

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
(ФГБОУ ВО СибГМУ Министерства Российской Федерации)



Ювенильный идиопатический артрит

Выполнили: ординаторы
Сарыглар М.Н
Дассык А.Б

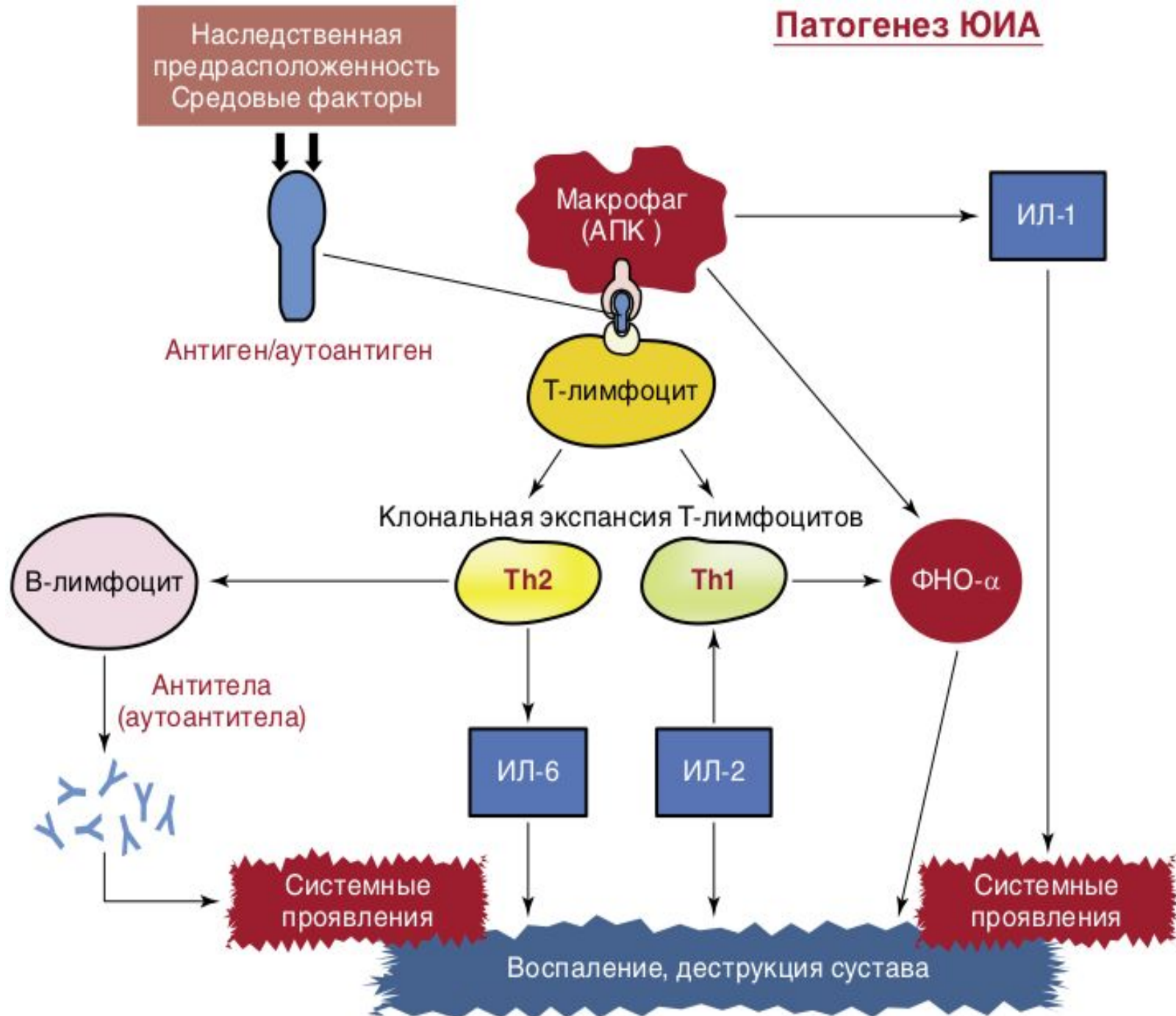
Томск - 2021г

- **Юношеский артрит (ювенильный идиопатический артрит)**– один из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

Этиология и патогенез

- Этиология ЮА неизвестна. Считается мультифакториальным заболеванием с полигенным типом наследования, в развитии которого принимают участие ряд наследственных и средовых факторов.
- Основные провоцирующие факторы:
 - генетическая предрасположенность (более высокое ,чем в популяции, число случаев ЮА у родственников 1 степени родства; также выявлены ассоциации ЮИА с HLA)
 - роль других факторов таких как вирусная или бактериально-вирусная инфекция, травмы, инсоляция или переохлаждение, психологические стрессы и даже профилактические прививки остается в рамках гипотез.

Патогенез ЮИА



Эпидемиология

- Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. На территории Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детского населения.

Классификация

ACR (Американская коллегия ревматологов)	EULAR (Европейская лига против ревматизма)	ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций)
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит
Системный	Системный	Системный
Полиартикулярный	Полиартикулярный	Полиартикулярный РФ-
	Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартикулярный РФ+
Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олиго-(пауци-)арттикулярный	Олигоарттикулярный Персистирующий Прогрессирующий
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Артрит, ассоциированный с энтезитом
		Недифференцированный артрит

Диагностика

1. Жалобы

- При полиартрите могут быть жалобы на потерю массы тела, утреннюю скованность или скованность, которая развивается после состояния покоя и является признаком активного артрита. Скованность может продолжаться часами, иногда весь день.
- Также дети жалуются на боль и/или припухлость, и/или ограничение движений в суставах, нарушение походки; при полиартрите может быть повышение температуры тела до 38С, слабость, усталость; при РФ-негативном полиартрите – нарушение роста.
- При поражении глаз дети могут предъявлять жалобы на раздражение глаз и болевой синдром, снижение и (или) затуманивание зрения, появление плавающих пятен перед глазами, покраснение глаз, светобоязнь, слезотечение. Но чаще всего при поражении глаз (увеите) жалоб либо нет, либо родители обращают внимание на то, что зрачок у ребенка деформировался, и он натывается на предметы, что связано со снижением остроты зрения.

Диагностика

2. Анамнез

- *Анализ гинекологического и акушерского анамнеза матери* (выяснение наличия урогенитальных и других инфекций, которые могут быть триггерами ЮА у ребенка до и во время беременности, данные о течение предыдущих беременностей, о течении настоящей беременности, о течение родов).
- *Анализ анамнеза жизни ребенка* (перенесенные инфекции, рецидивирующие ОРИ, наличие аллергических реакций и др).
- *Анализ наследственного анамнеза* (наличие родственников с СЗСТ, с другими аутоиммунными заболеваниями)
- *Анализ анамнеза заболевания* (необходимо выяснить, что предшествовало развитию болезни (травма, ОРИ, бактериальная инфекция, прививка, инсоляция, психологическая травма, урогенитальная, кишечная инфекция, конъюнктивит, бронхолегочная инфекция, отит), получал ли пациент антибактериальные препараты, какие и в каком количестве. Оценить характер дебюта (острый или подострый, с поражением или без поражения глаз).)

Диагностика

3. Физикальное обследование

- *Общее состояние* средней тяжести, иногда тяжелое.
- *Рекомендуется провести осмотр, пальпацию всех групп суставов, оценить цвет кожи над суставом, местную температуру, наличие отека и боли;*
 - *проверить объем пассивных и активных движений в суставах:* в случае отсутствия болезненности в суставах при обычной амплитуде движений необходимо оценить появление боли (защитного напряжения мышц, сопротивления) при максимальной амплитуде движений;
 - *оценить походку; оценить наличие лихорадки, осмотр кожных покровов, степень поражения мышц* (характерно слабость мышц вокруг пораженных суставов, атрофия и укорочение мышц и сухожилий, что приводит к развитию сгибательных контрактур. Для РФ-негативного полиартрита характерно развитие тотальной амиотрофии, особенно в случае дебюта заболевания в возрасте до 3-х лет)
- *Рекомендуется провести пальпацию лимфатических узлов* для оценки наличия лимфаденопатии (не характерна для ЮИА без системных проявлений, но может наблюдаться при РФ-негативном полиартрите).

Диагностика

3. Физикальное обследование

- *При перкуссии границ и аускультации сердца* - поражение сердца манифестирует через 4-17 лет после дебюта РФ-позитивного полиартрита, но патологические шумы могут выслушиваться уже через год после его дебюта.
- *При перкуссии и аускультации легких* - проявления поражения легких могут развиваться в возрасте через 10-20 лет после дебюта ЮИА.
- *Перкуссия и пальпация живота*- увеличение печени и селезенки чаще наблюдается при РФ-позитивном полиартрите. Для других вариантов ЮА – не характерно.
- Рекомендуется у детей с подозрением на ЮА перед назначением противоревматической терапии исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой .

1. Олигоартикулярный вариант



- Артрит с поражением 1–4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Выделяются 2 субварианта:
 - Олигоартикулярный персистирующий: артрит с поражением 1–4 суставов в течение всей болезни.
 - Олигоартикулярный распространившийся: поражение 5 и более суставов после 6 месяцев болезни.
- Пик заболеваемости приходится на возраст 1-2 г.
- В дебюте в раннем детском возрасте преимущественно у девочек отмечают моно- или ассиметричный олигоартрит, преимущественно суставов ног, чаще всего поражены коленный сустав, реже — голеностопные и/или лучезапястные суставы.

2. Полиартикулярный вариант (РФ+)

- Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, ассоциированный с положительным РФ + в двух тестах в течение 3 месяцев.



- Характерно симметричное поражение проксимальных межфаланговых, пястно - фаланговых, лучезапястных суставов . Возможно симметричное поражение голеностопных и мелких суставов стопы. Больные отмечают утреннюю скованность, нарастающее ограничение подвижности суставов.

- В структуре ЮИА доля РФ-положительного полиартрита составляет 3%.

- Возраст дебюта – 9-11 лет (1,5–15 лет).
- Девочки болеют значительно чаще, чем мальчики. Соотношение девочки : мальчики составляет от 4 : 1 до 13 : 1.

3. Полиартикулярный вариант (РФ-)

- Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни, тест на РФ - отрицательный.

- Характерно симметричное поражение крупных и мелких суставов с относительно доброкачественным (чем при серопозитивном субтипе) течением.

В структуре ЮИА доля РФ-негативного полиартрита составляет 20%.

- РФ-негативный полиартрит может дебютировать в возрасте от 0 до 18 лет. Первый пик заболеваемости приходится на возраст 1-3 года; второй – на подростковый возраст.

- Девочки болеют в 4 раза чаще, чем мальчики. Соотношение девочек и мальчиков, заболевших в раннем возрасте, составляет 3: 1, в подростковом возрасте – 10 : 1.



Системный ЮА (ЮА с системным началом)

Артрит сопровождающийся высокой лихорадкой до 39-40С в течение как минимум 2 недель в сочетании с 2 и/или признаками:

1. пятнисто-папулезная сыпь, появляется одновременно с лихорадкой или через 2–3 нед, локализуется над суставами, на туловище и разгибательных поверхностях, обычно полиморфна, типична так называемая линейная сыпь.

2. серозит (плеврит, перикардит)

3. генерализованная лимфаденопатия

4. гепато и/или спленомегалия

В процесс вовлечены крупные суставы — коленные, часто — тазобедренные реже — голеностопные и очень редко — суставы кистей и стоп.

Довольно быстро в суставах развиваются деструктивные изменения.



Лабораторная диагностика

ОАК

- при олигоартрите может быть повышение СОЭ;
- при полиартрите - нормальное или умеренно повышенное число лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом влево, повышение СОЭ (до 100 мм/ч, иногда выше), редко гипохромная анемия, редко тромбоцитоз ($>500 \times 10^9/\text{л}$).

Коагулограмма при наличии проявлений васкулита (изменения в системе гемостаза по типу гиперкоагуляции).

Лабораторная диагностика

Биохимический анализ крови всем пациентам (общий белок, альбумин, общий билирубин (прямая, непрямая фракции), креатинин, мочевины, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, электролиты, триглицериды, ферритин): в пределах нормальных значений.

- Повышение показателей функции почек и/или печени может следствием токсического воздействия лекарственных препаратов или проявлением других ревматических и неревматических болезней.

Лабораторная диагностика

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови всем пациентам:

- IgG, IgA, IgM,
- СРБ,
- РФ,
- общего компонента,
- антистрептолизина О,
- антинуклеарного фактора (АНФ),
- антител к двуспиральной ДНК,
- антител к циклическому цитруллиннированному пептиду (АЦЦП),
- антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), SLC70 и HLA-B27)

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

Концентрация СРБ при олигоартрите нормальная или повышенная; при полиартрите - высокая.

Концентрации IgM, IgG при олигоартрите и РФ-негативном полиартрите нормальные или незначительно повышены.

Ревматоидный фактор значительно повышен при РФ-позитивном полиартрите. Выявляется, как правило IgM РФ в высоком титре. Также может выявляться IgA РФ. Выявление только IgA РФ или в сочетании с IgM РФ ассоциируется с высокой активностью болезни, выраженной функциональной недостаточностью, сужением суставных щелей и формированием эрозий суставных поверхностей.

Иммунологический и иммуногенетический анализы крови

АЦЦП выявляются только у пациентов с полиартритом в дебюте заболевания. Как и у взрослых, АЦЦП ассоциируются с DR4 антигеном и развитием эрозий.

АНФ выявляется у 50% пациентов с РФ- негативным полиартритом, в низких титрах – 1 : 80 – 1 : 640 (ассоциируется с ранним дебютом заболевания, чаще у девочек, развитием асимметричного артрита и высоким риском развития увеита).

При РФ-позитивном полиартрите АНФ выявляется у 80% пациентов.

При олигоартрите АНФ выявляется у 65-85% пациентов, в основном у девочек с увеитом.

Уровень комплемента нормальный или повышен.

Антитела к двуспиральной ДНК, ANCA, SLC70; HLA-B27– отрицательные

Лабораторная диагностика

ОАК, микроскопического исследования осадка мочи, определение белка в моче (изменений нет)

Микро-, макрогематурия может быть следствием токсического влияния НПВП и иммунодепрессантов на почки; протеинурия может быть проявлением амилоидоза почек.

Лабораторная диагностика

Прокальцитонинный тест пациентам с фебрильной лихорадкой (при ЮА без инфекционных осложнений тест – отрицательный. При остром воспалительном ответе значение будет высоким.)

Кожная проба с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест) проводится всем пациентам для исключения инфицированности микобактериями туберкулеза и для проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом костей при моноартикулярном или олигоартикулярном варианте суставного синдрома.

Лабораторная диагностика

Определение IgA, IgM, IgG в крови к *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с кишечными, микоплазменными и хламидийными инфекциями).

Лабораторная диагностика

ИРИФ на определение IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови (проводится пациентам, у которых есть анамнестические данные о походе в лес, проживании в районах, эндемичных по распространению клеща, укусе клеща, для дифференциальной диагностики с боррелиозом)/

Лабораторная диагностика

Бактериологическое исследование слизи с миндалин и с задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы (часто болеющим детям ОРИ, бронхитами, пневмониями, патологией ЛОР-органов).

Лабораторная диагностика

Микробиологическое исследование крови и мочи проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с острым воспалительным ответом (сепсисом) для исключения бактериемии.

Инструментальная диагностика

УЗИ ОБП, почек, л/у всем: Может выявляться увеличение размеров и изменения паренхимы печени и селезенки, лимфаденопатия.

ЭхоКГ всем: при ЮИА без системных проявлений патологий нет; при поражении аортального клапана выявляются типичные признаки аортальной недостаточности.

ЭКГ всем: при ЮИА без системных проявлений изменений нет.

Инструментальная диагностика

Проведение исследования функции внешнего дыхания у пациентов с поражением легких:

- при ЮИА без системных проявлений изменений нет
- у пациентов с *РФ* *позитивным полиартритом* выявляются: уменьшение дыхательного объема и диффузионной поверхности легких; при пневмоните – рестрикция, при обструктивном бронхолите - обструкция.

Инструментальная диагностика

УЗИ пораженных суставов: определяется количество синовиальной жидкости, состояние синовиальной оболочки и суставного хряща.

Rg пораженных суставов: выявляет остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др.

Инструментальная диагностика

КТ пораженных суставов: проводится пациентам с *моноартритом* или поражением *двух суставов*, для дифференциальной диагностики с туберкулезом костей, остеомиелитом, опухолями костей, метастазами в кости.

МРТ пораженных суставов: синовит, жидкость в полости сустава; разрастание синовиальной оболочки (паннуса), отек костного мозга, патологические изменения хряща на ранних стадиях ЮА.

Инструментальная диагностика

- проводится всем пациентам для дифференциальной диагностики с другими ревматическими болезнями, туберкулезом, объемными образованиями.
- при поражении легких при *РФ-позитивном полиартрите* выявляются: симптом «матового стекла», бронхоэктазы или бронхиолоэктазы, фиброз.

Иная диагностика

Консультации окулиста с обязательной биомикроскопией глаза:

- проводится всем пациентам для исключения увеита.
- пациентам с увеитом – для определения степени активности увеита и коррекции местной терапии.

Консультации гематолога, онколога, ортопеда-травматолога, генетика, эндокринолога, гастроэнтеролога, отоларинголога, фтизиатра.

Лечение

I. Консервативное лечение

- **При наличии выраженного болевого синдрома** –
 - диклофенак натрия (с 6 лет) 2–3 мг/кг/сутки
 - нимесулид (с 12 лет) 3–5 мг/кг/сутки
 - мелоксикам (с 15 лет) 7,5–15 мг/сутки.
- **При наличии выраженного артрита** - внутрисуставное введение ГК на любом этапе болезни в качестве сопутствующей терапии. Для введения рекомендуются бетаметазон или триамцинолон ацетонид не чаще 1 раза в 4 мес.
- **Иммуносупрессивные препараты:**
 - метотрексат 10-15 мг/м² 1 раз в нед. подкожно или внутримышечно.
 - лефлуномид в дозе 0,6 мг/кг/сутки, не больше 20 мг/сут (при высокой активности болезни и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при средней активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза).

- ГИБП (ингибитор ФНО- α): рекомендуется при неэффективности метотрексата или лефлуномида в максимально переносимой дозировке с высокой и средней активностью болезни вне зависимости от факторов неблагоприятного прогноза или их непереносимости, также рекомендуется пациентам, которые получали метотрексат или лефлуномид в течение 6 месяцев с низкой активностью болезни вне зависимости факторов неблагоприятного прогноза.

- **Адалимумаб** детям с 13 до 17 лет рекомендуется назначать в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед, а детям с 4 до 12 лет – в дозе 24 мг/м² поверхности тела, максимальная доза составляет 40 мг.

- **Этанерцепт** рекомендуется назначать в дозе 0,4 мг/кг/введение подкожно 2 раза в нед или 0,8 мг/кг/введение 1 раз в нед.

- **Переключение на тоцилизумаб** в дозе 8 мг/кг массы тела на введение у детей с массой тела ≥ 30 кг и в дозе 12 мг/кг массы тела на введение – у детей с массой тела < 30 кг внутривенно 1 раз в 4 нед, в комбинации или без метотрексата (рекомендуется при неэффективности ингибиторов ФНО).

- ***- Переключение на абатацепт*** по 10 мг/кг/ внутривенно по схеме 0, 2, 4-я нед, далее каждые 4 нед. в комбинации с метотрексатом при неэффективности ингибиторов ФНО а в течение 4-х месяцев с высокой активностью болезни вне зависимости от наличия неблагоприятного прогноза, а также пациентам со средней активностью болезни и наличием факторов неблагоприятного прогноза.
- ***Назначение второго ингибитора ФНО-α рекомендуется*** при неэффективности первого ингибитора ФНО-α в течение 4 мес в случае высокой или средней степени активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности абатацепта в течение 3 мес или тоцилизумаба в течение 4 мес в случае высокой активности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза; при неэффективности абатацепта или тоцилизумаба в течение 6 мес в случае высокой или средней активности болезни вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза.
- ***Рекомендуется переключение на ритуксимаб*** 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных нед в сочетании с метотрексатом 10-15 мг/м²/введение 1 раз в нед подкожно.
- ***Назначение ГК в сочетании с перечисленными выше методами лечения*** - преднизолон перорально в дозе 0,25-0,5 мг/кг в сутки, пациентам с высокой активностью болезни и неэффективностью метотрексата или лефлуномида в максимально переносимой дозировке и генноинженерных биологических препаратов с высокой активностью болезни с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

Увеит, ассоциированный с ЮИА.

- Местное лечение и коррекция терапии офтальмологом.
- Рекомендуется проведение форсажа с дексаметазонсодержащими каплями при остром течении увеита: дексаметазон по 1 капле 6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) + НПВП-содержащие капли (диклофенак, индометацин) по 1–2 капле 4–6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены.
- Парабульбарные инъекции бетаметазона (по 0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней при неэффективности местной терапии ГК и при тяжелом пануевеите.
- Метотрексат - при неэффективности местного лечения (отсутствие ремиссии увеита через 3 мес).
- Адалимумаб, циклоспорин - при неэффективности метотрексата (отсутствие ремиссии увеита через 3 мес).
- Абатацепт рекомендуется при неэффективности метотрексата, и/или ицклоспорина и/или адалимумаба (отсутствие ремиссии увеита через 3 мес), рекомендуется назначение ГК в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

Хирургическое лечение

- Эндопротезирование тазобедренных суставов проводится детям с 3- 4 стадией вторичного коксартроза.

Немедикаментозное лечение

- Рекомендуется в периоды обострения заболевания ограничивать двигательный режим ребенка - физические упражнения способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жестком матрасе и тонкой подушке. Исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.
- Необходимо употребление пищи с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.