

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

РАННИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ – ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Г.Р. Мовсисян, Е.С. Федоров, С.В. Арсеньева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.А. Баранов*.

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Кафедра клинической лабораторной диагностики ЯГМА, Ярославль

Резюме

Цель. Изучить в проспективном исследовании клинико-лабораторную и ультразвуковую картину ювенильного артрита (ЮА) в дебюте, проследить его эволюцию в первые годы болезни, обосновать программу адекватного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 128 больных с ранним ЮА: девочек – 61%, мальчиков – 39%, в возрасте от 1,5 до 16 лет. Длительность заболевания – от 2х недель до 6 мес. Проводилась оценка общего состояния, суставного статуса, степени активности, функционального класса (по Штейнброкеру), системных и органических нарушений, показателей лабораторной активности, иммунологических параметров (АНФ, РФ). У 38 больных исследовались антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics Limited, UK”, у 60 детей – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (МСV) ИФМ с помощью коммерческих наборов “Orgentec” (Германия). Наблюдение осуществлялось каждые 3 мес, выполнение основных обследований через 6-12-24 мес. На всех этапах наблюдения уточнялась нозологическая принадлежность заболевания.

Результаты. Моно-олигоартикулярный вариант дебюта встретился у 68,6%, полиартикулярный – у 21,4%, системный – у 10% больных. Первыми в процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы (61% и 24%), затем лучезапястные (13%) и мелкие суставы кистей (17%). Утренняя скованность отсутствовала у 85% детей. АНФ выявлен у 37%, РФ – 13,2% пациентов. 10,5% больных были позитивны по АЦЦП, 28,3% по МСV. Имелись корреляции антител с полиартикулярным вариантом ЮА и РФ. Направляющие диагнозы: реактивный артрит (39%) и ЮРА (21%); при включении в исследование при дальнейшем наблюдении наиболее часто выставлялся диагноз ЮАХА (73%-80%). БПВП назначались 53% больных в ранние сроки (до 6 мес.). У 1/3 детей отмечались рецидивы заболевания, чаще у пациентов с полиартритом. У 71,4% через 12 мес наблюдения сохранялся ФК I.

Заключение. У большинства детей с ЮА на ранних стадиях болезни при адекватном лечении отмечается стабилизация патологического процесса или ремиссия. Однако при полиартикулярном варианте болезни возникала потребность усиления терапии (биологические агенты, замена БПВП). В прогнозировании тяжелых форм болезни и для нозологической верификации помощь может оказать определение АЦЦП и МСV. Требуют дальнейшего обсуждения вопросы диагностики, терминологии и ранней верификации диагноза.

Ключевые слова: ранний ювенильный артрит, диагностика, АЦЦП, МСV

Изучение артрита на ранних стадиях болезни в последние десятилетия привлекло внимание исследователей всего мира. Проводятся многоцентровые

работы, затрагивающие различные аспекты проблемы раннего артрита у взрослого контингента больных (клинические проявления, диагностика в дебюте заболевания, лабораторная и инструментальная характеристика, эволюция так называемого недифференцированного артрита, лечение, исходы) [1,2,3,4].

Проблема ранней диагностики и раннего начала лечения артритов у детей еще более актуальна, чем у взрослых. Однако, чтобы оценить эволюцию заболевания у ребенка, недостаточно проведения аналогий со взрослыми больными. Определенные этапы жизни ребенка (рост, формирование органов и систем, половое созревание), возраст в начале болезни, возрастные особенности костей и хрящей, локальные нарушения роста костей с формированием свойственных только для детского возраста деформаций; особенности лимфоидной ткани, иммунного ответа, функционирования половых гормонов в различные периоды жизни и другие факторы накладывают отпечаток на течение болезни, его исходы и прогноз. Есть и другие различия, касающиеся суставной патологии у детей, например, наличие форм болезни, практически не встречающихся у взрослых [ювенильный артрит (ЮА) с поражением глаз]. Следует отметить, что есть только два варианта ревматоидного артрита (РА), являющихся эквивалентом детских форм: серопозитивный полиартрит и системная форма (болезнь Стилла у взрослых) (R.G.Hull, 1988).

Диагностическое значение РФ в детском возрасте не столь велико, как у взрослых; АНФ встречается значительно чаще и зачастую служит предиктором формирования у ребенка с артритом глазной патологии.

Нозологический исход ЮА нередко трудно предсказуем и отдален по времени. Сходство симптоматики на ранних стадиях болезни у детей, отсутствие четких диагностических критериев разных форм ЮА заставляют искать какие-либо клинические признаки или лабораторные маркеры, позволяющие уже на ранних этапах становления болезни предположить, по какому пути пойдет ее дальнейшее развитие, и путем подбора адекватной и своевременной терапии способствовать лучшему исходу и прогнозу болезни. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения подобных исследований у детей.

Работы по изучению ЮА на ранних стадиях представлены в небольшом количестве: имеющиеся публикации, в основном, отражают ретроспективный анализ течения болезни у пациентов, взятых под наблюдение в первые годы от ее начала. По мнению различных авторов, сроки наблюдения в 1-5 лет от дебюта являются наиболее важными в становлении болезни и оказывают значительное влияние на ее прогноз [5,6]. Проспективных исследований, посвященных раннему артриту у детей, немного [7,8], сведений об эволюции ЮА на ранних этапах определено недостаточно, что послужило основанием для осуществления проспективного исследования «Проблема ранней диагностики и эволюции ювенильных артритов», которое проводится в рамках многоцентровой программы «РАДИКАЛ» у больных с ранним артритом.

Цель работы — изучить клинико-лабораторную и ультразвуковую картину ЮА в дебюте заболевания, проследить его эволюцию, обосновать программу адекватного лечения, способного у преобладающего большинства впервые заболевших детей вызвать длительную ремиссию, а, возможно, и их выздоровление.

Задачи первого этапа работы:

1. Изучить клинико-лабораторный симптомокомплекс ЮА на ранних сроках (до 6мес) и в последующие 2 года от дебюта.
2. Определить некоторые иммунологические показатели и оценить их роль в ранней диагностике ЮА.
3. Оценить значимость ультразвукового исследования суставов в период становления заболевания.
4. Провести анализ эффективности лечения на различных этапах наблюдения, его влияние на течение болезни.
5. Определить возможный нозологический исход ЮА уже на ранних сроках патологического процесса.

Критерии включения: возраст до 16 лет; наличие ювенильного артрита; давность заболевания не более 6 мес; возможность наблюдения за больным в течение 2х лет; согласие больного или его родителей участвовать в исследовании.

Критерии исключения: наличие достоверных признаков другого заболевания, которое может обуславливать симптоматику поражения суставов (гнойный артрит, посттравматический артрит, ортопедическая патология, заболевание суставов неревматической природы, системное заболевание соединительной ткани); нежелание ребенка или родителей участвовать в исследовании.

Материал и методы

Набор пациентов осуществлялся по обращаемости в детскую консультативную поликлинику ГУ Института ревматологии РАМН, а также при госпитализации в стационар в период с 2003 по 2006 гг. В исследование были включены 128 больных: 78 девочек (61%), 50 мальчиков (39%), преимущественно жителей Москвы и Московской области (91%). Возраст колебался от 1,5 до 16 лет (ср. 8,1±5,1 лет); примерно равным (около 40%) было соотношение младшей возрастной группы (до 6 лет) и детей старше 10 лет, 22,9% составили школьники начальных классов (6-10 лет). Длительность болезни варьировала от 2 нед до 6 мес (ср. 3,1±1,5 мес).

Артрит продолжительностью до 3х мес обозначался как ювенильный артрит (ЮА). Диагноз ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) как нозологическая форма заболевания, согласно ранее разработанным критериям, предусматривал наличие артрита длительностью более 3х мес в сочетании как минимум с 2 из 5 следующих признаков: 1.

симметричный полиартрит с поражением верхних и нижних конечностей; 2. вовлечение мелких суставов кистей с типичными деформациями («ревматоидная кисть»); 3. деструктивный артрит; 4. наличие ревматоидных узелков; 5. позитивность по РФ (в титре 1:40 и выше) [9].

Термин ювенильный хронический артрит (ЮХА) использовался при длительности артрита более 3х мес, но при неопределившейся его нозологической принадлежности, до окончательной верификации диагноза [9]. Вариант дебюта (олигоартикулярный, полиартикулярный, системный) определялся по количеству вовлеченных суставов и наличию системных признаков в течение первых 6 мес болезни. В дальнейшем наблюдении обозначался и вариант течения заболевания.

У всех пациентов проводилась оценка общего состояния, суставного статуса, функционального класса (по Штейнброкеру), системных и органных нарушений. Общепринятое в ревматологии лабораторное обследование осуществлялось в подразделениях ГУ Института ревматологии РАМН.

Показателями лабораторной активности являлись СОЭ, Нб, СРБ. Впервые в отечественной детской ревматологии определялась концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics Limited, UK” в лаборатории клинических исследований и международных связей ГУ Института ревматологии. Верхняя граница нормальной концентрации АЦЦП составляла 5,0 ЕД/мл.

Принципиально новым в работе являлось также определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV) в сыворотке крови ИФМ с помощью коммерческих наборов “Orgentec” (Германия) на кафедре клинической лабораторной диагностики факультета последипломного образования ЯГМА. Верхняя граница нормы MCV — 25 Ед/мл.

Для распознавания артрита у ребенка, особенно на ранних стадиях заболевания, большое значение имеет УЗИ суставов. Последнее выполнялось при поступлении, затем 1 раз в 6 мес, при необходимости чаще. При этом исследовались коленные, тазобедренные, голеностопные суставы независимо от наличия в них артрита. Проводилась оценка состояния периартикулярных тканей (капсула, сухожильно-связочный аппарат), интраартикулярных структур (количество и характер жидкости в полости сустава, толщина и структура синовиальной оболочки, контуры костей, суставные взаимоотношения). Рентгенологическое исследование пораженных суставов, а также дистальных отделов кистей, стоп независимо от наличия в них артрита, проводилось однократно в год.

Терапия определялась лечащим врачом согласно клиническим рекомендациям, а также стандартам,

разработанным в детском отделении Института: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) системно в расчетной дозе или локально в зависимости от активности болезни, базисные противовоспалительные препараты (БПВП): плаквенил, метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А и др.

Большинство детей прошли первичное стационарное обследование в клинике Института. В дальнейшем наблюдение осуществлялось каждые 3 мес амбулаторно или путем повторных госпитализаций с выполнением обязательных обследований через 6 — 12 — 24 мес. Причинами повторных госпитализаций (10 чел.) были обострения заболевания, а также необходимость проведения реабилитационных мероприятий, в частности, у маленьких детей со сформированными стойкими сгибательными контрактурами, преимущественно коленных суставов. Последние обуславливали значительное нарушение функциональной способности ребенка и требовали проведения этапных реддресаций в циркулярных гипсовых повязках, что занимало большое количество времени с учетом последующего реабилитационного лечения.

На протяжении наблюдения регистрировалось наличие стабилизации патологического процесса, ремиссии (отсутствие признаков активности заболевания на фоне лечения или без него в течение 6 и более мес) [10] или его рецидивов. Оценка результатов лечения включала состояние здоровья, функциональную способность, инвалидизацию, возможность обучения в школе или на дому.

Осуществлено динамическое наблюдение за пациентами исследуемой группы: спустя 6 мес от момента включения — 68 больных, 12 мес — 50 чел., 24 мес — 28 детей.

Результаты

Из 128 вошедших в исследование пациентов 5 были исключены ввиду верификации других диагнозов уже в дебюте заболевания. Так, на этапе первичного и дополнительного обследования были диагностированы: остеосаркома (1), патологическая медиапателлярная складка коленного сустава (1), посттравматический менискит (1), диспластический коксартроз (1), дискоидные мениски (1), что позволило считать артрит у данных пациентов вторичным симптомом.

Среди остальных 123 больных отмечались следующие варианты дебюта заболевания: моно-олигоартикулярный у большинства пациентов (68,6%), полиартикулярный — у 21,4% и всего лишь 10% больных имели системные проявления в начале болезни.

Анализ догоспитального этапа показал, что при появлении первых симптомов наши пациенты довольно рано обращались за медицинской помощью: 57,1% — уже на первой неделе, около 30% — в

течение месяца. Однако врачами первого контакта для большинства из них становились не ревматологи (8%), а поликлинические педиатры (46%) или хирурги (41%). Следует отметить, что хирургические и ортопедические манипуляции, такие как проведение пункций суставов без введения лекарственного препарата, а также иммобилизация конечности путем наложения гипсовой повязки, как правило, не приводили к положительным результатам, а порою значительно затрудняли дальнейшее лечение ребенка. До включения в исследование 2/3 детей находились на стационарном лечении преимущественно в лечебных учреждениях общего профиля, а не в условиях специализированного ревматологического отделения, что в некоторых случаях также обуславливало отсрочку в назначении адекватной терапии. Тем не менее большинс-

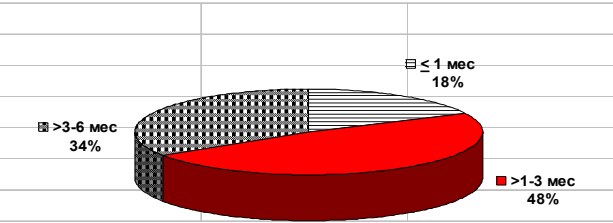
важный по своей диагностической сути признак, как наличие утренней скованности, отсутствовал у подавляющего большинства наших больных (85%). Если ребенок все же предъявлял жалобы на утренний дискомфорт в суставах, то это состояние длилось недолго и ограничивалось 30 мин. Лишь у 7% детей скованность в суставах по утрам являлась важным признаком болезни и длилась более часа, а иногда не исчезала даже к вечеру.

Повышение СОЭ фиксировалось у 43% больных, причем у трети из них она колебалась в пределах 20-40 мм/час, у 16% превышала 40 мм/час. У 10% больных выявлялась анемия менее 100 г/л. Уровень СРБ превышал норму у 28,3% пациентов и варьировал от 5,75 до 48,8мг/л.

Отсутствие каких-либо достоверных иммунологических маркеров, позволяющих определить нозологическую принадлежность артрита у детей, заставляет исследователей продолжать поиски в этом направлении. Известно, что, в отличие от взрослых больных, у детей с ЮА достаточно часто выявляется АНФ. В исследуемой группе АНФ определялся у 37% больных в титрах от 1/10 до 1/80, преимущественно крапчатого свечения. Как показывает наш опыт и данные литературы, обнаружение АНФ у девочек раннего возраста с олигоартритом в дебюте должно настораживать врача в плане возможного развития глазной патологии. Поэтому важность этого иммунологического показателя для детей с ЮА в настоящее время уже не вызывает сомнений. Известно, что РФ, имеющий большое диагностическое значение для верификации РА, особенно на ранних стадиях болезни, не имеет такой значимости у детей. Частота его выявления при ЮА невелика и составляет 15-20% [11]. В исследуемой нами группе РФ определялся у 13,2% детей, причем при сравнении с больными с большой давностью заболевания было отмечено снижение его частоты до 3,5%.

В последние годы важную роль в диагностическом плане играет новый иммунологический показатель – АЦЦП, который обнаруживается у 40-80% взрослых больных с РА. Уже не вызывает сомнений тот факт, что АЦЦП у пациентов, страдающих РА, имеют существенное диагностическое значение, по некоторым данным даже превышающее ценность РФ [12,13]. Отмечена его тесная ассоциация с ранней стадией болезни. У детей изучение частоты встречаемости этого маркера при ЮА проводится недавно. Сведения в литературе противоречивы. Частота обнаружения варьирует от 1,8-2,5% до 15% [14,15,16]. Нет данных о специфичности этого показателя для ЮА и его различных форм. Среди 38 детей, тестированных нами на АЦЦП, 10,5% оказались позитивны по этому показателю (рис. 2). Проведенное исследование свидетельствует, что АЦЦП у детей с ЮА выявляются чаще, чем у здоровых, однако значительно реже, чем у взрослых

Рисунок 1
ДАВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

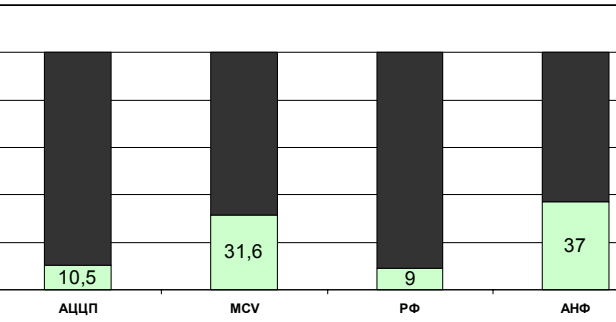


тво (66%) детей поступили в отделение на довольно ранних сроках (до 3х мес), что позволило оказать им своевременную и адекватную помощь (рис. 1). Как показывают наши наблюдения и данные литературы, раньше всех обращаются за помощью пациенты с системными признаками заболевания ввиду тяжести состояния и полиморфности проявлений болезни [5].

Анализ триггерных факторов, после которых появились симптомы болезни, продемонстрировал наличие различных инфекционных состояний у 43% детей, травм у 20% и, что крайне важно для детского контингента, вакцинации у 7%. Как известно, при проведении профилактических прививок не всегда принимается во внимание состояние и самочувствие ребенка, не учитываются перенесенные накануне ОРВИ или другие факторы, что может приводить у генетически предрасположенного ребенка к развитию аутоиммунной патологии. Более чем у трети детей артрит развился без каких – либо провоцирующих причин.

Как вело себя заболевание в дебюте? Более чем у половины пациентов симптомы артрита появлялись постепенно, с последовательным вовлечением в процесс новых суставов, среди которых по частоте выделялись коленные и голеностопные (61% и 24%), а затем – лучезапястные (13%) и мелкие суставы кистей (17%). Однако у части больных отмечалось острое развитие патологического процесса, как правило, при системной форме ЮА. Такой

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ РАННЕМ ЮА (%)



пациентов с РА (82,4%). Частота встречаемости этого показателя оказалась выше у больных с ранним ЮА, имеющих полиартрит, серопозитивный по РФ.

В литературе появились также данные о другом, не менее значимом лабораторном параметре, воз- можно, имеющем такое же диагностическое значение, как РФ и АЦЦП. Речь идет об антителах к модифицированному цитрулинированному виментину (МСВ) [17]. У детей частота определе- ния и диагностическая важность данного показате- ля пока не обсуждалась ни в России, ни в зарубеж- ных публикациях. Нами было проведено тести- рование на наличие МСВ 60 больных с ранним ЮА. Повышение его уровня выше 25 ед/мл отмечалось у 28,3% пациентов, причем у 5 из 17 из них оно было значительным и превышало 100 ед/мл. Были выявлены существенные корреляции между МСВ и АЦЦП, РФ, уровнем СРБ и полиартикулярным вариантом ЮА. Полученные данные могут свиде- тельствовать о значении АЦЦП и МСВ как инди- каторов серьезного по прогнозу полиартикуляр- ного варианта течения ЮА уже на ранних стадиях болезни, и формирования в дальнейшем ЮРА. Их возможная роль в патогенезе данного заболевания требует проведения дальнейших исследований.

Как уже указывалось, одним из диагностичес- ки значимых методов, позволяющих объективно оценивать состояние пери- и интраартикулярных структур, особенно при динамическом наблюдении за больными с ЮА, является артросонография. С помощью данного метода у 2 больных удалось верифицировать неревматическую природу арт- рита (посттравматический менисцит, дискоидные мениски) и исключить их из исследования.

Первично артросонография была проведена всем 128 больным (768 суставов), через 1 год – 51 больному (306 суставов), через 2 года – 28 паци- ентам (168 суставов). С учетом особенностей УЗ картины в разных группах исследуемых суставов анализ выявленных изменений проводился отде- льно. Из 256 обследованных коленных суставов клинические признаки артрита на момент включе- ния в работу присутствовали в 156. УЗ изменения в

этих случаях характеризовались периартикулярным отеком в 85,7 %, наличием жидкости в передних отделах в 89,2%, в 15% суставах определялся фиб- рин. Утолщение синовиальной оболочки диагно- стировалось у 51 (32,7%) ребенка. Было обращено внимание на избыточное количество жидкости в передних отделах 14 суставов (8,9%) без клиничес- ких признаков воспаления. У данной категории больных, особенностью которых следует считать присутствие синдрома диспластического развития, не определялось структурных изменений в синови- альной оболочке. В 7 % клинически интактных сус- тавов были выявлены начальные признаки сино- вита, характеризующиеся наличием небольшого количества жидкости в передних отделах сустава, утолщением синовиальной оболочки.

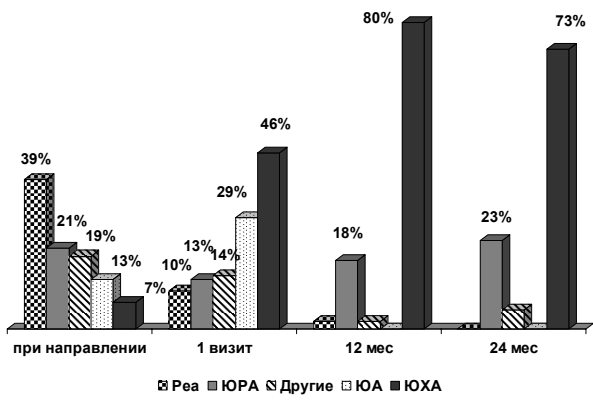
Динамическое наблюдение в первые 6 мес забо- левания показало, что в клинически пораженных суставах у большинства больных УЗ признаки прак- тически не отличались от исходных, однако через 12 мес нарастало число суставов, в которых опре- делялся пристеночный или свободный фибрин (с 15% до 24 %), и впервые выявлялось утолщение капсулы. При исследовании через 12 мес наряду с указанными УЗ изменениями у больных с реци- дивирующим суставным синдромом выявлялась неровность костных контуров.

Наличие признаков артрита в 45 тазобедренных суставах (17,6%) по данным УЗИ characterизо- валось периартикулярным отеком в 26,7%, избыточ- ное количество жидкости присутствовало в 84,4% суставов. В 4х (8,9 %) суставах не было выявлено признаков синовита, а нарушение функции было обусловлено их диспластическим строением.

В процессе динамического наблюдения за паци- ентами через 6 мес УЗ показатели практически не отличались от первоначальных. Однако уже через 12 мес, наряду с имевшимися ранее УЗ измене- ниями, появились первые признаки неровности и нечеткости контуров бедренной кости, которые, как известно, являются ранними маркерами фор- мирующегося асептического некроза сустава[18]. В большей степени это касалось пациентов с систем- ным вариантом ЮА и персистированием артрита в тазобедренных суставах. Особое внимание было обращено на группу пациентов с дебютом заболева- ния в возрасте до 5 лет. В отличие от более старших детей у данной категории отмечалось преобладание периартикулярного отека над выпотом в коленных суставах, незначительное утолщение синовиальной оболочки при наличии большого количества воспа- лительного экссудата, раннее появление фибрина.

Важным вопросом для педиатров – ревматоло- гов остается нозологическая верификация диагно- за, особенно на ранних этапах наблюдения, влия- ющего на выбор определенной тактики ведения больного. У исследуемых пациентов при первом обращении к врачу чаще всего диагностировался

Рисунок 3
НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗОВ



реактивный артрит, он же фигурировал у 39% больных как направляющий диагноз перед включением в исследование (рис. 3). Однако после первичного клинико-лабораторного обследования данный диагноз остался в силе лишь у 7 больных (5,7%), среди которых в дальнейшем у 5 сформировался ЮХА.

ЮРА как направляющий диагноз формулировался у 21% детей. Для верификации диагноза нами были применены ранние диагностические критерии ЮРА, которые на сегодняшний день наряду с «поздними» Восточно-Европейскими критериями, являются единственными для установления этого диагноза [19]. Следует подчеркнуть, что в середине XX века, когда создавались указанные критерии, преобладающим терминологическим обозначением хронических воспалительных заболеваний суставов являлся ЮРА, поэтому оценка ранних критериев показала, что 90% больным можно было диагностировать классический или определенный ЮРА (рис. 4), в то время как, согласно современным представлениям, врачами стационара диагноз ЮРА был подтвержден лишь у 13% (рис. 3).

Основной нозологической формой у пациентов, включенных в исследование, был ЮХА. Этот диагноз был выставлен почти половине больным. При давности артрита менее 3х мес, как было сказано выше, правомочным диагнозом являлся ЮА, который также фигурировал у трети детей. Дальнейшее наблюдение показало, что через 12 и 24 мес наиболее частым диагнозом оставался ЮХА (80-73%), реже ЮРА (18-23%), что подтверждает факт преобладания удельного веса ЮХА в структуре ЮА. У части пациентов при наблюдении диагноз был изменен: у 3 пациентов с ЮХА в течение года сформировался ЮРА; у 1 больного с ЮХА – ювенильный анкилозирующий спондилоартрит; у 1 с болезнью Рейтера и 1 с болезнью Стилла – ЮХА; девочка с ЮА после комплексного обследования и анализа клинических и анамнестических сведений была расценена как больная с острой ревматической лихорадкой (без вовлечения сердца). Следует подчеркнуть важность регулярного динамического

Рисунок 4
СООТВЕТСТВИЕ ВЫСТАВЛЕННОГО ДИАГНОЗА
ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ РАННЕГО ЮРА

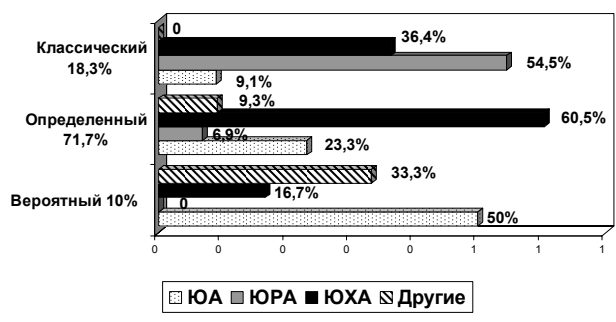
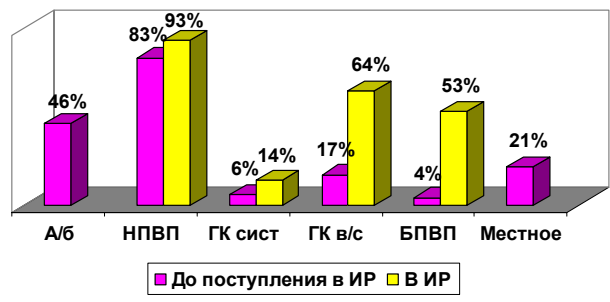


Рисунок 5
ЛЕЧЕНИЕ ДО И НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ
В ИССЛЕДОВАНИЕ



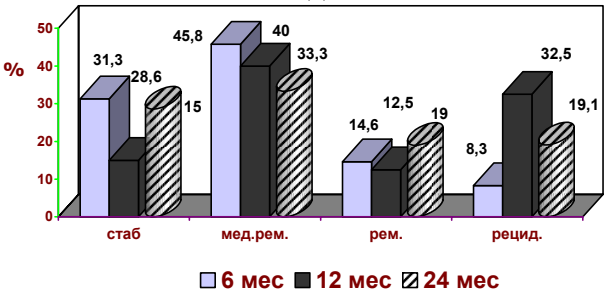
наблюдения за пациентами на примере ребенка, у которого симптоматика, расцененная как системный вариант ЮХА, в конечном итоге оказалась обусловленной нечасто встречающимся лейкоэнцефалитом, который явился причиной летального исхода через год от начала наблюдения.

Важной проблемой в рамках изучения ЮА являются вопросы лечения. Как представлено на рис 5, на догоспитальном этапе основными терапевтическими средствами были различные НПВП (83%) и антибактериальные препараты (46%). Последние в условиях ИР не являлись средствами выбора. Основной терапевтической стратегией было проведение наряду с НПВП внутрисуставных введений ГК (64% против 17%, проводимых амбулаторно), раннее назначение БПВП половине больных, что крайне редко проводится врачами по месту жительства, а также по показаниям применялись ГК внутрь в дозах 0,5-1мг/кг/сут (14%). Метотрексат как «золотой стандарт» в дозе 10 мг на м² в неделю чаще всего использовался в качестве первого базисного средства. Дальнейшее наблюдение показало, что значительная часть пациентов продолжали получать лечение в объеме, назначенном при включении в исследование.

Оценка состояния пациентов в различные сроки от дебюта продемонстрировала, что у большинства детей (преимущественно с олигоартикулярной формой ЮА) на фоне рано начатой адекватной и нередко агрессивной терапии через 6 и 12 мес удалось добиться стабилизации патологического

Рисунок 6

ОЦЕНКА ИСХОДОВ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ



процесса или медикаментозной ремиссии (77,1 – 68,6%), причем еще 1/3 больных в связи с полным купированием признаков заболевания вообще перестали получать какое-либо лечение, т.е. имели полную клинико-лабораторную ремиссию (рис 6). Однако в дальнейшем (1-2 года наблюдения) нарастало число больных с рецидивами артрита, причем более всего это было характерно для пациентов с полиартикулярной формой. При детальном анализе данной группы нами было выявлено, что 3/4 пациентов уже в ранние сроки болезни начали прием агрессивных средств, в частности, метотрексата, которые, однако, не смогли полностью контролировать патологический процесс.

Следует подчеркнуть, что функциональная способность детей за двухлетний период наблюдения соответствовала ФК1 у 71,4% и ФК2 у 28,6%. Удалось предупредить инвалидизацию (ФК 3-4) у всех детей исследуемой группы. У подавляющего большинства (85,7%) начало заболевания не изменило привычный жизненный уклад, то есть больные дети наряду со сверстниками посещали детские учреждения, справляясь с обычной школьной программой.

Таким образом, первые результаты проспективного изучения ЮА в дебюте и на ранних сроках заболевания показали, что большинство пациентов не сразу попадают к ревматологу, и время назначения адекватного лечения затягивается. Многие больные получают на догоспитальном этапе преимущественно антибактериальную терапию, которая не является средством первого ряда у таких больных, а назначение базисного лечения до настоящего времени – прерогатива только ревматологического отделения или центра.

Нами было показано, что рано начатая адекватная комплексная терапия приводит у большинства

детей к стабилизации патологического процесса или наступлению ремиссии уже в первые месяцы от начала заболевания и лечения, при этом лучший прогноз имеют больные с олигоартритом. При увеличении длительности болезни полиартикулярный вариант поражения вызывает большие трудности в курации, так как принятые в детской ревматологии базисные препараты не всегда купируют патологический процесс, который продолжает рецидивировать. Именно у этих пациентов возникает потребность в использовании (по показаниям) более активных препаратов, в частности, биологических агентов, а, возможно, и их комбинации уже на ранних этапах болезни, чтобы предупредить рецидивы и способствовать наступлению ремиссии или выздоровлению.

Существенную помощь в прогнозировании тяжелых форм течения ЮА у детей могут оказать новые иммунологические маркеры, такие как АЦЦП и МСV, значение которых в ранней диагностике ЮА устанавливается в различных исследованиях. УЗИ суставов на ранних этапах болезни оказывает существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики артритов, позволяет на доклинических стадиях выявить наличие артикулярного воспалительного процесса.

Изучение ЮА в дебюте заболевания, его течения при динамическом наблюдении, оценка промежуточных исходов болезни позволили предметно обсуждать вопросы диагностики, в том числе ранней, выработать подходы к терминологическим обозначениям ЮА у пациентов с различной давностью патологического процесса. Оценка ранних диагностических критериев ЮРА в современных условиях дает основание ставить вопрос о необходимости их модификации. Целесообразным представляется дальнейшая оценка иммунологических показателей, которые, возможно, откроют новые пути к нозологической диагностике заболевания уже на ранних стадиях.

В настоящее время педиатры – ревматологи все больше ориентируются на характер дебюта и течения болезни, выраженность функциональных нарушений, ответ на лечение, на факторы, которые уже на ранних сроках болезни помогут определиться с прогнозом у каждого конкретного пациента. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения раннего артрита у детей и необходимости продолжения исследований в рамках этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? РМЖ, 2002, 10,22,1009-1012.
2. Каратеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека,2006, 6[121], 2006,

92-97.
3. Шостак Н.А. Ранний ревматоидный артрит и место лефлуномида в его лечении. Фарматека,2005,7, [102],52-54.
4. Emery P. Early rheumatoid arthritis. Rheum. Dis.

- Clin. North Am., 2005, 31,4.
5. Bowyer S.L., Roettcher P.A., Higgins G.C. et al. Health status of patients with JRA at 1 and 5 years after diagnosis. J. Rheumatol., 2003, 30, 394-400
6. Пуринь В.И. Диагноз, лечение и прогноз хронических артритов у детей. Автореф. дисс. д.м.н, С-П., 1999.
7. Michels H., Hafner R., Morhart R. et al. Five year follow-up of a prospective cohort of juvenile chronic arthritis with recent onset. Clin. Rheumatol., 1987,6,1 2,87-92.
8. Selvaag A., Lien G., Sorskaar D. et al. Early disease course and predictors of disability in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3 year prospective study. J. Rheumatol., 2005, 32, 1122-1130.
9. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Никишина И.П. Ювенильный артрит – XXI век – как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные аспекты? Научно-практич. ревматол., 2006,4, 86-96.
10. Fantini F., Gerloni V., Gattinara M. et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. J. Rheumatol., 2003, 30(3), 579-584
11. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. 4th Edition., 2002, 218.
12. Чемерис Н.А., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Клинич. мед., 2005, 8,48-54.
13. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер. архив, 2004, 12, 64-68.
14. Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anticyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis Ann. Rheum. Dis., 2002, 61,608-611.
15. Kasapcopur O., Altun S., Aslan M. et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis.,2004, 63(12),1687-1689.
16. Boehme M., Jouquan J., Blaschek M. et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in JIA. J.Pediatr., 2005, 81,491-494.
17. Dejaco C., Klotz W., Larcher H. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin arthritis. Arthr. Res.Ther., 2006, 8,119.
18. Мовсисян Г.Р., Кузьмина Н.Н., Мач Э.С. Оценка структур тазобедренного сустава при ювенильном идиопатическом (хроническом) артрите по данным ультразвуковой томографии. Научно-практич. ревматол., 2004,3, 83-88.
19. Долгополова А.В., Бисярина В.П., Алексеев Л.С. и др. Разработка критериев ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Вопр. ревматизма, 1979, 4, 3-7.

Поступила 15.08.07

Abstract

S.O. Salugina, N.N. Kuzmina, G.R. Movsisyan, E.S. Fedorov, S.V. Arsenjeva, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, A.A. Baranov

Early arthritis in children – first results of prospective follow up

Objective. To perform a prospective investigation of clinico-laboratory and sonographic picture of juvenile arthritis (JA) onset, to follow up its evolution during the first years of the disease, to prove the program of appropriate treatment.

Material and methods. 128 pts with early JA (61% girls and 39% boys aged 1,5 to 16 years) were included. Disease duration varied from 2 weeks to 6 months. General health, joint status, disease activity, functional class (Steinbroker), systemic and organ disturbances, laboratory activity indices, immunologic parameters (ANF, RF) were assessed. Antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) were evaluated in 38 pts by immunofluorescence method (IFM) with commercial kits “Axis Shild Diagnostics Limited, UK”, antibodies to modified citrullinated vimentin (MCV) were assessed in 60 pts by IFM with commercial kits “Orgentec” (Germany). Pts were examined every 3 months, the main investigations were repeated after 6, 12 and 24 months. Accuracy of the diagnosis was checked at every examination.

Results. Mono- oligoarticular variant of onset was found in 68,6% polyarticular – in 21,4%, systemic – in 10% of pts. Knee and ankle joints were involved first (61% and 24% respectively), later – wrist (13%) and hand joints (17%). Morning stiffness was absent in 85% of pts. 37% of pts had ANF and 13,2% - RF. 10,5% were ACCP positive and 28,3% – MCV positive. Antibodies correlated with polyarticular variant of JA and RF. Reactive arthritis was the preliminary diagnosis in 39% and JRA – in 21% of pts at inclusion. Later Juvenile chronic arthritis was the most frequent diagnosis (73-80%). Disease modifying antirheumatic drugs were prescribed early (before 6 months) in 53% of pts. Exacerbations of the disease appeared in 1/3 of pts, more frequently – in pts with polyarthritis. After 12 months functional class 1 remained in 71,4% of pts.

Conclusion. Stabilization of pathological process or remission can be achieved in most children with early JA. Pts with polyarthritis sometimes need intensification of treatment (administration of biological agents or change of DMARD. Evaluation of ACCP and MCV can be helpful for diagnosis and prognosis of the disease. Questions of diagnosis, terminology and early verification of diagnosis need further discussion.

Key words: *early juvenile arthritis, diagnosis, ACCP, MCV*