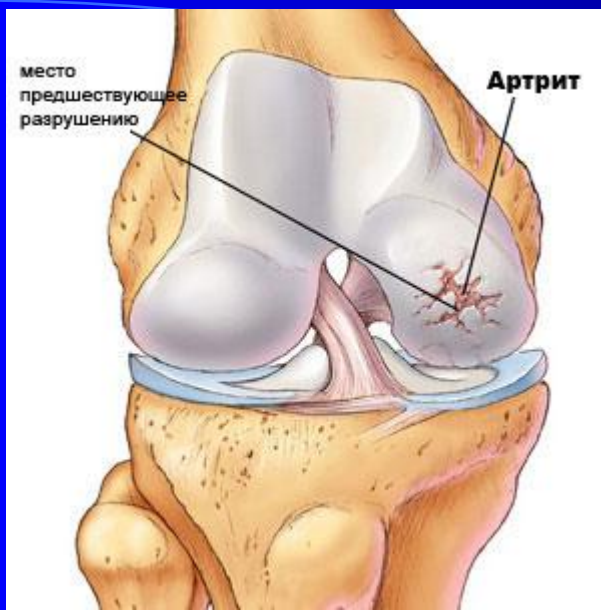


СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ



доц. Синицька В.О



Ювенільний ідіопатичний артрит - це захворювання з

хронічним системним ураженням сполучної тканини, невизначеної етіології із складним автоімунним патогенезом, яке проявляється прогресуючими змінами переважно у синовіальних суглобах по типу ерозивно-деструктивного поліартриту, але нерідко з позасуглобовими проблемами

АКТУАЛЬНІСТЬ ЮІА

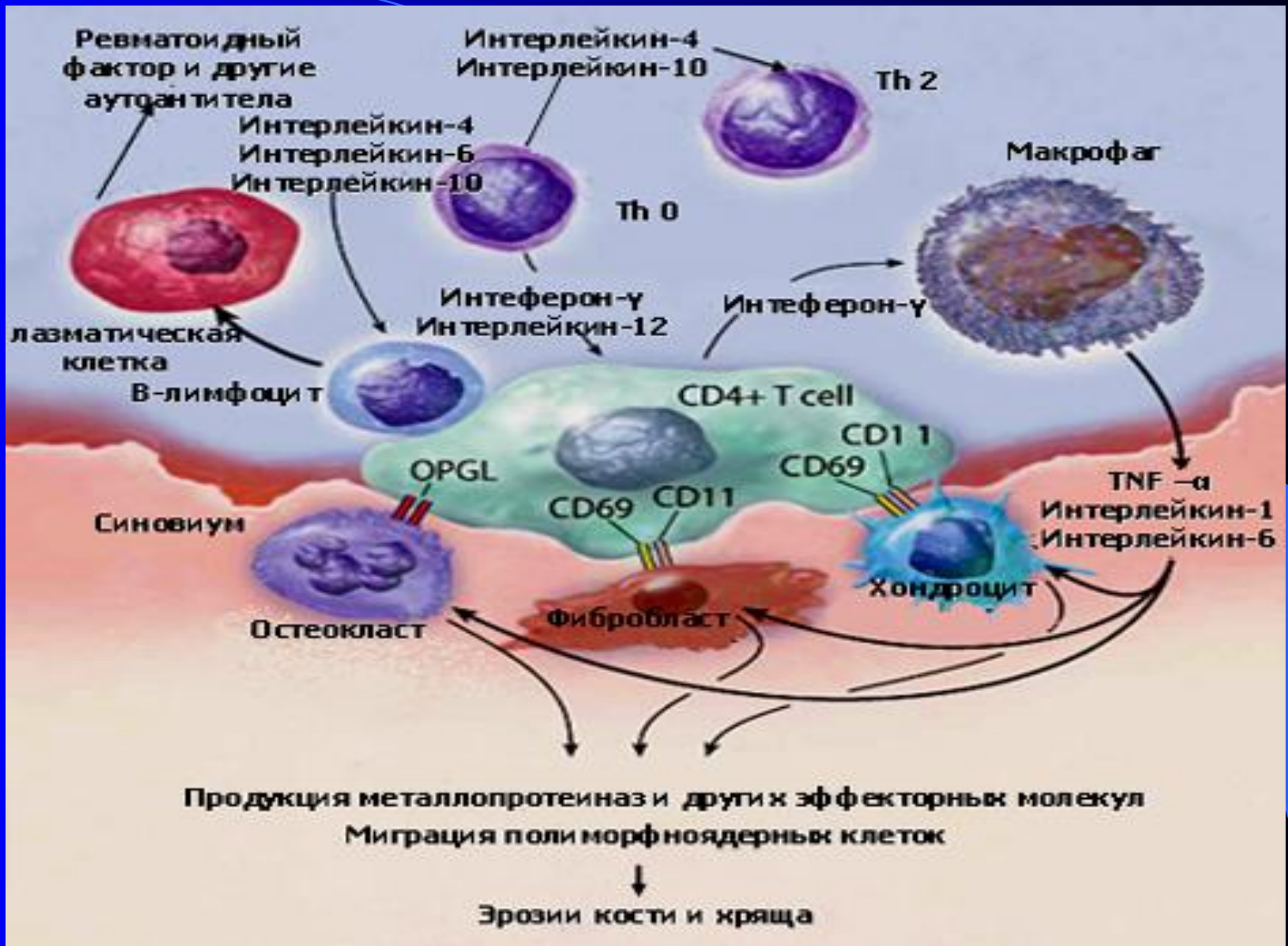
- Захворювання зустрічається нерідко, за даними дитячого ревмокардіолога в нашій області щорічно реєструється до 25 нових випадків серед дітей різних вікових періодів,
- в Україні -491, в 2017 році - 0,36 випадків на 1000 дітей до 16 р.
- За данимим ВООЗ хворіє 0,5 – 5% населення, на дитячий вік припадає до 5%
- Набуває хронічного перебігу, приводить до інвалідизації, а то і смерті дитини. У 30 - 50 % хворих на ювенільний артрит розвивається інвалідність після 3 - 5 років хвороби. Розвиток інвалідності серед дітей, хворих на ювенільний артрит, та зниження працездатності в дорослому віці є найважливішим соціально-економічним наслідком цього захворювання.
- Близько 25% - важкий та середньоважкий перебіг.
- 10% - потребують сторонньої допомоги в побуті.
- Захворювання формується переважно на генетично підготовленому ґрунті, причому у дітей з типом системи НЛА - В 27 – В 6; відмічено більш важкий перебіг, переважно серопозитивний варіант захворювання



Етіологія, патогенез і патоморфологія

вивчені недостатньо, однак існують підстави для припущення такої схеми:

- 1) пусковими факторами ЮІА є: переохолодження (частіше навесні і восени), гіперінсоляція, бактеріальна, а можливо і вірусна інфекція на фоні спадкової схильності. Стан дитини відіграє важливу роль у виникненні ЮІА, тому загальнооздоровчі заходи необхідно вважати найважливішими у профілактиці цього захворювання;
- 2) стрептокок, стафілокок, їх L-форми, віруси, мікоплазми можуть викликати порушення імунного гомеостазу, відіграючи роль екзогенних антигенів (АГ);
- 3) порушуються гуморальні і клітинні ланки імунітету, АГ циркулюють у надлишку, під їх впливом утворюються аутоантигени, посилюються імунні й автоімунні процеси, особливо пов'язані з IgG, виникають дефекти клітинного імунітету (зниження бластотрансформації лімфоцитів), утворюються антитіла до власного гамма-глобуліну;
- 4) імунологічні реакції призводять до патологічних змін, перш за все, в суглобах, що чітко проявляється в клініці у вигляді рентгенологічних змін.



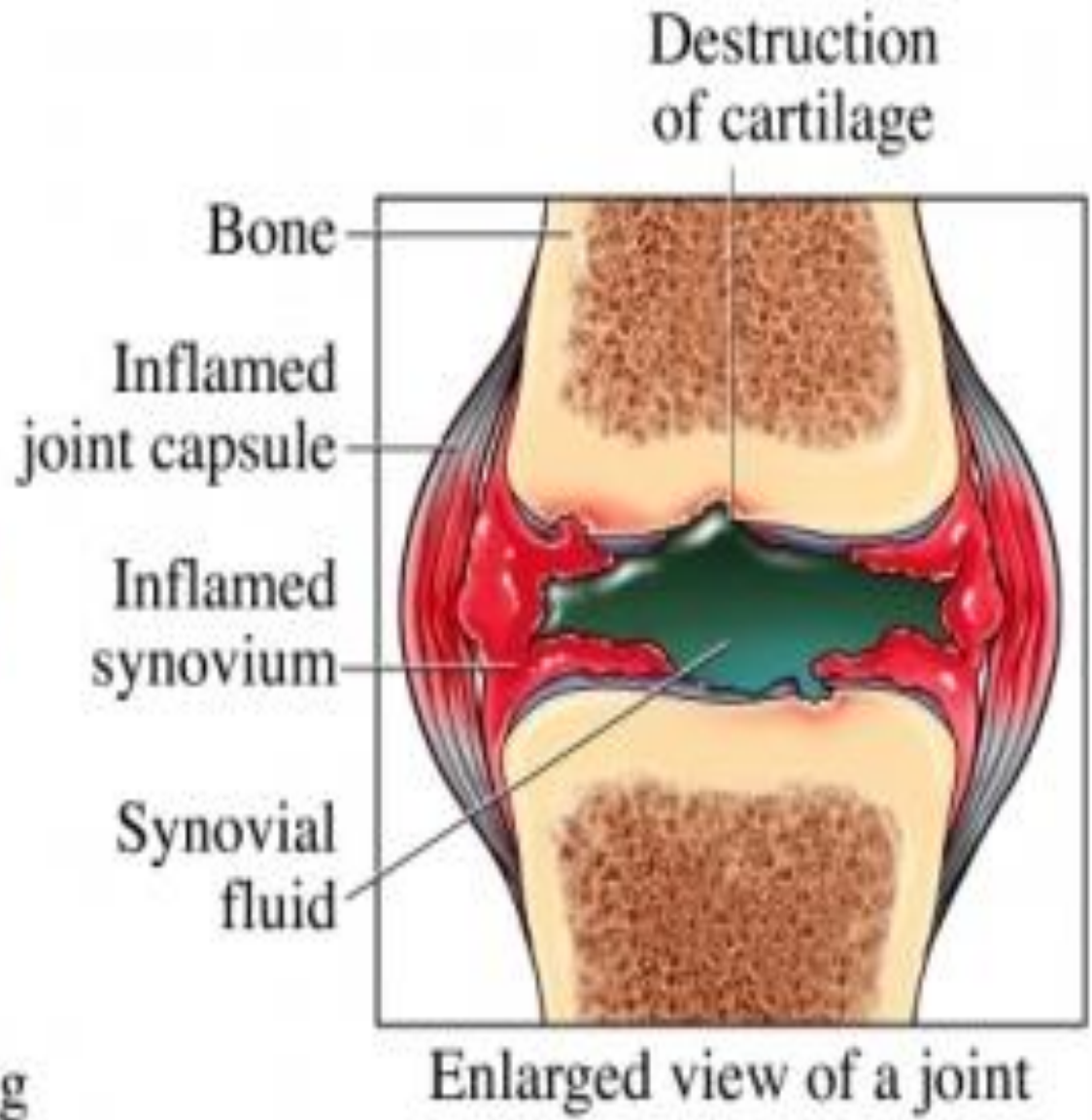


ПАТОГЕНЕЗ

- Мішень –синовіальна оболонка → хронічне запалення: активація та проліферація макрофагів, Т- і В-лімфоцитів → виділення медіаторів запалення : цитокінів, факторів росту → синтез антицитрулінових антитіл, формування іммуних комплексів → прогресія сполучної тканини з виділенням протеолітичних ферментів → активацією циклооксигенази-2 та → підвищенням синтезу простагландинів, → активацією остеокластів з послідуною деструкцією кісткової тканини



Joint pain occurring in various joints



Enlarged view of a joint

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ЮІА

- - артрит одного чи більше суглобів понад 6 неділь;
з перевагою ранкової скутості;
 - - поширення артритів після ураження першого;
 - - симетричність ураження дрібних суглобів;
 - - синовіїти, бурсити;
 - - формування контрактур суглобів;
 - - розвиток м'язової атрофії;
 - - ураження очей;
- до 10% є першою ознакою хвороби





ПАРАКЛІНІЧНІ КРИТЕРІЇ ЮІА

Радіологічні:

- остеопороз, дрібнокістозна перебудова кісткової структури епіфізів;
- звуження суглобових щілин, кісткові ерозії, анкілози;
- порушення росту кісток;
- ураження шийного відділу хребта;

Лабораторні:

- позитивний ревматоїдний фактор;
- позитивні дані біопсії синовіальної оболонки;
- підвищення рівня антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (А ССР)
- визначення антинуклеарних антитіл (ANA) у підвищеному титрі

РАДІОЛОЛОГІЧНІ СТАДІЇ

- ⚙ Стадія Ia: Кісткові елементи суглобів без змін, набряк периартикулярних м'яких тканин
- ⚙ Стадія Ib: Початковий остеопороз у ділянці суглоба
- ⚙ Стадія II: Звуження порожнини суглоба та початкова субкортикальна деструкція кісток (узури та кісти)
- ⚙ Стадія III: Руйнування суглобу без анкілозу
- ⚙ Стадія IV: Фаза репарації без руйнування суглоба із склерозуванням, анкілостозами, а також утворенням остеофітів





R. B. 12 p. 1271
10'0 1033 0.02



D

Особливості ЮІА

- часті ураження колінних суглобів, шийного відділу хребта, нижньощелепних суглобів;
- відносно рідке втягнення в патологічний процес дрібних суглобів кистей;
- частіша, ніж у дорослих, асиметрія ураження суглобів;

Для проведення оцінки активності захворювання можна використовувати психометричну шкалу Лайкерта [Likert scale, 5]

- 1. Загальна оцінка активності захворювання у дитини з ЮІА лікарем проводиться з урахуванням суб'єктивного сприйняття лікарем стану пацієнта [як підсумок загального стану, даних лабораторних та інструментальних обстежень].
- 2. Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками є суб'єктивним відображенням на шкалі підсумку загального стану самого пацієнта або його батьків [самопочуття, рухової активності, відношення до оточуючого світу тощо].

Шкала активності JADAS

В педіатричній практиці використовують шкалу активності JADAS3 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) ,

обраховується за допомогою трьох клінічних показників:

$JADAS3 = KAC + ZOП + ZOЛ,$

KAC — кількість суглобів з активним артритом;
ZOП— загальна оцінка батьками/пацієнтом; ZOЛ— загальна оцінка лікарем

Ступені активності захворювання

Низький [необхідно задовольнити всі пункти]

- 4 або менше активних суглобів
- Нормальний рівень ШОЕ та СРБ
- Загальна оцінка активності захворювання лікарем < 4 із 10
- Загальна оцінка благополуччя пацієнтом/батьками < 2 із 10

Середній [пацієнт не задовільняє критерії низької та високої активності]

- 1 або більше критеріїв вище ніж для низької активності та менше 3-х критеріїв високої активності

Високий [необхідно задовільнити хоча б 3 критерії]

- 8 та більше активних* суглобів
- ШОЕ або СРБ більш ніж в 2 рази перевищують верхню межу норми
- Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥ 7 із 10

Хворобомодифікуючі протиревматоїдні препарати (ХМПП)

- Метотрексат (Ревматекс та Фолекс)
- Азатиоприн (Імунар)
- Циклоспорин (Неорал та Сандімун)
- Циклофосфамід (Цитоксан та Неозар)
- Гідроксихлорокин (Плаквенил)
- Лефдьюномід (Арава) - ефективний у дорослих, однак у дитячій практиці не дозволений
- Сульфасалазин (Азульфідин)

Базисні препарати - клас I

- 1- хворобомодифікуючі протиревматоїдні препарати (ХМПП) – зменшують та запобігають руйнуванню суглобів, зберігають їх функцію, зменшують витрати на лікування та підтримують активність пацієнтів:
- - *цитостатики* *метотрексат* – 10-15 мг/м² щотижнево, довготривало п/ш чи внутрішньо, *циклофосфамід* 1 мг/кг добу, *імуран* (азатіоприн) 1 мг/кг добу в 3 прийоми, *хлорбутин* (лейкеран) 0,05 – 0,1 мг/кг ввечері, ефективний при швидкопрогресуючому перебігу з високою активністю процесу

Біологічні агенти (модифікуючі біологічну реакцію)

- Десять років тому був застосований новий метод лікування, який назвали біологічним. Це сама нова група препаратів, які є найбільш перспективними у лікуванні ЮІА, особливо при відсутності ефекту від хворобомодифікуючих середників.
- Вони впливають на особливі компоненти іммуної системи, які мають ведучу дію в генезі захворювання. Біологічні агенти можуть суттєво уповільнювати прогрес патологічного процесу.
- Як правило, при лікуванні доцільно поєднувати біологічний агент з 1 чи 2 хворобомодифікуючими препаратами, за звичай це метотрексат. Що дозволяє зменшити їх дози, а тим самим і зменшити ризик побічних ефектів.
- До складу біологічних агентів входять:
 - Ембрел
 - Хумира
 - Актемра
 - Оренція
 - Ремікад
 - Ритуксан

Інгібування TNF- α

- Уперше почали використовувати інгібітори TNF- α (фактора некрозу пухлин α), ефективність яких була продемонстрована у хворих на поліартикулярний ЮІА.
- TNF- α – цитокін, який бере участь у системному запальному процесі, включаючи індукцію синтезу IL-1 (інтерлейкіну 1), IL-6, TNF- α , збільшення рухливості лейкоцитів, збільшення проникливості судин мікроциркуляторного русла, посилення процесів апоптозу, що запускає каскад запальних процесів, які відіграють основну роль при ревматичному запаленні.

Блокування TNF- α

- У світі схваленими для лікування хворих на ідіопатичний артрит є химерні моноклональні антитіла до TNF- α (інфліксимаб),
- повністю людські рекомбінантні моноклональні антитіла до TNF- α (адалімумаб і толімумаб) та
- гібридний білок, який складається з двох рецепторів розчинного рецептора TNF- α (етанерцепт). Етанерцепт зв'язується з молекулою TNF- α , блокуючи її подальшу взаємодію з рецептором на поверхні клітин.

ЕНБРЕЛ (Етанерцепт)

- в основному використовується і є ефективним у хворих із поліартритом.

Першим історичним дослідженням його ефективності була робота, опублікована у 2000 р. Даніелом Ловелом.

- На сьогодні опубліковані результати досліджень, у яких етанерцепт показав свою ефективність у хворих на олігоартрит, ентезит-артрит, псоріатичний артрит

Інтервали використання для етанерцепту – 3-7 днів, в дозі 0,4 мг/кг

ЕНБРЕЛ (Етанерцепт)

Энбрел 25мг №4

10,000.00 грн.



Адалімумаб (Хуміра)

- Адалімумаб – це людські моноклональні анти-TNF- α -антитіла, які зв'язують TNF- α в організмі та запобігають зв'язуванню TNF- α з його рецептором і появі подальшого цитокін-опосередкованого запального процесу.
- Адалімумаб дозволений для лікування хворих на поліартикулярний ЮІА, старших 4-х років, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом. Це єдиний інгібітор TNF- α , дозволений для лікування ЮІА в Україні з 2010 року.
- Адалімумаб ефективний при лікуванні поліартикулярного ЮІА
- рекомендують використовувати препарат у дозі 20 мг кожні два тижні у дітей із масою тіла менше 30 кг.
- У дітей із масою тіла більше 30 кг рекомендують використовувати дозу 40 мг кожні два тижні
- Адалімумаб виявився ефективним при лікуванні хронічного рецидивуючого переднього увеїту, який виявляють майже у 20% хворих на олігоартикулярний ЮІА, а також при проведенні терапії серонегативного поліартриту, псоріатичного артрити

Хумира 40 мг/0.8 мл флакон розчин для ін'єкцій

34.866.95 грн



Інгібування ІЛ-1

- ІЛ-1 β – це прозапальний цитокін, який виробляється моноцитами/макрофагами й дендритними клітинами.
- Відомо, що ІЛ-1 β діє на кістковий мозок та стимулює гранулоцитопоез, що проявляється нейтрофіліозом у периферичній крові.
- Вплив на рецептори до ІЛ-1 β у головному мозку активує терморегуляцію в гіпоталамусі, що викликає гарячку. ІЛ-1 β діє на свої рецептори на клітинах ендотелію, що може спричинити висипку у хворих на системний ЮРА, а також стимулює вироблення ІЛ6.
- Цілковитим обґрунтованим є твердження, що ІЛ-1 β – основний медіатор запального каскаду у хворих на системний ЮІА. Цей цитокін є мішенню в лікуванні системного ЮІА.
- У світі існують такі інгібітори ІЛ-1 β шляху: анакінра, тоцилізумаб, канакінумаб, рілоцепт.

Актемра 200 мг/10 мл 9,000.00 грн.

Актемра 400 мг/20 мл 13,000.00 грн.



Рекомендовано виокремлювати п'ять терапевтичних груп для хворих на ЮОІА

1. Хворі на ЮОІА з артритом 4-х і менше суглобів у дебюті (олігоартикулярний).
- 2. Хворі на ЮОІА з артритом 5-ти і більше суглобів у дебюті (поліартикулярний).
- 3. Хворі на ЮОІА з активним сакроілеїтом.
- 4. Хворі на системний ЮОІА з активними системними проявами (але без активного артриту).
- 5. Хворі на системний ЮОІА з наявністю активних артритів (без активних системних проявів).

- Паукіартикулярний (олігоартрит)

- ° Клінічно: 1-4 уражених суглобів у перші 6 місяців; насамперед коліна (++) і щиколотки
- (+), рідше пальці; ніколи не перебігає із залученням суглобів стегна
- ° Піковий вік <6 років
- ° співвідношення за статтю Ж: Ч= 4: 1
- °% від всіх випадків: 50-60%
- ° Позасуглобові: 30% супроводжується переднім увеїтом
- ° Лабораторні дані: ANA (антинуклеарні антитіла) + у 60%; інші тести нормальні; може бути незначно підвищений ШОЕ, СРБ
- ° Лікування: НПЗП + внутрішньосуглобові стероїди за потребою; метотрексат є необхідним рідко.

Олігоартрит персистуючий

- Ця група лікування **включає** пацієнтів із наступних категорій ЮІА: персистуючий олігоартрит, псоріатичний артрит, артрит асоційований з ентезитами та недиференційований артрит, у яких протягом усього перебігу захворювання розвинулося лише в 4-х або менше суглобах

Олігоартрит поширений

- Артрит 1- 4 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби; артрит 4 і більше суглобів після 6 місяців хвороби

Поліартикулярний, РФ- ПОЗИТИВНИЙ

- Клінічно: ≥ 5 суглобів, як зазначено вище, але перебігає як агресивний симетричний поліартрит
 - ○ Піковий вік: 9-12 років
 - ○ Ж:Ч = 9: 1
 - ○% всіх: <10%
 - ○ Позасуглобові: ревматоїдні вузлики в 10% (більш агресивний перебіг)
 - -Лабораторні дані: РФ позитивний; ШОЕ сильно підвищена, СРБ підвищений до верхньої межі норми; легка анемія; якщо антитіла до циклічного цитрудінового пептиду є позитивними, то перебіг хвороби є значно гіршим.
 - ○ **Лікування:** тривала ремісія малоймовірна; раннє агресивне лікування виправдане

Поліартрит із позитивним ревматоїдним фактором

- Артрит більше 5 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби, асоційований із наявністю ревматоїдного фактора у щонайменше двох обстеженнях
- хворіють на цей варіант переважно дівчатка старшого шкільного віку,
- у яких є симетричні артрити великих і дрібних суглобів, що в 75 % випадків АНА-позитивні, а генетично це DR4-позитивні особи.
- І це ранній початок класичного дорослого ревматоїдного артриту, який, у дитячому віці зустрічається надзвичайно рідко.

Поліартикулярний, РФ - негативний

- ° Клінічно: 5 суглобів за перші 6 місяців; малі та великі суглоби, можуть бути залучені хребет та кістки тазу
- ° Піковий вік: 6-7 років
- ° Ж: Ч= 3: 1
- °% від усіх: 30%
- ° Позасуглобові: 10% супроводжується переднім увеїтом
- ° Лабораторії: ANA + у 40%; РФ негативний; ШОЕ підвищена (може бути значно), але СРБ незначно підвищений або в нормі; легка анемія
- ° *Лікування*: НПЗЗ + метотрексат; якщо не реагує, анти-TNF або інші біологічні препарати (як затверджено FDA для дітей)



Ентезопатичний ювенільний артрит

- Ентезит – це запалення ділянки суглоба, в якому поєднується кістка і сухожилля. Уражаються зазвичай поперековий відділ хребта, крижово-клубові суглоби, колінні суглоби, щиколотки.
- Діагностується така форма частіше у хлопчиків у віці 7-8 років.
- Ускладненнями при такому артриті є псоріаз, ірит, анкілозуючий спондиліт.

Ентезит-асоційований артрит

- Артрит і ентезит або артрит чи ентезит із щонайменше двома такими ознаками:
 - наявна або задокументована в минулому чутливість сакроілеальних з'єднань і/або запальний біль у спині;
 - наявність HLA B27;
 - початок артрити у хлопчиків після 6 років;
 - гострий (симптоматичний) передній увеїт;
 - анамнестичні дані про анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроілеїт із запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера або гострий передній увеїт в осіб першого ступеня спорідненості



Системний артрит

- Артрит одного й більше суглобів із наявною або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад два тижні разом із однією і більше ознаками:
 - короткотривале, нефіксоване еритематозне висипання;
 - генералізоване збільшення лімфатичних вузлів;
 - гепато- і спленомегалія;
 - серозити
- **Псоріатичний артрит** - артрит або псоріаз і щонайменше дві з наступних ознак: дактиліт, пошкодження нігтів, псоріаз у родичів 1–2-го ступеня спорідненості або псоріазоподібний висип
- **Недиференційований артрит**
- Артрит, який не відповідає критеріям жодної категорії або відповідає критеріям 2 або більше перерахованих вище категорій

Системний варіант

- ° Клінічно: артрит може вражати будь-яку кількість суглобів, але зазвичай зміни полісуглобові, руйнівні і в кінцевому результаті впливають на стегна, хребет і кістки тазу
- ° Піковий вік: 2-4 роки
- ° Ж: Ч=1: 1
- °% всіх випадків: <10%
- ° Позасуглобові зміни: для початкової діагностики, крім артриту в ≥ 1 суглобі, необхідно мати або передуює лихоманка ≥ 2 тижні, задокументована як постійна (щодня, підвищується до 39° , потім падає назад до 37°) принаймні 3 дні за період ≥ 2 тижні плюс ≥ 1 наступний
- ° Непостійна (нефіксована, мігруюча висипка; тривалістю близько 1 години); еритематозна, висипка (лінійна або кругла), яка локалізується найбільше у ділянці тулуба і проксимальних відділах кінцівок
- ° Генералізоване ураження лімфатичних вузлів
- ° Гепатомегалія спленомегалія (або те і інше)

Системний варіант



Хворі на ЮРА з системним артритом з активними артритами

Після 1-го місяця терапії НПЗП та в/с ін'єкцій глюкокортикоїдів у разі необхідності
Активність: **низька, середня, висока**
Несприятливі прогностичні фактори: **немає значення**

Метотрексат
+/- НПЗП або в/с ін'єкції за потреби

Після 3-х місяців терапії метотрексатом
Активність: **середня, висока**
Несприятливі прогностичні фактори: **немає значення**

Інгібітор TNF- α
+/- НПЗП або в/с ін'єкції за потреби

Анакінра
+/- НПЗП або в/с ін'єкції за потреби

Після 4-х місяців терапії анти-TNF- α
Активність: **середня, висока**
Несприятливі прогностичні фактори: **немає значення**

Абатацепт

Рисунок 5. Рекомендована схема лікування хворих на системний ЮРА з наявністю активних артритів (без активних системних проявів)

КЛАС II а

- *Нестероїдні протизапальні* – традиційні препарати, з яких розпочинається лікування будь-якого артриту до уточнення його генезу та характеру перебігу. Їх більше 70 лікарських хімічних форм, понад 200 торгівельних назв, які є на нашому фармацевтичному ринку,
- тому завжди є дилема – з чого розпочати, коли буде кращий ефект

Неселективні інгібітори ЦОГ

- інгібують синтез циклооксигенази - ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти – попередника простагландинів, які також впливають на функціонування шлунку та нирок

- “золотий стандарт” протизапальної активності- диклофенак натрію (ортофен, вольтарен, дикло-Ф, диклоберл, диклобрю, дикламакс, наклофен, фелоран, верал, вотрекс, реметан, санфілак) –
2 – 3 мг/кг добу, довготривало,
- часто є ускладнення, як зі сторони травного каналу так і інші: алергії, порушення пам’яті, головокружіння, тому не рекомендується вживати з базисними препаратами в один день

СЕЛЕКТИВНІ ЦОГ – 2 –

блокують синтез простагландинів, які виділяються під час запалення, пригнічують мітогенез, клітинну проліферацію та деструкцію

- Німесулід (найз, месулід, німід, німесил, сіган, німегезік) – високоєфективний препарат з мінімальною кількістю побічних ефектів, хоча анальгезуючий ефект у них невисокий – 5 мг/кг добу;
- до 12 років – обережно, під контролем функції печінки.
- Моваліс (мелоксикам) – хороший знеболюючий ефект, - 7,5 мг/добу, після 2-х років - 0,25 мг/кг

ГЛКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

- Системне примінення ГКС проводиться при системних формах та високій активності ЮІА
- Доза по преднізолону 0,5 – 1,0 мг/кг добу, вживати бажано до 8⁰⁰. Коли найвища активність пучкової зони наднирників і найменша вірогідність їх пригнічення, Є повідомлення про прийом ГКС о 2 год ночі, доказано, що в цей час 5 мг преднізолону має ефект 15 мг ранішнього прийому
- Індекс безпеки найнижчий у метилпреднізолону (1,6) ніж дексаметазону (2,6)
Пульстерапія (15 мг/кг метипреду в/в 3 дні) показана при високій активності

Клас II в

- Препарати системної ензимотерапії – протизапальна, фібринолітична, імуномодуюча, протинабрякова дія
- вобензим 3-7 т * 3 рази на добу 1 – 3 міс
- Рекомбінантні інтерферони – реаферон чи віферон
- Еферентні методи – плазмаферез, кріоферез, каскадна плазмофільтрація, гемосорбція при високій активності в поєднанні з пульс-терапією

СХЕМИ ТЕРАПІЇ

- Метотрексат + хіноліни
- Метотрексат + сульфасалазін
- Метотрексат + невеликі дози ГКС
- Метотрексат + хумира
- Метотрексат + невеликі дози ГКС + актемра
- Метотрексат + хіноліни + сульфасалазін

Локальна терапія

- В/суглобове введення пролонгованих ГКС – кеналог, метипред, дипроспан через 7 – 10 днів, переважно у великі суглоби
- Мазеві та гелеві форми НПЗП
- Фізіотерапія – фонофорез чи електрофорез з ГКС чи НПЗП, як симптоматичний (знеболюючий) засіб
- Грязелікування в період стійкої
- Масаж та ЛФК



Диспансеризація

Завдання:

- Продовження базисної терапії, ЛФК
- Лікування остеопорозу
- Підтримання активності процесу на низькому рівні
- Профілактика загострень
- Відновлення функції уражених суглобів
- Підготовка до сан-курортного лікування
- Санація хронічних вогнищ інфекції



Важливим є вирішення ПИТАННЯ

щодо організації індивідуального навчання на
дому при швидкопрогресуючому перебігу та
стійкій втраті функції суглобів

Огляд ревмокардіолога 1 раз 2-3 міс,
при стійкій ремісії 2 рази в рік

Окуліст, ортопед - по досягнення ремісії
1 раз в квартал

Діти, хворі на ЮІА, з диспансерного обліку не
знімаються

ДЯКУЄМО ЗА УВАГУ

