того, что диета может влиять на болезнь, не существует. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Пациентам, принимающим кортикостероиды, нужно избегать переедания, так как эти препараты повышают аппетит. Кроме того, следует избегать пищи с высоким содержанием калорий и натрия во время лечения кортикостероидами, даже если их доза небольшая.

4.2 Может ли климат повлиять на течение болезни?

Доказательства того, что климат может повлиять на проявления болезни, отсутствуют. Тем не менее, в холодную погоду утренняя скованность может сохраняться дольше.

4.3 Что могут дать физическая нагрузка и лечебная физкультура?

Цель физической нагрузки и лечебной физкультуры – обеспечить ребенку возможность оптимально участвовать во всей повседневной деятельности и выполнять все необходимые социальные роли. Кроме того, физическая нагрузка и лечебная физкультура могут быть использованы для мотивации к активному, здоровому образу жизни. Необходимым условием для достижения этих целей являются здоровые суставы и мышцы. Физическая нагрузка и лечебная физкультура могут применяться для улучшения подвижности суставов, стабилизации суставов, повышения гибкости мышц, мышечной силы, координации и

выносливости (жизнеспособности). Эти аспекты здорового опорно-двигательного аппарата позволяют ребенку успешно и безопасно участвовать в школьных и внеклассных мероприятиях, таких как активный отдых и спортивные мероприятия. Лечение и программа домашних упражнений могут быть полезными для достижения требуемого уровня силы и выносливости.

4.4 Разрешены ли занятия спортом?

Игровые виды спорта – это важный аспект повседневной жизни здорового ребенка. Одной из главных задач лечения ЮИА является обеспечение детям возможности вести по возможности нормальный образ жизни и считать себя ничем не отличающимися от своих сверстников. Следовательно, общая рекомендация состоит в том, чтобы разрешать пациентам участвовать в спортивных мероприятиях, рассчитывая на то, что они прекратят это делать при болях в суставах, и в то же время учителям физкультуры стараться предотвращать спортивные травмы, в частности у подростков. Хотя механическое напряжение плохо сказывается на воспаленных суставах, как правило, принимается в расчет, что небольшое повреждение, которое может получить ребенок, – это гораздо меньшее зло, чем психологический ущерб, связанный с невозможностью из-за болезни заниматься спортом с друзьями. Этот выбор является частью более общего подхода, имеющего целью поощрить ребенка к самостоятельности и умению самому справляться с ограничениями, налагаемыми болезнью.

В остальном, лучше отдавать предпочтение тем видам спорта, в которых механический стресс для суставов отсутствует или минимален, например, таким как плавание или катание на велосипеде.

4.5 Может ли ребенок регулярно посещать школу?

Крайне важно, чтобы ребенок систематически посещал школу. Ограниченная подвижность может быть проблемой для посещения школы; она может вызвать трудности при ходьбе, быстрое утомление, боль или скованность. Поэтому важно в некоторых случаях предупредить школьный коллектив и сверстников об

ограничениях у ребенка, обеспечить средствами передвижения, эргономичной мебелью и инструментами для письма или печатания. Физическое воспитание и участие в спортивных мероприятиях рекомендуется с учетом ограничения в подвижности, обусловленного активностью болезни. Важно, чтобы школьный коллектив имел представление о ЮИА, а также был информирован о течении заболевания и о возможных непредсказуемых рецидивах. Может понадобиться план обучения на дому. Важно также объяснить учителям возможные потребности ребенка: правильная конструкция стола, регулярные движения в течение школьных занятий, чтобы избежать скованности в суставах, возможные трудности при письме. Пациенты должны, по мере сил, принимать участие в уроках физкультуры; в этом случае необходимо учитывать приведенные выше соображения в отношении спорта. Школа для детей столь же важна, как работа для взрослых: это место, где ребенок учится, как стать самостоятельной личностью, продуктивной и независимой. Родителям и учителям необходимо сделать все возможное, чтобы стимулировать больных детей участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке, чтобы они были успешными в учебе, способными общаться со сверстниками и взрослыми, с тем, чтобы быть принятыми и ценимыми друзьями.

4.6 Разрешены ли профилактические прививки?

Если пациент находится на лечении иммуносупрессорами (кортикостероиды, метотрексат, биологические препараты), прививки живыми ослабленными микроорганизмами (такие, как прививки от краснухи, кори, паротита, полиомиелита Сэбина и БЦЖ) необходимо отложить либо вовсе не проводить из-за потенциального риска распространения инфекции в результате сниженной иммунной защиты; в идеале, эти прививки должны быть сделаны до начала лечения кортикостероидами, метотрексатом или биологическими препаратами. Вакцины, которые живых микроорганизмов не содержат, а содержат только патогенные белки (антистолбнячная, анидифтерийная, от полиомиелита Солка, от гепатита В, от коклюша, пневмококка, менингококка) вводить можно, но существует риск недостаточной

эффективности вакцинации вследствие подавленного иммунитета, и в таком случае вакцина обеспечивает защитой в меньшей степени. Тем не менее, рекомендуется, чтобы график вакцинации соблюдался для маленьких детей, даже при сниженной защите.

4.7 Будет ли у ребенка нормальная взрослая жизнь?

Это основная цель лечения, и в большинстве случаев так и происходит. Терапия ЮИА, действительно, кардинально улучшилась, и с новыми лекарственными средствами в будущем станет еще лучшей. В настоящее время комбинированное использование фармакологического лечения и реабилитации дает возможность предотвратить разрушение суставов у большинства пациентов.

Также следует уделять пристальное внимание психологическому воздействию болезни на ребенка и его семью. Хронические заболевания, к числу которых относится ЮИА, тяжело отражаются на всей семье, и, конечно, чем серьезнее заболевание, тем труднее с ним бороться. Ребенку будет тяжело справляться со своей болезнью должным образом, если этого не делают родители. Велика привязанность родителей к своему ребенку, и чтобы упредить возможные проблемы ребенка, они его чрезмерно опекают.

Положительно направленное отношение родителей, которые поддерживают ребенка и поощряют его к тому, чтобы он был, насколько это возможно, максимально самостоятельным, несмотря на болезнь, будет чрезвычайно ценной помощью ребенку для преодоления трудностей, связанных с заболеванием, позволит справляться со всем наравне со своими сверстниками и развиваться в независимую, уравновешенную личность.

Команда детских ревматологов в случае необходимости должна предоставлять пациентам психосоциальную поддержку.

Группа поддержки семей и благотворительные организации также могут помогать семьям справляться с болезнью.