

## Системный вариант ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита у детей и подростков: новое в лечении (обзор литературы и собственные наблюдения)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:505-13. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107633

**Резюме.** Представлены основные взгляды на одно из самых сложных патологических состояний в детской ревматологии — системный артрит. Подана характеристика классификационных позиций данного заболевания, освещены патогенетические основы, актуальные на современном этапе, основные подходы к его терапии. Данные исследований последних лет позволяют считать, что системный артрит относится к отдельной нозологической форме в структуре ювенильного идиопатического артрита с развитием активации врожденного иммунитета, наличием генетической детерминации и возникновением цитокинового дисбаланса с превалированием интерлейкинов 1 и 6. Менеджмент системного артрита требует агрессивной и достаточно быстрой терапии с применением высокодозовых глюкокортикоидов и биологической терапии. Данное заболевание отличается развитием большого спектра осложнений, среди которых особого внимания заслуживает жизнеугрожающее состояние — синдром активации макрофагов. Раннее эффективное лечение является крайне желательным, поскольку существует ряд возможностей для купирования патологической реакции иммунной системы и предотвращения дальнейшего развития заболевания. Общая стратегия лечения системного артрита является более важной, чем индивидуальные терапевтические агенты. Структура терапии системного артрита может быть шире, чем те, которые описаны в современных рекомендациях и протоколах.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; системный артрит; лечение; обзор

В течение последних десятилетий активно обсуждается вопрос о природе и нозологической принадлежности хронических артритов у детей. Изменялась терминология этой группы заболеваний — от «ювенильного хронического артрита», термина, принятого в 1978 г. на конгрессе EULAR, до «ювенильного ревматоидного артрита», предложенного в 1998 г. американским колледжем ревматологов (ACR), и «ювенильного идиопатического артрита», принятого на конгрессе ILAR в 2001 г. [1].

Ювенильный артрит был впервые описан George Frederick Still в 1897 г. как «особая форма болезни суставов, встречающаяся у детей» [2]. G.F. Still выделил у детей ревматоидный артрит, артропатию Жакку и системное начало артрита, которое до сих пор носит его имя. Он описал особенности поражения суставов у детей, отличающиеся от таковых ревматоидного артрита взрослых, и подчеркнул, что заболевание начинается до потери молочных зубов, с половым диморфизмом 50 : 50, лихорадкой, лимфаденопатией, спленомегалией,

полисерозитом, анемией, отсутствием деформаций суставов и задержкой роста.

В XX веке происходили изменения в названии: от «болезни Стилла» до «ювенильного артрита», «ювенильного ревматоидного артрита» (ЮРА), «инфекционного неспецифического артрита», «ювенильного хронического артрита» и «деформирующего артрита». В 1994 году постоянный комитет педиатрической ревматологии при Всемирной организации здравоохранения предложил упразднить все прежние термины и ввести термин «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА), а в 1997 году педиатрический субкомитет при ILAR модифицировал классификационные аспекты ЮИА. Параллельно с этим существует также и Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в которой выделена рубрика M08.0–08.9 «Ювенильный артрит», где отдельным пунктом обозначен ювенильный артрит с системным началом [3].

На очередном Европейском конгрессе детских ревматологов А. Martini (PReS, 2014) представил последние наработки по данному вопросу, в соответствии с которыми ЮИА следует рассматривать не как заболевание, а как диагноз исключения, охватывающий все формы артрита, начинающиеся в возрасте до 16 лет, сохраняющиеся более 6 недель и имеющие неизвестное происхождение [4, 5].

Эта гетерогенная группа хронического артрита была классифицирована на основании клинических и лабораторных данных с целью определения однородных несовместимых категорий, пригодных для этиопатогенетических исследований. В течение последних лет накопилось достаточно данных, чтобы предположить, что некоторые категории ЮИА представляют вполне конкретные нозологические единицы, а другие составляют гетерогенные группы.

В последних рекомендациях (PReS, 2014–2015 гг.) по пересмотру классификации хронических артритов у детей предложено выделять ювенильный идиопатический артрит и следующие его субтипы:

1. Системный ЮИА:
  - а) с активными суставными проявлениями;
  - б) активными висцеральными проявлениями (серозиты, гепатолиенальный).
2. Полиартикулярный ЮИА:
  - а) позитивный по ревматоидному фактору (РФ+);
  - б) негативный по ревматоидному фактору (РФ–).
3. Олигоартикулярный ЮИА (персистирующий и распространенный) с увеитом.
4. Энтезит-ассоциированный артрит.
5. Псориатический ЮИА.
6. Недифференцированный ЮИА.

Системный вариант ЮИА составляет 6–11 % от всех ювенильных идиопатических артритов, но в популяциях кавказских стран Европы, Среди-

земноморских стран и Северной Америки заболеваемость более высокая (от 10 до 20 %) и является одинаковой у лиц обоих полов в отличие от других подтипов ЮИА, которые имеют женский перевес в младших возрастных группах [6].

Системный ЮИА — одно из самых тяжелых заболеваний, которое развивается у детей младшего возраста, с пиком между 18 мес. и 2 годами, но может возникать у детей любого возраста, а также у взрослых (после 20 лет). Он является хроническим тяжелым состоянием, его симптомы повторяются с различной тяжестью проявлений и гетерогенным течением, начиная от моноциклического с ремиссией в течение 2–4 лет до непрерывно рецидивирующего с системными вспышками и мягким артритом. Дети с тяжелым течением болезни, как правило, имеют активный артрит с продолжительным заболеванием во взрослой жизни, и, несмотря на стандартную терапию, активность сохраняется длительно (более 10 лет у трети пациентов) [7–9].

Этот вариант ЮИА имеет черты аутовоспалительного полигенного синдрома и выраженные системные черты: лихорадка с высокими пиками (не менее 2 недель), сыпь на коже, серозиты, гепатолиенальный синдром, лимфоаденопатия, признаки общей активации врожденной иммунной системы и генной экспрессии (позитивная регуляция — гены TLR/IL1R, гены моноцитов/макрофагов, гены с отрицательной обратной связью в регуляции врожденной воспалительной реакции, регуляция на снижение экспрессии — генная сеть с NK, Т-клеткой, биологические процессы, связанные с антигеном глюкокортикоидов), в сыворотке крови высокие уровни белков, вырабатываемых фагоцитами: ферритина, S100A8, S100A9, S100A12 [10–12].

Системный ЮИА может начинаться с жизнеугрожающего и опасного синдрома — синдрома активации макрофагов, а также вызывать обострение в виде этого синдрома [13, 14].

Патогенез заболевания очень сложен и до конца не расшифрован, но существуют данные, подтверждающие активацию врожденной, так называемой иннантной иммунной системы и участие в этом процессе активированных макрофагов и Т-лимфоцитов хелперов II типа (Th-II), что предполагает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а также отсутствие формирования специфических антител (ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарные (АНА) и др.) (рис. 2) [15–17, 19].

Физиологические эффекты основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) многообразны, и они определяют большинство симптомов системного варианта ЮИА (рис. 2, 3). Кроме того, установлена корреляция симптомов артрита с уровнем провоспалительных цитокинов в течение суток.

Установленные к настоящему времени закономерности позволили пересмотреть тактику лечения

системного ЮИА. Однако основные принципы незыблемы, и целью лечения остаются: а) устранение симптомов воспаления, симптомов артрита и внесуставных проявлений; б) достижение ремиссии; в) предупреждение деструкции суставов (нарушений функции и деформации суставов).

Для лечения ЮИА используется большое количество препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общим механизмом действия которых является способность к подавлению воспаления [19]. Они делятся на две большие группы: а) симптоммодифицирующие (симптоматические) средства, к которым относятся нестероидные противовоспалитель-

ные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГК); б) базисные, болезньюмодифицирующие средства, к которым относятся синтетические (иммунодепрессанты) и иммунобиологические препараты.

НПВП обладают умеренным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом и, как правило, являются препаратами первой линии, которые назначаются в дебюте заболевания (диклофенак, ибупрофен, мелоксикам). Их действие связано с ингибированием синтеза простагландинов. Однако длительное применение НПВП имеет лишь вспомогательное симптоматическое значение и не предотвращает развития костно-хряще-

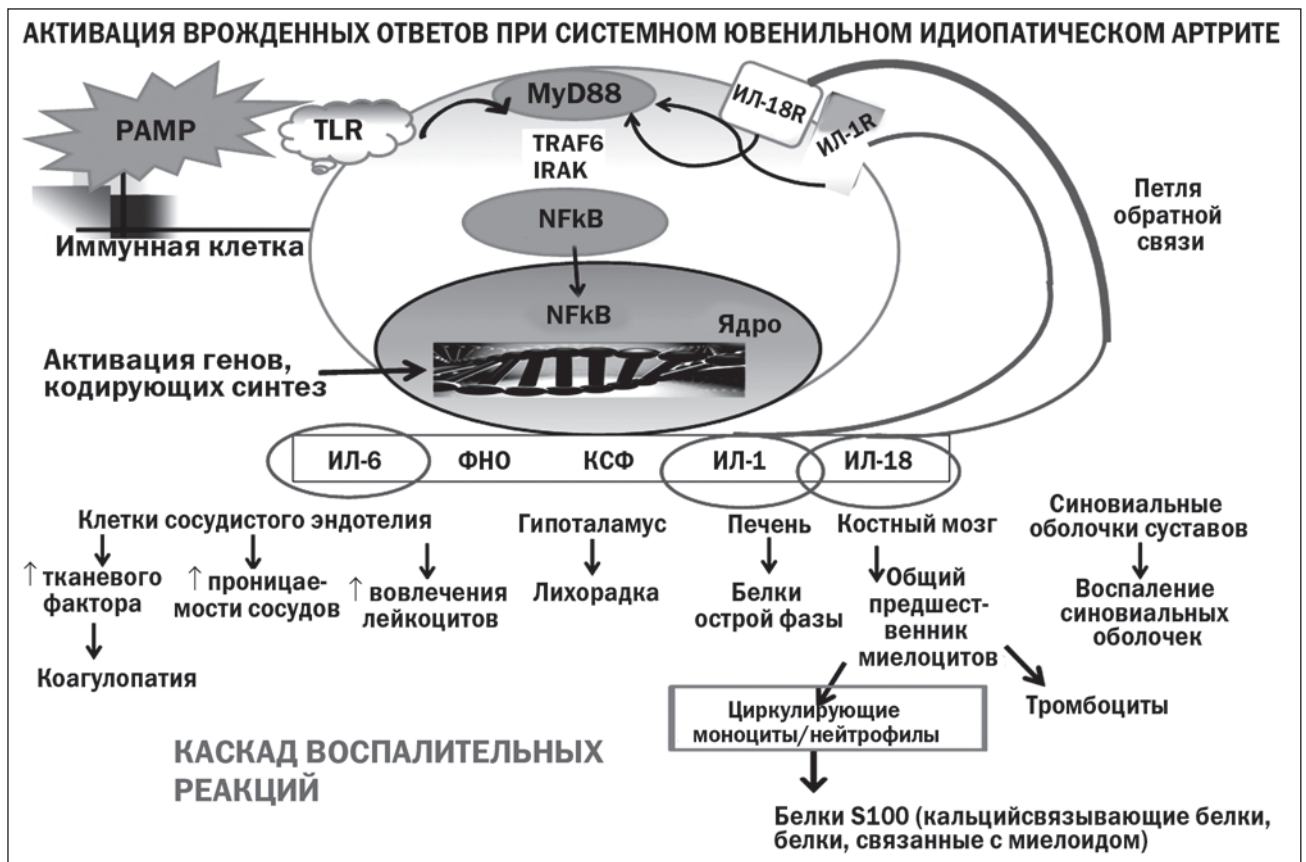


Рисунок 1

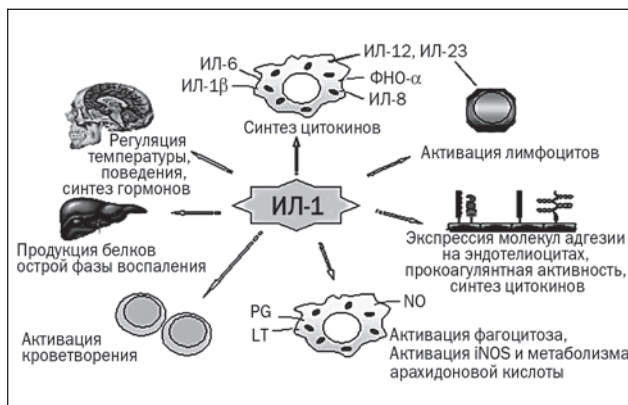


Рисунок 2. Биологические эффекты ИЛ-1β

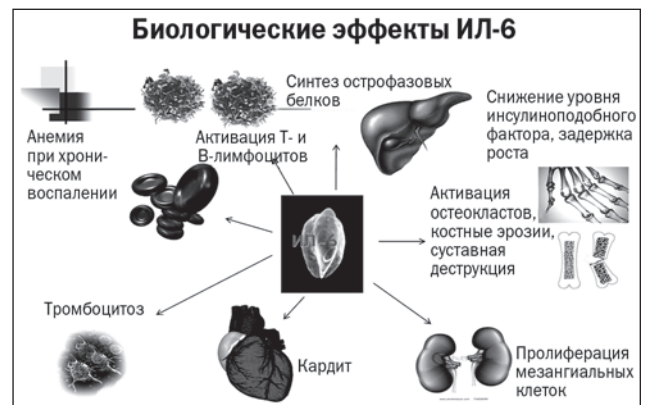


Рисунок 3. Биологические эффекты ИЛ-6

вой деструкции и функциональной недостаточности суставов. Более того, при системных вариантах ЮИА применение НПВП повышает риск развития синдрома активации макрофагов [20].

ГК до настоящего времени остаются самыми мощными из существующих препаратов с противовоспалительным действием. Однако длительное лечение ГК (системное) не предотвращает рецидивирования системных проявлений, прогрессирования суставного синдрома, развития костно-хрящевой деструкции и функциональной недостаточности суставов, так как не снижает иммунологическую активность ревматоидного процесса [21].

Длительное применение ГК приводит к развитию тяжелых, часто необратимых побочных эффектов, прежде всего к угнетению системы «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и формированию нанизма (низкорослости). Но низкорослость у детей с ЮИА является не только результатом применения ГК, но и одним из проявлений болезни в связи с персистирующей высокой активностью процесса, непрерывным рецидивированием болезни и изменением в функционировании системы «гипофиз — периферические железы (надпочечник, гонады)», а терапия ГК еще более усугубляет эти явления (риск развития нанизма).

У детей с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА от применения ГК внутрь возможно и желательно воздержаться. Однако при системном варианте, сопровождающемся высоким уровнем гуморальной активности и генерализованного воспаления, отказаться от применения ГК не представляется возможным, и это подтверждают специалисты всего мира [19, 21, 22].

На сегодняшний день основой лечения ЮИА являются базисные средства, которые должны назначаться как можно раньше (в пределах 3 месяцев от момента развития симптомов болезни). Раннее назначение базисных препаратов снижает активность процесса (неспецифическую и иммунологическую), улучшает функцию суставов, тормозит и предотвращает их деструкцию, но чем больше длительность заболевания, тем ниже их эффективность [19, 21–23].

Среди базисных средств выделяют группу синтетических препаратов (Conventional synthetic DMARDs), к которым относят метотрексат (MT), сульфасалазин, лефлуноמיד, гидроксихлорохин, тофацитиниб (Targeted synthetic DMARDs) и группу иммунобиологических средств (Biological DMARDs).

Базисная иммуносупрессивная терапия при ЮИА базируется на применении MT, золотого стандарта в лечении ревматоидного артрита, первое сообщение о применении которого при ювенильном артрите появилось в 1986 году в клинике г. Гармиш-Партемкирхен (Truckenbrodt H., Hafner P., 1986).

MT относится к группе антиметаболитов и по структуре близок к фолиевой кислоте, но отличается заменой одной из аминогрупп и добавлением метиловой группы. Он связывает и инактивирует дигидрофолатредуктазу, что ведет к снижению синтеза ДНК. Влияние MT дозозависимое: в высоких дозах он оказывает антипролиферативное действие, используемое в онкологии (подавление активности дигидрофолатредуктазы), а в низких дозах (в ревматологии) действие связано с действием его метаболитов, способствующих избыточному накоплению аденозина в очаге воспаления, который обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции [19, 21, 22].

MT влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: снижает синтез ИЛ-1 макрофагами и подавляет его биологическую активность (доказано в эксперименте); уменьшает концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови; уменьшает концентрацию ИЛ-1 $\beta$  в синовиальной жидкости [23, 24].

На фоне лечения низкими дозами MT наблюдается переключение синтеза цитокинов Th-1 на Th-2, что объясняет выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, особенно Th-1-зависимых заболеваний (олиго- и полиартикулярный вариант ЮИА), но не для системного варианта, где преобладают Th-2-зависимые реакции иммунитета.

Вторая точка приложения MT — ингибирование протеолитических ферментов (коллагеназа), что предотвращает деструкцию суставов у больных ЮИА. Кроме того, *in vitro* MT стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов и ингибированием синтеза ИЛ-1 $\beta$ .

Клиническая эффективность MT имеет четкую дозозависимость, но при повышении дозы могут возникать побочные эффекты. Их условно делят на три группы: 1) реакции, связанные с дефицитом фолатов (стоматит, супрессия кроветворения), которые поддаются лечению при назначении фолиевой кислоты; 2) идиосинкразия или аллергические реакции (пневмонит), которые купируются при прерывании лечения; 3) реакции, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени), когда также необходимы прерывание лечения и коррекция дозы.

В некоторых случаях побочные эффекты нивелируются (до 70 %) назначением фолиевой кислоты (от 5 до 50 мг 1 раз в день через 24 часа после приема MT).

MT не одинаково эффективен и при различном течении ЮИА. В низких и стандартных дозах (10–12 мг/м<sup>2</sup>/неделю) он эффективен у нетяжелых больных с олиго- или полиартикулярным ЮИА, без высокой иммунной активности и системных проявлений. У больных с тяжелым системным ЮИА

для достижения терапевтического эффекта целесообразно повышать дозу до 25–30 мг/м<sup>2</sup>/неделю или даже проводить пульс-терапию МТ (50 мг/м<sup>2</sup>/неделю) (эскалация дозы) [25]. Многоцентровые исследования показали, что оптимальной в терапии тяжелых вариантов ЮИА у детей является доза не менее 15 мг/м<sup>2</sup>, а оценка эффективности терапии возможна не раньше 9–12 мес. [26].

МТ подавляет экспрессию генов коллагеназы в биоптатах синовиальной оболочки, но не влияет при этом на продукцию металлопротеиназ и стромелизина. При этом считают, что стромелизин играет основную роль в разрушении протеогликанов хряща, и этим объясняется прогрессирование и сужение межсуставных щелей, несмотря на уменьшение числа новых эрозий у больных, лечившихся МТ. Клинический эффект на уровне 50 % по критериям ACR или WHO/EULAR отмечен у 70 % больных и сопровождается снижением потребности в ГК и НПВП, но полная ремиссия развивается очень редко, и при снижении дозы и отмене препарата возникает обострение. Прием МТ предотвращает рентгенологические признаки прогрессирования поражений суставов кистей и стоп лишь при подавлении воспалительной активности болезни.

В последнее десятилетие создана большая доказательная база о необходимости при ЮИА подавления цитокинового каскада на самых ранних этапах развития патологии путем использования базисных иммунобиологических препаратов. В мире создано для лечения хронических артритов несколько их групп [27, 28].

**Биологические препараты для лечения хронического артрита (Woodrick R.S. et al. // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — 7. — P. 639-52)**

**1. ФНО- $\alpha$ -блокирующие агенты:**

— этанерцепт — ФНО- $\alpha$ -рецепторный слитый белок;

— адалимумаб, инфликсимаб — анти-ФНО- $\alpha$  моноклональные антитела.

**2. Другие антицитокины:**

— анакинра — ИЛ-1RA;

— канакинумаб, рилонацепт — анти-ИЛ-1;

— тоцилизумаб — анти-ИЛ-6 моноклональные антитела.

**3. Т-клеточная активация:**

— абатацепт — CTL44-Ig.

**4. В-клеточный ингибитор:**

— ритуксимаб — анти-CD20 моноклональные антитела.

В нашей стране зарегистрированы и разрешены для применения у детей лишь несколько из них — это этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб.

Для лечения системного варианта ЮИА, а также полиартикулярного с системным началом, т.е. при наличии высокой клинико-лабораторной активности (высокая лихорадка, лейкоцитоз, высо-

кая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ)), а также при наличии признаков амилоидоза используется тоцилизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-6).

Он применяется у детей с системным ЮИА старше 2 лет внутривенно, при массе тела менее 30 кг — в дозе 10–12 мг/кг массы тела, а у детей с массой тела более 30 кг — 8 мг/кг массы 1 раз в 2 недели. У детей с полиартикулярным вариантом с системным началом тоцилизумаб можно вводить 1 раз в месяц.

В исследовании CHERISH [29], в котором участвовало 85 центров, было показано, что у 63,7 % детей с ЮИА к 104-й неделе применения тоцилизумаба достигнуто неактивное состояние (неактивная болезнь определялась как отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки или других симптомов активности, в т.ч. отсутствие активного увеита, СОЕ < 20 мм/ч и отсутствие активности, согласно оценке врача ВАШ  $\leq$  10 мм). На фоне применения тоцилизумаба среди пациентов, получавших кортикостероиды до начала его приема, у 47 % удалось отменить гормоны, а у 35 % — уменьшить их дозу. Кроме того, у этих больных на 24 % уменьшили дозу метотрексата.

Наши наблюдения показали, что диагноз системного артрита устанавливается достаточно поздно, что затрудняло в дальнейшем тактику ведения больных. Также следует подчеркнуть, что арсенал лекарственных средств, которые имелись в распоряжении детских кардиоревматологов, был очень ограничен. До эры биологических препаратов течение системных форм артрита было тяжелым и сопровождалось развитием ряда осложнений и побочных эффектов. Для иллюстрации клинических проявлений системного артрита приводим следующие клинические примеры.

**Клинический пример 1.** Ксения, 11.04.2004 г.р. Девочка рождена от патологически протекавшей беременности (угроза прерывания, острый пиелонефрит у матери, по поводу которого принимала лечение), родов в срок. Масса тела при рождении — 3100 г, длина — 51 см. Грудное вскармливание до 3 месяцев. До года перенесла острый бронхит, отит, по поводу чего лечилась в стационаре. С началом посещения детского дошкольного учреждения участились острые респираторные заболевания, в 3 года перенесла ветряную оспу. Наследственность отягощена по линии матери, которая имеет хронический пиелонефрит, по линии отца у него и его ближайших родственников бронхиальная астма.

Первые проявления заболевания (декабрь 2010 г., в возрасте 6 лет 8 мес.) включали сыпь по типу крапивницы и лихорадку. В течение последующих 5 месяцев лечилась по месту жительства по поводу аллергии. В мае 2011 г. к клинической картине присоединились боли в суставах кистей

и ног, по поводу чего девочка была госпитализирована в специализированное кардиоревматологическое отделение городской больницы. Был поставлен диагноз: субсепсис Висслера — Фанкони, назначены метипред в дозе 16 мг/сутки, вольтарен, дипиридамол, лоратадин. Отмечена положительная клиническая динамика, на фоне чего к концу июня (через 6 месяцев) метипред был отменен. Через несколько дней после отмены с ухудшением состояния поступает в то же отделение. Отмечались лихорадка, полиартралгии, в связи с чем назначается метипред в дозе 8 мг, вольтарен на 1 месяц. С августа по октябрь 2011 года проводилось снижение метипреда по альтернирующей схеме по 1/2 табл. каждые 3 недели. Последующие 3 месяца находилась на дозе метипреда 1/4 табл. (1 мг) через день.

Первичное поступление в клинику ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков» было в феврале 2012 г., возраст девочки на момент поступления — 7 лет 10 мес. Были жалобы на припухлость мелких суставов кистей и лучезапястных суставов, отмечались утренняя скованность на протяжении 2–3 часов, эритематозная сыпь с зудом кожи, высокая температура тела до 40 °С по утрам и иногда по вечерам, ангулярный стоматит, резкая бледность кожи, сниженный аппетит, раздражительность, капризность, вялость, поверхностный сон.

Объективно: физическое развитие: рост — 127 см, масса тела — 27 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 16,8. Общее состояние расценено как тяжелое. Умеренно выражена интоксикация — бледная, вялая, плаксивая, раздражительная, гипертермия, выражены периорбитальные тени, ангулярный стоматит, в подмышечной области кожа гиперемирована, выражены лихенификация и зуд. Микрополиадения, периферические лимфатические узлы пальпируются на шее, единичные, мелкие. На момент осмотра сыпи нет. В легких везикулярное дыхание, границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений — 120 уд/мин, артериальное давление — 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, увеличена печень — +2,5 см, селезенка не пальпируется.

Суставной синдром: дефигурация обоих лучезапястных суставов с ограничением движений, припухлость по тыльной поверхности кистей, припухлость голеностопных суставов, сглаженность контура коленных суставов, но без нарушения их функции, ограничено разгибание в левом локтевом суставе.

Лабораторно определялись следующие изменения: гипохромная анемия средней степени (Hb — 76 г/л, RBC —  $3,55 \cdot 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз ( $17 \cdot 10^9/л$ ), тромбоцитоз ( $660 \cdot 10^9/л$ ), СОЭ — 65 мм/ч; СРБ — 24 г/л, сиаловые кислоты — 372 опт. ед., серомукоид — 0,500 опт. ед., гликопротеиды — 0,580 опт. ед., РФ — отр., антитела к цикли-

ческому цитруллиновому пептиду (а-ЦЦП) — отр., антитела к модифицированному цитруллиновому виментину (а-МЦВ) — отр., антинуклеарные антитела — отр., концентрация циркулирующих иммунных комплексов — 2,5 г/л. На данном этапе обращало на себя внимание очень высокое содержание тромбоцитов, однако все другие критерии МАС были негативными.

С учетом клинической картины системного воспалительного процесса с суставным синдромом, сыпью, лихорадкой при отсутствии серологических критериев был поставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант, серонегативный по РФ, а-ЦЦП и а-МЦВ, активность 3-й ст., R<sub>0</sub> — 0 ст., функциональные нарушения 1-й ст. Схема лечения включала метипред 12 мг (3 табл.)/сут и диклоберл 75 мг в сутки. Была проведена пульс-терапия метипредом по 250 мг в течение 3 дней, и в дальнейшем солумедрол вводился планово по 125 мг в течение 5 дней. Впервые от начала заболевания были назначены метотрексат в дозе 10 мг внутримышечно, а также фолиевая кислота по схеме.

Таким образом, у девочки отмечалась классическая системная форма ЮРА с высокой клинико-лабораторной активностью и быстрым развитием функциональной недостаточности суставов. При дальнейшем наблюдении был отмечен слабый ответ на терапию. Вынужденный длительный прием глюкокортикостероидов привел к развитию кушингоидного синдрома, задержке темпов роста. Эпизоды повторного возобновления активности болезни отмечались в марте 2013 года с возникновением сыпи и появлением болевого синдрома в шейном отделе позвоночника, в июне 2013 года с появлением кожного синдрома. Каждое обострение было причиной назначения повторных введений высоких доз глюкокортикоидов и присоединения в комплексе лечения внутривенных плановых введений циклофосфана.

К апрелю 2014 года в состоянии девочки не отмечалось нормализации. Наблюдался выраженный кушингоидный синдром, ИМТ — 21,7. Суставной синдром по типу полиартрита с периодическими беспорядочными высыпаниями. Показатели воспаления колебались в пределах от 10 до 30 мм в час (СОЭ) и от 6 до 48 г/л (СРБ). Неудовлетворительный эффект на проводимую терапию послужил основанием назначения иммунологической терапии тоцилизумабом. Препарат, блокирующий интерлейкин-6, является препаратом выбора при системном артрите. В течение первых 6 месяцев данного вида лечения отмечалась положительная динамика в виде отсутствия синовитов по данным ультразвукового исследования суставов, однако доза метипреда сохранялась — 5 мг в сутки, периодически возникала сыпь. После следующих 10 месяцев терапии (февраль 2015 года) зафиксирована отчетливая положительная динамика в виде отсутствия суставного синдрома

(клинически и по данным ультразвукового исследования), нормализации лабораторных показателей, улучшения физического развития пациентки: прибавка роста на 10 см, ИМТ = 18,8. Ответ на иммунобиологическую терапию по шкале ACR составил 91,3 %.

В дальнейшем возникло повторное возобновление активности болезни, когда на фоне клинически неактивного состояния отмечены повышение СОЭ до 35 мм/ч, экссудативные проявления в коленных и лучезапястных суставах. Была увеличена доза метипреда до 8 мг в сутки. При анализе причин, вызвавших обострение состояния, обращено внимание на недостаточную дозу препарата согласно физическим данным ребенка. При коррекции терапии состояние улучшилось, в настоящее время наблюдается медикаментозная клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Второе клиническое наблюдение считаем необходимым представить, поскольку не всегда в повседневной практике удается следовать клиническому протоколу лечения данного заболевания.

**Клинический пример 2.** Максим, 12.06.2010 г.р. Болеет с января 2012 года (заболевание стартовало в возрасте 1 г. 7 мес.), когда появилось повышение температуры тела до 39–40 °С, что было расценено матерью как реакция на прорезывание зубов, получал 7 дней нурофен. В связи с тем, что продолжал лихорадить, был госпитализирован в соматическое отделение, где находился 10 дней по поводу диагноза: острая вирусно-бактериальная инфекция неясной этиологии. Дефицитная анемия легкой степени. Получал цефтриаксон 7 дней, нурофен. Однако состояние не улучшалось, продолжал упорно лихорадить, появились изменения походки, стал прихрамывать, появилась кратковременная утренняя скованность.

В феврале 2012 г. в течение 7 дней была повторная госпитализация по поводу стрептококковой инфекции, тонзиллофарингита. Получал повторные курсы антибактериальных препаратов: цефотаксим 7 дней, клорит 10 дней. Выписан с улучшением. В мае 2012 г. (через 2 мес.) присоединились вышеуказанные жалобы, в связи с чем снова госпитализирован в соматическое отделение, однако на следующий день с подозрением на остеомиелит переведен в хирургическое отделение, где находился 7 дней, получал экстенцеф, ванкоген 7 дней без эффекта.

В июне 2012 г. впервые обследован в Институте охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, установлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант (полиартрит, лихорадка, гепатолиенальный синдром, кожный синдром), активность 3-й ст., нарушение функции суставов 2-й ст., рентгенологически 0 ст. Проведено лечение: метипред 8 мг/сутки + в/в преднизолон в течение 5 дней, затем метипред 10 мг/сутки, впервые был назначен

метотрексат — 7,5 мг в неделю, фолиевая кислота, диклофенак 37,5 мг в день. Однако в состоянии ребенка сохранялись фебрильная лихорадка, сыпь, гепатолиенальный синдром, суставной синдром в виде полиартритического поражения с вовлечением лучезапястных, голеностопных, коленных, тазобедренных суставов. Длительное назначение глюкокортикоидов вызвало развитие выраженного кушингоидного синдрома, в показателях активности сохранялись уровни СОЭ 40–50 мм в час, СРБ — 24 г/л.

В январе 2013 г. в связи с выраженной и длительно сохраняющейся активностью проведена пульс-терапия солумедролом, однако был получен побочный эффект в виде брадикардии, после чего от внутривенных введений высоких доз вынуждены были отказаться. Терапия была усилена введением циклофосфана на фоне приема метотрексата 10 мг, диклоберла, метипреда 12 мг в сутки.

В апреле 2014 г. на фоне отсутствия возможности снизить дозу пероральных глюкокортикоидов у мальчика развивается компрессионный перелом позвоночника на фоне тяжелого остеопороза. Терапия включала метотрексат 10 мг, диклоберл, метипред 12 мг. С появлением возможности применения иммунобиологической терапии ребенку в мае 2014 г. начата терапия тоцилизумабом 12 мг/кг (160 мг). При хорошем ответе на первый прием на втором введении произошла анафилактическая реакция, в связи с чем терапия была прекращена.

Была предпринята попытка изменить биологический препарат: с сентября 2014 г. получал адалимумаб, метотрексат, метипред, диклофенак. Однако положительная динамика не отмечалась, что было обусловлено вариантом артрита. Известно, что ингибиторы фактора некроза опухоли не являются эффективными препаратами для лечения системных форм артрита. В связи с отсутствием эффекта после 5 инъекций (3 месяца, в январе 2015 г.) адалимумаб был отменен.

В дальнейшем, с января по март 2015 г., ребенок получал в плановом порядке комбинацию «метотрексат + циклофосфан + глюкокортикоиды» в виде плановых пульс-терапий солумедролом на фоне метотрексата, который осенью 2015 года был заменен на азатиоприн. Это позволило снизить дозу метипреда до 1 таблетки в сутки (июнь 2017 года), стабилизировать общее состояние. В настоящее время ребенок находится в состоянии медикаментозной ремиссии, активно двигается, собирается идти в школу. Из побочных эффектов отмечаются умеренные явления кушингоидного синдрома, выражена задержка роста.

Таким образом, приведенные клинические примеры иллюстрируют достаточно неспецифические первые клинические проявления данного заболевания, о котором необходимо помнить вра-

чу первого контакту. Затяжний процес діагностики і неправильного лікування на початковому етапі призводить до отягощенню подальшого перебігу захворювання і відповіді на терапію. Загальна стратегія лікування системного артриту, спрямована на швидке і агресивне купірування запального процесу, є найбільш важливою в терапії і може включати різні медикаментозні індивідуальні терапевтичні агенти. Структура терапії системного артриту може бути ширше, ніж описана в сучасних рекомендаціях і протоколах.

**Конфлікт інтересів.** Авторів заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

- Petty RE, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: 2nd revision. *Edmonton, 2001. J Rheumatol.* 2004;31:390-2. PMID: 14760812.
- Still G. On a form of chronic joint disease in children. *Medico-Chirurgical Transactions, London.* 1897;80:47-59.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007 Mar 3;369(9563):767-78. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
- Minden K, Niewerth M. Juvenile idiopathic arthritis-clinical subgroups and classification. 2008;67(2):102-6, 108-10. (In German). doi: 10.1007/s00393-007-0246-5.
- Colebatch-Bourn AN, et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):46-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207892.
- Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives / A. Martini. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):60-3. doi: 10.1136/ard.2010.133033.
- Consolaro A, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:23. doi: 10.1186/s12969-016-0085-5.
- Ruperto N, Martini A. Emerging drugs to treat juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011 Sep;16(3):493-505. doi: 10.1517/14728214.2011.581662.
- Giancane G, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec;3(2):187-207. doi: 10.1007/s12969-016-0040-4.
- Vogl T, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat. Med.* 2007 Sep;13(9):42-9. doi: 10.1038/nm1638.
- Austermann J, et al. Alarmins MRP8 and MRP14 induce stress tolerance in phagocytes under sterile inflammatory conditions. *Cell Rep.* 2014 Dec;6:2112-23. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.020.
- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416-26. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
- Put K, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-. *Rheumatology (Oxford).* 2015;8:1507-17. doi: 10.1093/rheumatology/keu524.
- Put K, et al. IDO1 Deficiency Does Not Affect Disease in Mouse Models of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *PLoS One.* 2016;2. doi: 10.1371/journal.pone.0150075.
- Macaubas C, et al. Alternative activation in systemic juvenile idiopathic arthritis monocytes. *Clin Immunol.* 2012;142(3):362-72. doi: 10.1016/j.clim.2011.12.008.
- Matzaraki V, et al. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017;1:76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.
- Avau A, et al. Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(1):35-45. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.05.005.
- Gerss J, et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):91-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201329.
- Woerner A, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):575-88. doi: 10.1586/1744666X.2015.1032257.
- Ravelli A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;68(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- Alexeeva E. Juvenile idiopathic arthritis is a diagnosis of exclusion. *Pediatric Rheumatology.* 2014;12:224. doi:10.1186/1546-0096-12-S1-P224.
- Ringold S, et al. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092.
- Otten MH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis.* 2015;7:1379-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641.
- Colebatch-Bourn AN, et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1946-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207892.
- Baranov AA, Alekseeva EI. *Revmaticheskie bolezni u detej. Klinicheskie rekomendacii dlja pediatrov [Rheumatic diseases in childhood. Clinical guidelines for pediatricians].* Moscow, 2016. 144 p. (In Russian).
- Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 May 22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
- Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(11):639-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.145.
- Otten MH, et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201991.
- Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(4):493-500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.

Получено 30.05.2017 ■



Богмат Л.Ф.<sup>1,2</sup>, Шевченко Н.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

### Системний варіант ювенільного ідіопатичного (ревматоїдного) артриту в дітей та підлітків: нове в лікуванні (огляд літератури та особисті спостереження)

**Резюме.** Подані основні погляди на один із найскладніших патологічних станів у дитячій ревматології — системний артрит. Надана характеристика класифікаційних позицій даного захворювання, висвітлені патогенетичні основи, що є актуальними на сучасному етапі, основні підходи до його терапії. Дані досліджень останніх років дозволяють вважати, що системний артрит належить до окремої нозологічної форми в структурі ювенільного ідіопатичного артриту з розвитком активації вродженого імунітету, наявністю генетичної детермінації і виникненням цитокинового дисбалансу з переважанням інтерлейкінів 1 і 6. Менеджмент системного артриту вимагає агресивної і досить швидкої терапії із застосуванням високодозових

глюкокортикоїдів і біологічної терапії. Дане захворювання відрізняється розвитком великого спектра ускладнень, серед яких особливої уваги заслуговує життєвоzagрозливий стан — синдром активації макрофагів. Раннє ефективне лікування є вкрай бажаним, оскільки існує ряд можливостей для купірування патологічної реакції імунної системи і запобігання подальшому розвитку захворювання. Загальна стратегія лікування системного артриту є більш важливою, ніж індивідуальні терапевтичні агенти. Структура терапії системного артриту може бути ширшою, ніж ті, що описані в сучасних рекомендаціях і протоколах.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит; системний артрит; лікування; огляд

L.F. Bogmat<sup>1,2</sup>, N.S. Shevchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

### A systemic type of juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis in children and adolescents: new in the treatment (review of literature and own observations)

**Abstract.** The main views on one of the most complex pathological conditions in pediatric rheumatology, namely systemic arthritis, are presented. The characteristics of the classification positions of this disease are given, the pathogenetic bases, topical at the present time, the main approaches to its therapy are covered. Data from recent studies suggest that systemic arthritis belongs to a separate nosological form in the structure of juvenile idiopathic arthritis, with the development of activation of innate immunity, the presence of genetic determination and the occurrence of a cytokine imbalance with the prevalence of interleukins 1 and 6. Management of systemic arthritis requires aggressive and sufficiently rapid therapy with application of high-dose glucocorticoids and biological

therapy. This disease is characterized by the development of a wide range of complications, among which a life-threatening condition — the macrophage activation syndrome deserves special attention. Early effective treatment is highly desirable, since there is a window of opportunity to stop the pathological reaction of the immune system and to prevent the further development of the disease. The overall strategy for the treatment of systemic arthritis is more important than individual therapeutic agents. The structure of systemic arthritis therapy may be wider than it is described in current recommendations and protocols.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; systemic arthritis; treatment; review