

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ - РАННИЙ ПЕРИОД БОЛЕЗНИ, ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

С.О.Салугина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ювенильный артрит (ЮА) является наиболее распространенной патологией у детей из всей группы воспалительных ревматических заболеваний. Согласно статистическим данным, частота встречаемости ЮА составляет в российской популяции 61,8 на 100000 детского населения. Известно, что около 20000 уже страдают, а 5000 детей заболевают ЮА ежегодно [1,2]. В настоящее время ЮА следует считать обобщающим понятием, обозначающим хроническое воспалительное заболевание суставов неуточненной этиологии, развившееся у ребенка в возрасте до 16 лет. Для установления такого диагноза необходимым является исключение заболеваний известных нозологических групп [ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), ювенильный псориатический артрит (ЮПсА) и др.]. Под терминологическим «зонтиком» ЮА сегодня рассматривается и ЮРА как самостоятельная нозологическая форма, и ЮХА как заболевание суставов на той стадии, когда точно верифицировать нозологическую принадлежность артрита не представляется возможным. Несмотря на существование множества терминологических обозначений, классификационных и диагностических критериев для ЮА, не всегда удается с уверенностью утверждать, с каким артритом мы имеем дело – ЮРА, ЮХА или какой – либо другой нозологической формой. Порою этому не помогает даже длительное наблюдение за больными. Анализ течения заболевания на протяжении ряда лет неизбежно поднимает вопросы, касающиеся раннего периода развития болезни, влияния его на исходы и прогноз, т.е. на состояние пациента через определенный промежуток времени от дебюта, как правило, составляющий не менее 7-10 лет, терапевтической тактики на ранних сроках ЮА. В последние годы в педиатрической ревматологии все чаще употребляется термин «ранний ювенильный артрит» для обозначения артрита длительно до 6 месяцев [2]. Считается, что именно этот период во многом определяет дальнейшее течение

болезни и судьбу ребенка. Пионерами в изучении раннего артрита стали ревматологи – интернисты. Целью многоцентровых проспективных исследований, проводимых у взрослых, явилось изучение клинко-лабораторных проявлений артрита, вопросов диагностики и дифференциальной диагностики ревматоидного артрита (РА) на ранних этапах, выявление различных клинко-иммунологических маркеров, имеющих диагностическую ценность и прогностическую значимость, раннее назначение адекватного, в том числе «агрессивного» лечения [4,5,6,7]. Широкое обсуждение данной проблемы у взрослых вызвало естественный интерес к ней и педиатров-ревматологов.

Имеющиеся в литературе данные относительно раннего РА у взрослого контингента больных свидетельствуют о том, что уже через 2-4 месяца от начала заболевания в суставах определяются морфологические признаки хронического синовита [5]. На первом году от появления клинческих симптомов у 25% пациентов формируются эрозии. УЗИ суставов в дебюте болезни помогает выявить субклинический синовит. Утверждается, что в первые годы РА является особенно агрессивным. В связи с этим большинство исследователей считают необходимым привлечь особое внимание ревматологов к диагностике и лечению ранней стадии РА. Имеются высоко достоверные данные о необходимости назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) сразу с момента постановки диагноза. С особой уверенностью об этом говорят, если речь идет о критериально доказанном РА [5].

В то же время внимание ревматологов все больше привлекают пациенты, у которых артрит на протяжении даже длительного периода наблюдения не формируется в ревматоидный. Эта форма в настоящее время получила название недифференцированный артрит (НДА), и ревматологи пытаются выработать определенные подходы к его лечению [8]. На сегодняшний день нет однозначной позиции насчет необходимости и правомочности назначения раннего агрессивного лечения у этой категории пациентов.

Определенную аналогию можно провести с ЮА. Большинство исследователей считают правомочным рассматривать ЮРА как самостоятельную форму артрита у детей. Детская клиника Института ревматологии РАМН, опираясь на клинический опыт и проведенную апробацию диагностических Восточно-Европейских критериев ЮРА с определением их чувствительности в современных условиях, предложила дефиницию этому заболеванию и соответствующий набор признаков, также считая ее самостоятельной нозологической формой [2]. Своеобразным эквивалентом НДА у взрослых в детской ревматологии можно считать ЮХА - термин, обозначающий, что окончательная верификация диагноза у ребенка еще не завершена. Эта форма артрита неоднозначна по своим исходам, в том числе нозологическим. Срок постановки точного диагноза у детей, как и у взрослых, может растянуться на годы. Пациенты с исходными диагнозами ЮРА и ЮХА обычно имеют разное течение и прогноз заболевания, при этом именно клинические проявления и прогностические факторы, а не нозологический диагноз определяют выбор той или иной терапевтической тактики.

Трудности педиатрической ревматологии заключаются в том, что довольно сложно на ранних этапах болезни предсказать ее течение и исход. В настоящее время окончательно не сформулированы четкие представления о прогностических факторах при ЮА, а также нет достаточного количества длительных проспективных наблюдений за пациентами, позволяющих эти факторы установить. В литературе имеется ряд публикаций, посвященных отдаленным исходам и прогнозу ЮА, обычно определяемым ретроспективным анализом. Еще больше усложняет ситуацию тот факт, что при длительном течении заболевания педиатры нередко сталкиваются с совершенно непредсказуемым течением болезни. Кажущийся тяжелым вариант ЮА оказывается не таким уж серьезным в перспективе и наоборот.

Чтобы понять, что представляет собой хроническое заболевание суставов, особенно у ребенка, как в нозологическом плане, так и в отношении течения и прогноза, необходимо проследить эволюцию заболевания с самого дебюта, от ранних этапов его становления, а также на протяжении многих лет и даже во взрослом состоянии пациента. Это важно, потому что от многих факторов в дебюте зависит то, как будет развиваться болезнь в будущем. В имеющихся работах, преимущественно зарубежных, посвященных отдаленным исходам ЮА, осуществляются попытки анализа, в основном, ретроспективного, закономерностей течения болезни на ранних ее стадиях. Такие исследования основываются на информации о течении заболевания, полученной из медицинской документации, которая, увы, не всегда точна и правдива; расска-

зов родителей, которые к моменту опроса не все сохранили в своей памяти, и отчасти из уст самих выросших пациентов. В связи с этим закономерно возникает вопрос, как на самом деле происходило становление болезни, что можно было бы сделать, чтобы приостановить ее развитие, улучшить прогноз и исход.

В связи с этим представляется весьма важным проследить проспективно за формированием ЮА, изучить закономерности его развития, ответ на лечение, нозологический исход, и попытаться с самого начала выбрать верную тактику ведения больного ребенка. Ценность проспективных исследований определяется тем, что они основываются на сведениях, полученных при непосредственном наблюдении одними врачами за больным ребенком на протяжении ряда лет. При этом единые подходы к лечению помогут объективно и адекватно оценить его влияние на болезнь. О необходимости проведения больших проспективных, а не ретроспективных исследований говорят и некоторые зарубежные авторы [9,10]. Недостатки ретроспективных исследований обусловлены тем, что они трудно сравнимы между собой, их нелегко интерпретировать, в них нередко используются различные диагностические и классификационные критерии ЮА, что затрудняет анализ течения болезни при различных его формах.

Изменились подходы и возможности терапевтической тактики при ЮА в разных клиниках и странах, особенно в последнее десятилетие. Так, например, в 1992г. в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании была доказана высокая эффективность и безопасность метотрексата при ЮА, который заменил препараты золота, хинолиновые производные и другие БПВП и стал «лидером» в качестве терапии второй линии в лечении ЮРА [9]. Значительно чаще и с высокой эффективностью стали применяться интраартикулярные инъекции глюкокортикоидов (ГК), особенно при моно-олигоартикулярных вариантах болезни. Еще несколько лет назад врачи не имели представления о биологических агентах, все шире использующихся в настоящее время. Однако некоторые авторы считают, что больные, леченные в эру метотрексата и внутрисуставных инъекций ГК, на самом деле по исходам болезни могут быть сравнимы с пациентами, получающими биологические агенты.

За последние годы модифицировались также методы оценки функционального статуса пациента с ЮРА: если ранее в научных исследованиях и на практике использовалась шкала Штейнброекера, определяющая функциональные классы (ФК), то в последние годы стал активно применяться функциональный индекс CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [9].

При ЮА трудно оценивать рентгенологические

изменения, поскольку стандарты у детей разных возрастов не определены. Нет четких критериев для характеристики степени активности патологического процесса, понятия ремиссии. Все изложенное свидетельствует о необходимости и важности проведения проспективных исследований, позволяющих более полноценно изучить закономерности течения болезни на разных этапах, в том числе на ранних. Как в проспективных, так и ретроспективных исследованиях производятся попытки выделения предикторов неблагоприятного прогноза при различных формах ЮА, выявляемых уже в дебюте [N.Ruperto с соавт. (1992), Gare Andersson с соавт. (1995), J.Van Der Net с соавт.(1996), C.Modesto с соавт. (2001), K.Oep с соавт. (2003)], а это также важно для ведения больных с ЮА.

Несмотря на то, что работ, посвященных проблеме раннего артрита у детей в литературе не так много, первые сообщения на эту тему появились уже в конце 80х годов прошлого века [11,12]. Эти публикации отражали результаты анализа болезни у больных, рано взятых под наблюдение (до 6 месяцев) и в различные сроки от дебюта — в том числе через 1 и 5 лет [9,13,14]. Исследователями было обращено внимание на то, что 65% больных с системной формой ЮА обращались к врачу раньше других (в пределах 2х месяцев от появления симптоматики). Это было связано с наличием мультисистемных проявлений, высокой лихорадки, вызывающих особую тревогу родителей и необходимость оказания быстрой квалифицированной помощи [9,15,16]. Эта же категория пациентов обычно требовала особого внимания и при дальнейшем наблюдении. Интересным представляется динамика некоторых параметров по мере наблюдения за детьми с ЮА в течение 1 и 5 лет, обнаруженная в исследовании S.L.Bowyer, где показано, что больные с системной формой ЮА больше всего нуждались в повторном стационарном обследовании и лечении в течение первого года наблюдения [9]. В другом исследовании Н.Michels проспективно наблюдались 107 детей с ЮА с исходной давностью заболевания от 3 до 6 месяцев [14]. Через 5 лет от начала болезни 62% пациентов не имели признаков активности патологического процесса, причем около трети из них 2 года не получали какого-либо лечения. Часть пациентов принимали НПВП или БПВП. Существенные рентгенологические изменения и функциональные ограничения были отмечены преимущественно у детей с полиартритом с сохраняющейся активностью болезни. К этой же категории больных относились пациенты с положительным РФ.

Известно, что ЮА чаще страдают лица женского пола. Это относится практически ко всем его вариантам, особенно у детей раннего возраста, и прогноз у девочек в дальнейшем не совсем благоприятный, что связывается с сохраняющейся активностью заболевания. Так считают Gare B. Andersson с соавт.

[17]. В то же время половые различия играют определенную роль при сочетании с конкретной формой болезни. Так, некоторые авторы заметили, что течение системной формы ЮА у мальчиков было менее благоприятным, чем у тех из них, кто страдал серонегативным или позитивным по РФ артритом [18,19]. Они также оставались более сохранными в функциональном отношении, чем чаще болеющие системной формой девочки [18].

Несомненно, на перспективы заболевания влияет и то, насколько рано заболел ребенок. Чем раньше это происходит, тем с большими сложностями приходится сталкиваться врачу и родителям. Невозможность охарактеризовать свои жалобы, трудности получения объективной информации о состоянии ребенка и результатах проведения терапевтических мероприятий, в том числе реабилитационных, нередко осложненное течение патологического процесса, накладывают отпечаток на исходы, прогноз в различные возрастные периоды жизни ребенка [18,20]. К. Оеп с соавт. отмечают, что более старший возраст дебюта болезни коррелирует с коротким периодом активности патологического процесса для пациентов с олигоартикулярным или РФ-негативным вариантом ЮА. Напротив, дети, заболевшие системной формой в более позднем возрасте, имеют пролонгированный период активности болезни, приводящий к значительным функциональным нарушениям в последующем [18]. Эти же авторы подчеркивают, что значимые различия в исходах ЮА могут обуславливать сочетание таких факторов, как пол, возраст в дебюте болезни с вариантом начала.

Несмотря на основополагающее значение типа дебюта в разделении ЮА на варианты в различных классификациях, последние не всегда совпадают с характером его дальнейшего течения, который может меняться по мере развития заболевания. Согласно исследованиям В.И. Пурия, окончательный вариант течения суставного синдрома формируется у 56,2% в первые 6 месяцев и у 43,8% — после 6 месяцев от начала заболевания, причем у 13% последних — в пределах 1 года наблюдения, у четверти — от 1 до 5 лет и у 5% после 5 лет. Анализ течения заболевания у детей с ЮА позволил В.И. Пурину выделить и обозначить 3 периода развития ЮА, среди которых наиболее важными можно считать: 1) дебют болезни (первые 12 месяцев), когда завершается дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих под «маской» ЮА, и у ряда больных формируется окончательный вариант течения суставного синдрома, особенно при системном ЮА; 2) ранний период (от 1 года до 5 лет), когда уже у большинства больных устанавливается окончательный вариант болезни, нередко присоединяется поражение глаз, часто встречаются обострения. Характеристика суставного синдрома в эти сроки позволяет прогнозировать отдаленный исход

заболевания, который оценивается в 3-ий, поздний период (5 и более лет) [13].

Необходимость проведения дифференциального диагноза ЮА на ранних этапах диктуется тем, что многие заболевания ревматической и неревматической природы могут протекать с аналогичной симптоматикой. Так, полиартритический вариант с интермиттирующей или субфебрильной лихорадкой может быть проявлением хронической инфекции, дебюта системной красной волчанки (СКВ) или ювенильного дерматомиозита (ЮДМ); поражение межфаланговых суставов - манифестацией системной склеродермии (ССД) и т.д.

По данным разных авторов, от 10 до 50% пациентов с олигоартритом в дебюте уже в первые 2-3 года болезни развивают полиартикулярное поражение [18,21,22]. Моно-олигоартикулярный дебют ЮА, по наблюдениям В.И. Пуриной, в сочетании с высокой клинико-лабораторной активностью представляют значительный риск быстрой трансформации процесса в полиартикулярный вариант течения [13]. Пациенты, имеющие персистирующий олигоартрит, то есть не прогрессирующий в количественном отношении, как правило, имеют лучший прогноз. Согласно литературным данным, у 50% из них возможно достижение ремиссии. Половина таких больных после года лечения прекращают прием антиревматических препаратов в связи с отсутствием признаков активности, чего нельзя сказать про пациентов с полиартритом, большинство из которых вынуждены длительно продолжать терапию [9,23]. Системная форма традиционно считается самым тяжелым вариантом ЮА с высоким риском формирования различных осложнений и даже летального исхода. Известно, что у 15-37% больных с системной формой ЮА развивается деструктивный артрит, приводящий к серьезным функциональным нарушениям [24]. Некоторые авторы считают прогностически неблагоприятными персистенцию системных признаков на протяжении болезни и высокий тромбоцитоз [19,23,24,25], которые, по всей видимости, являются предикторами формирования хронического полиартикулярного суставного поражения и ранних рентгенологических изменений [26,27]. Полиартрит с вовлечением в процесс тазобедренных суставов в первые 6 месяцев болезни является также прогностически неблагоприятным фактором у данной категории пациентов [28]. По мнению А.М. Prieur с соавт., те больные, у которых наряду с системными признаками суставной синдром представлен только артралгиями или олигоартритом, имеют лучший прогноз по состоянию опорно-двигательного аппарата [19]. Позиция разных авторов в отношении терапевтической тактики у данных больных неоднозначна: одни утверждают, что рано начатое агрессивное лечение метотрексатом, причем еще до появления рентгенологических изменений в сус-

тавах, является залогом успеха и хорошего ответа на терапию [23], другие полагают, что у пациентов с означенными факторами риска данная тактика не всегда приводит к положительным результатам [24]. Кроме того, по наблюдениям В.М. Ansell, E.G. Bywaters, начало интенсивного лечения (ГК системно и в виде внутрисуставных инъекций, метотрексат) в первые 2 месяца от начала заболевания не способствует лучшим исходам данной формы ЮА, чем терапевтическая тактика, применявшаяся 20 лет назад [15]. Ввиду трудностей, связанных с купированием воспалительного процесса и его частым рецидивированием, пациенты с системной формой неоднократно госпитализируются в течение года. У них же отмечена наибольшая вероятность летального исхода. Основной причиной смерти в прежние годы являлись амилоидоз или различные инфекционные осложнения [16,29]. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии у пациентов с системной формой определенных факторов риска плохого прогноза. К ним можно отнести ранний возраст дебюта (менее 6 лет), персистенцию заболевания в течение 5 и более лет, вовлечение в процесс сердца, повышенный уровень иммуноглобулина А (IgA) [15,30,31].

Самой разнообразной по своему течению, исходам и прогнозу можно считать олигоартикулярную форму ЮА, которая всегда вызывала интерес исследователей. Внимание, которое уделено в литературе данной категории больных, обусловлено тем, что именно эта группа формирует в дальнейшем различные виды артритов, отличные от ЮРА [21,22]. Анализ, проведенный в исследовании М.А. Al-Matar, показал, что у 9% таких больных с диагнозом ЮРА в сроки от 2х до 16 лет течения болезни сформировались другие нозологические формы: ЮАС, SEA –синдром, ЮПсА [21,32]. Как правило, олигоартикулярный вариант ЮА считается подостро развивающимся состоянием без яркой манифестации суставных или органических проявлений, тем не менее часть пациентов, особенно с распространявшимся олигоартритом, то есть с прогрессирующим в количественном отношении, могут иметь неблагоприятный прогноз [21,33,34]. Персистенция и прогрессирование артрита отмечается у 10-50% таких больных, причем у 17,6% воспалительный процесс распространяется на 10 и более суставов, у 20-30% это происходит уже в первые 2 года болезни [22]. Несмотря на то, что имеются работы по изучению предикторов неблагоприятного исхода при всех вариантах ЮРА и ЮХА, при олигоартрите они окончательно не определены [17,33]. Тем не менее было показано, что клиническая картина заболевания в первые 6 месяцев болезни существенно влияет на его прогноз. Так, было выявлено, что раннее вовлечение в процесс лучезапястных и голеностопных суставов, полная симметричность поражения, заинтересованность более одного сус-

тава, повышенные уровни СОЭ, позитивный тест на антинуклеарный фактор (АНФ) способствуют неблагоприятному течению болезни в дальнейшем [21]. В.И. Пуринь отмечает, что имеет значение даже конкретное число вовлеченных суставов. Так, например, больные с числом воспаленных суставов, в дебюте равным 4, имели больший риск развития полиартрита, по сравнению с теми, у кого имелся артрит 2-3х суставов. Последний факт, по мнению автора, позволяет относить данное поражение суставов к полиартикулярному. [13].

Многочисленные исследования констатируют, что тяжесть артрита в дебюте, его распространенность, симметричность поражения, особенно при олигоартрите, являются отягощающими прогностическими факторами с риском формирования истинного полиартрита – вовлечением в процесс 10 и более суставов, развитием эрозий, появлением потребности в назначении БПВП, длительно сохраняющейся воспалительной активностью, отсутствием ремиссий, индексом СНАQ более 0,12 [10,15,20,21,22,23,33].

Некоторые авторы обратили внимание на раннюю заинтересованность определенных групп суставов, таких как лучезапястные, голеностопные и тазобедренные, имеющее негативное значение для последующего течения болезни и его перспективы [23,24,25,26,36,38,39]. Так, раннее вовлечение в процесс тазобедренных суставов, энтезиты в первые 6 месяцев у мальчиков в сочетании с поздним дебютом (старше 6-8 лет) и позитивностью по HLA B27 антигену, являются предикторами развития в последующем сакроилита и формирования одного из вариантов серонегативных спондилоартритов [34,37]. Интересно, что не было найдено существенного повышения частоты встречаемости антигена гистосовместимости HLA B27 в группе олигоартикулярных пациентов по сравнению со здоровыми детьми (10% против 8%) [37].

Кроме того поражение тазобедренных суставов, наряду с лучезапястными и голеностопными, у больных с олигоартритом по некоторым данным сопряжено с высоким риском полиартритической трансформации [13]. К таким же суставам риска можно отнести височно-нижнечелюстные суставы и шейный отдел позвоночника, если они рано вовлекаются в патологический процесс.

Из литературы известно, что 2 - 6% пациентов с ЮА развивают сакроилит, причем 2,2% в первые 5 лет заболевания, 2,5% - в течение 10 лет от дебюта и 4,8-6,4% в отдаленные сроки (более 10 лет). В основном эти больные спустя длительный срок формируют различные варианты серонегативных спондилоартритов или ЮАС. Однако и у отдельных больных с ЮРА (0,4%) при длительном течении патологического процесса возможно поражение крестцово-подвздошных суставов [37].

Множество наблюдений свидетельствуют о том,

что чем длительнее сохраняется высокая активность заболевания на ранних этапах, особенно у детей с олигоартритом, являющимся, как правило, более благоприятной формой ЮА, чем труднее купировать воспаление у ребенка, тем тяжелее будет протекать патологический процесс и в последующем [15,17,20,21,22,23], тем больше риск развития серьезных функциональных нарушений [18]. На персистенцию высокой клинико-лабораторной активности, несомненно, оказывает влияние и срок госпитализации в специализированное отделение, где осуществляется подбор адекватной терапии [13]. В исследовании В.И. Пуриня только треть больных с ЮА были госпитализированы в ранние сроки от начала болезни (до 3х месяцев), причем у большей части из них имел место полиартикулярный или системный вариант дебюта, то есть наиболее манифестные формы по клиническим и лабораторным признакам. Одним из серьезных проспективных исследований, посвященных изучению ЮА на ранних стадиях болезни, можно считать работу А. Selvaag с соавт., которые проследили течение заболевания у 197 больных ЮРА и ЮСА на протяжении 3х лет, осуществляя анализ каждые полгода. Как показали авторы, с течением времени состояние здоровья пациентов улучшается, а активность заболевания снижается [38,39].

Оценить естественное течение заболевания довольно трудно, так как большей части пациентов назначается та или иная терапия, тем не менее S.L. Bowyer, A. Selvaag и другие отмечают улучшение примерно у половины больных с персистирующим олигоартритом и с системной формой даже без лечения в течение первого года наблюдения [9,38].

Помимо суставного синдрома, который, несомненно, лидирует по доле своего участия в общем патологическом процессе у больных с ЮА, очень важным представляется знание о том, какова заинтересованность других органов и систем по мере развития заболевания, которые, как правило, поражаются нечасто. Довольно специфичным для детского возраста является вовлечение в процесс органов зрения, что весьма редко наблюдается во взрослой ревматологической практике. Специальный опрос и обследование позволили выявить уже на ранних стадиях болезни поражение глаз – увеит, как правило, у пациентов с олигоартикулярным дебютом (13%), реже при полиартикулярном (5%). Около 20% этих больных уже имели значительное снижение зрения или его потерю. Интересно, что, как продемонстрировано во многих работах, дети с системной формой ЮА практически не имеют риска развития увеита [9,22,40,41]. По данным разных авторов, у 6-16- % больных с суставной формой заболевания увеит и артрит развиваются одновременно, у 8,6% – в первые 6 месяцев, у 15,9% увеит присоединяется на первом году болезни, у 33-68 % в период от года до 3-5 лет от начала арт-

рита [13,40,42]. В своем исследовании К. Kotaniemi отмечает развитие увеита до появления артрита или в первые 3 месяца после его возникновения у 49% детей с ЮХА [43]. Есть данные о том, что пациенты с увеитом имеют более выраженный суставной синдром, сопровождающийся высокой воспалительной лабораторной активностью [43]. У таких больных реже развиваются ремиссии, несмотря на то, что они лечатся довольно активно с применением ГК и метотрексата. Что касается увеита, то значительная выраженность его в дебюте, особенно у детей раннего возраста, с последующим отсроченным поздним развитием суставного синдрома, как правило, сохраняется и в дальнейшем. В противоположность этому, увеит, присоединившийся к артриту позже и в отдаленные сроки, характеризуется более мягким и неагрессивным течением, лучше поддающимся курации [44].

Несомненно влияние заболевания на некоторые физические параметры ребенка, в том числе рост. Нарушению роста способствует ряд факторов: тяжесть и сохраняющаяся активность патологического процесса, изменение аппетита, связанное с болезнью, использование ГК терапии. Некоторые исследователи пришли к выводу, что отклонение в росте, соответствующее 5-центильной шкале, является непрямым индикатором тяжести заболевания. Следует отметить, что отставание в росте ребенка начинает проявляться не на первом году болезни и ее лечения, а позже. S.L. Bowyer с соавт. было показано, что к концу 5 года наблюдения проблемы в этом плане возникают у 6% пациентов с олиго-, 16% с полиартикулярным и 18% с системным вариантами дебюта ЮА [9]. По данным исследования «АРАМИС», проведенного в США, самая значительная задержка роста отмечалась у 50% больных с системной формой ЮА. Лучшие результаты, продемонстрированные в исследовании S.L. Bowyer, по-видимому, были связаны с более широким использованием врачами агрессивного лечения, включающего метотрексат и внутрисуставные инъекции ГК [9].

Оценка функциональных возможностей ребенка с ЮА дает представление о том, что в первые годы болезни они существенно не страдают, особенно у пациентов с олигоартритом, а к 5 году наиболее тяжелая ситуация складывается у больных с полиартикулярной и системной формами болезни. Среди последних до 30% квалифицируются в соответствии с 3 или 4 классами по шкале Штейнброекера, а это значит, что данные дети практически инвалидизированы. Наблюдения свидетельствуют о том, что в первые годы болезни при правильно подобранной тактике медикаментозного и реабилитационного лечения у ребенка еще есть шанс избежать инвалидизации. M.J. Al-Matar с соавт. отмечают, что дети с индексом CHAQ более 0,12 в дебюте болезни требуют особого внимания

и реабилитационной направленности терапии [21]. Данные S.L. Bowyer отличаются от представленных в работах В.М. Ansell, E.G. Bywaters, A.L. Laaksonen. Авторы сообщают о несколько большем проценте пациентов с ФК 3-4 (12-39%) спустя 5 лет от начала болезни [9,15,45]. В настоящее время необходимость оценки ФК как с помощью определения ФК по Штейнброекеру, в пределах одного класса которой имеются определенные колебания, так и с использованием опросника CHAQ, подтверждается в работах Gare B. Andersson и S.L. Bowyer. Ими было показано, что только 22 ребенка из 69, оцененных по обоим шкалам, были отнесены к одинаковому ФК [9,17]. На важность оценки баллов по CHAQ и родительской ВАШ в первые 6 месяцев болезни указывают A. Selvaag с соавт., подчеркивающие прямую взаимосвязь этих показателей с риском инвалидизации [38].

Уже с первого года заболевания у детей возникают определенные проблемы в школьной жизни. Большинство из них с трудом переносят обычную школьную нагрузку. Особенно это касается пациентов с полиартикулярной формой ЮА, среди которых треть не может обучаться по обычной школьной программе. Тем не менее детей, рано переходящих на домашнее обучение в связи с болезнью, не так много, как демонстрируют многоцентровые исследования, в которых подобные больные единичны для каждого участвующего в исследовании центра [9].

В детском возрасте крайне затруднена характеристика рентгенологических изменений в суставах. Это связано с рядом обстоятельств: трудностями интерпретации рентгенологической картины у детей, связанными с процессом созревания и роста костей и суставов, отсутствием единых стандартов в оценке, поздним появлением костных эрозий, которые, в отличие от взрослых больных РА, не могут служить критериями ни для нозологической верификации диагноза, ни для оценки прогрессирования болезни. Известно, что эрозии даже при полиартикулярном варианте ЮА нередко формируются в очень отдаленные сроки (иногда спустя десятилетия от начала болезни), они также не подлежат подсчету для установления рентгенологической стадии процесса. Более показательным может являться факт сужения суставной щели, который, по данным S.L. Bowyer, обнаруживается уже на первом году наблюдения у 30% пациентов с полиартикулярным течением заболевания. Как считают авторы, это является серьезным аргументом для ранней агрессивной терапии. Косвенно по отдельным признакам можно судить о рентгенологических перспективах у детей с ЮА. Так, в некоторых работах показано, что у серопозитивных по РФ пациентов с полиартикулярным дебютом, а также при системной форме уже в пределах первых 2х лет течения болезни формируются эрозии и сужение суставных щелей,

причем чаще в тазобедренных и лучезапястных, в то время как коленные и голеностопные суставы менее подвержены разрушительному процессу [21,22,46]. Отмечена также четкая корреляция рентгенологических изменений с ФК пациента [18].

Значение лабораторных, в том числе иммунологических и иммуногенетических, маркеров при ЮА крайне ограничено, поскольку частота их выявления чрезвычайно низка; тем не менее у 15-20 % больных преимущественно с полиартритом выявляется ревматоидный фактор (РФ) [35], который, по мнению ряда исследователей, является прогностическим маркером тяжести суставного синдрома [20,23,46]. Согласно другим данным, одинаковый прогноз по тяжести и активности патологического процесса имеют пациенты ЮА с полиартритом независимо от серопринадлежности [39]. В работе В.И. Пурина указывается на высокую значимость выявления и нарастания уровня РФ в дебюте ЮА, поскольку данный показатель свидетельствует об углублении поражения суставов, и, как правило, это предшествует развитию рентгенологических изменений в них. С наличием серопозитивности и титрами РФ значимо коррелируют ранние и отдаленные исходы суставного синдрома.

Не вызывает сомнений факт довольно высокой частоты выявления АНФ у детей с ЮА. Известно, что в сочетании с ранним возрастом дебюта болезни, женским полом и олигоартритом он обуславливает высокий риск глазного поражения и серьезного исхода последнего у данной категории детей [13,40]. Наблюдения К.Оеп демонстрируют, что у позитивных по АНФ детей заболевание может протекать в дальнейшем тяжелее, однако последняя закономерность не нашла подтверждения в работах других авторов [18].

Касаясь вопроса терапии пациентов с ранним ЮА, следует отметить, что при обращении в специализированные стационары все больные, как правило, уже получали НПВП, внутрисуставные инъекции ГК использовали у трети больных с олигоартритом и у четверти с полиартикулярной и системной формами заболевания. Как показали литературные данные, необходимость раннего назначения ГК внутрь возникает у 6%, 28% и 65% соответственно. Метотрексат использовался у больных с олигоартритом (11%), которые чаще переходили в группу полиартикулярных пациентов, у 62% с полиартикулярным и 55% с системным вариантом. Более трети (37%) пациентов начали прием метотрексата уже в первые 6 месяцев болезни, в основном перорально [9,39]. Согласно некоторым литературным данным, перспективным в плане улучшения прогноза ЮА является еще более раннее назначение БПВП — в пределах 3 месяцев от дебюта болезни [47]. При дальнейшем наблюдении было отмечено, что половина пациентов с олигоартикулярной и системной

формами ЮА получали терапию не более года, что же касается полиартикулярной формы и распространенного олигоартрита, то даже спустя 5 лет данные пациенты вынуждены были продолжать лечение. Такая же ситуация складывалась почти у половины детей с тяжелой системной формой, нередко проявляющейся в дальнейшем полиартикулярным деформирующим суставным синдромом.

Тем не менее вопрос о раннем назначении агрессивного лечения у больных с ЮА и его эффективности остается спорным и требует детального проспективного изучения. Так например, некоторые авторы считают, что рано начатая (в пределах 2х месяцев от появления первых симптомов) терапия детей с системной формой ЮА с помощью довольно агрессивных методов и средств (системные и внутрисуставные ГК, метотрексат) не улучшила их прогноз по сравнению с аналогичными пациентами, леченными 20 лет назад [9,15].

Многие больные вынуждены длительно обращаться к врачу. Согласно литературным данным, около половины пациентов с олигоартикулярной, 68% и 56% с полиартикулярной и системной формами ЮА посещают врача в течение не только первого года болезни, но и последующие 5 и более лет, что свидетельствует о сохраняющейся потребности во врачебной помощи и лечении. Большинство из них относятся к группе риска по неблагоприятному прогнозу и исходам ЮА и требуют особого внимания и наблюдения. Однако следует подчеркнуть, что около половины больных с олигоартритом и системной формой, как было сказано выше, выходят в ремиссию.

Таким образом, проблема ЮА, и в первую очередь раннего периода его развития, является актуальной. Она еще мало изучена, хотя в последние годы многие зарубежные авторы уделяют достаточно внимания этому вопросу. Проведение проспективных исследований, посвященных систематическому изучению течения ЮА с самого дебюта, представляется очень важным, так как дает возможность в эру постоянного совершенствования современных методов лечения артритов (НПВП, БПВП, биологические агенты и другие перспективные методы терапии) провести глубокий анализ эволюции заболевания и тем самым внести ясность в некоторые аспекты терминологии, классификации, подойти к разработке новых современных диагностических критериев ЮА, определить единые стандарты лечения, которые станут руководством к действию для педиатров-ревматологов различных регионов страны. Многоцентровые исследования, проводимые в настоящее время и в будущем по единым разработанным стандартам, будут сравнимы между собой, что позволит оценить и рекомендовать наиболее обоснованные методы ведения пациентов с ЮА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Е.И. Состояние специализированной ревматологической помощи взрослым и детям в Российской Федерации. Проект федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008-2012 гг.». Научно-практич. ревматол., 2007, 2, 4-7.
2. 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.
3. Каратеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека, 2006, 6[121], 92-97.
4. Потанин А.Ю. Ранний ревматоидный артрит: клинико-иммунологическая характеристика при различных вариантах заболевания. Автореф. дис. к.м.н., М., 2006.
5. Шостак Н.А. Ранний ревматоидный артрит и место лефлуномида в его лечении. Фарматека, 2005, 7, [102], 52-54.
6. Emery P. Early rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2005, 31, 4.
7. Wiles N., Dunn G., Barret E. et al. One year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2360-2366.
8. Hitchon C., Peschken C., Shaikh S., El-Gabalawy. Early Undifferentiated arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2005, 31, 4.
9. 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.
10. Minden K., Kiessling U., Listing J. et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(9), 2256-2263.
11. Hanson V., Kornreich H., Dernstein B. et al. Prognosis of JRA. *Arthr. Rheum.*, 1977, (suppl) 20, 279-284.
12. Dequeker J., Mardjuadi A. Prognostic factors in JCA. *J. Rheumatol.*, 1982, 9, 909-915.
13. Пуринь В.И. Диагноз, лечение и прогноз хронических артритов у детей. Автореф. дисс. д.м.н, С-Пб., 1999.
14. 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, suppl 2, 87-92.
15. Ansell B.M., Wood P.H.N. Prognosis in juvenile chronic polyarthritis. *Clin. Rheum. Dis.*, 1976, 2, 397-412.
16. Ansell B.M. Chronic arthritis in childhood. *Ann. Rheum. Dis.*, 1978, 37, 107-120.
17. Andersson Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 295-307.
18. Oen K., Malleson P.N., Cabral D.A. et al. Early predictors of longterm outcome in patients with JRA: subset-specific correlations. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 585-593.
19. Prieur AM, Bremard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. Apropos of 100 cases. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1984, 41(2), 91-97.
20. Flato B., Lien G., Smerdel A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14,9 years. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 386-393.
21. Al-Matar M.J., Petty R.E., Tucker L.B. et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 10, 2708-2715.
22. Guillaume S., Prieur A.M., Coste J. et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(8), 1858-1865.
23. Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in JIA. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, suppl. 31, 89-93.
24. Spiegel L.R., Schneider R., Lang B.A. et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset JRA. A multicenter cohort study. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2402-2409.
25. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M., Mazzotti J., Cimaz R., Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 491-496.
26. Schneider R., Lang B.A., Reilly B.J. et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 200-205.
27. Lang B.A., Schneider R., Reilly B.J. et al. Radiologic features of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 168-173.
28. Modesto C., Woo P., Garcia-Consuegra J. et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19, 211-217.
29. Hafner R., Truckenbrodt H. Course and prognosis of systemic juvenile chronic arthritis--retrospective study of 187 patients. *Klin. Padiatr.*, 1986, 198(5), 401-407.
30. Sventasson H., Akesson A., Eberhardt K., Elborgh E. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. *Scand. J. Rheumatol.*, 1983, 12, 139-144.
31. Calabro J.J., Holgersson W.B., Sonpal G.M. et al.

- JRA: a general review and report of 100 patients observed for 15 years. *Sem. Arthr. Rheum.*, 1976, 5, 257-298
32. Huemer C., Malleson P.N., Cabral D.A. et al. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002,29(7),1531-1535.
33. Ruperto N., Ravelli A., Levinson J.E. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(5), 952-958.
34. Flato B., Aasland A., Odd V. et al. Outcome and predictive factors in JRA and juvenile spondyloarthritis. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 366-375
35. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th Edition., 2002, 218.
36. Felici E., Novarini C., Magni-Manzoni S. et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(9), 1805-1810.
37. Flato B., Smerdel A., Johnston V. et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002,46(4), 986-994.
38. Selvaag A., Flato B., Lien G. et al. Measuring health status in early juvenile idiopathic arthritis: determinants and responsiveness of the Child Health Questionnaire. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 1602-1610.
39. 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.
40. Салугина С.О. Клинико-лабораторная характеристика ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Автореф. дисс. к.м.н., М., 2000.
41. Zulian F., Martini G., Falcini F. et al. Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(11), 2253-2255.
42. Berntson L., Andersson Gare B., Fasth A. et al. Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J. Rheumatol.*, 2003,30(10),2275-2282.
43. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmol.*, 2001,108(11),2071-2075.
44. Edelsten C., Lee V., Bentley C.R. et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br. J. Ophthalmol.*, 2002, 86(1),1-2.
45. Laaksonen A.L. A prognostic study of JRA. *Acta Paediatr. Scand.*, 1996, suppl. 166, 9-91
46. Van Der Net J., Prakken A.B., Helder P.J. et al. Correlates of disablement in polyarticular JCA. A cross-selection study. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 91-100
47. Gottlieb B., Sison C., Higgins G. et al. Outcomes of juvenile rheumatoid arthritis (JRA): Changing treatment patterns and outcomes. 2005 ACR/ARHP Ann. Sci. Meeting; San Diego, 2005, Abstract 126.

Поступила 10.03.07