

Ювенильный идиопатический артрит: вопросы классификации, диагностики и оценки эффективности лечения

Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неизвестной этиологии, начинающийся до достижения 16-летнего возраста и персистирующий более 6 нед при исключении других известных состояний. ЮИА является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста, встречающимся с частотой примерно 1 случай на 1 тыс. населения. ILAR выделяет 6 категорий ЮИА (табл.).

Терминология и классификация

Системный ЮИА, помимо артрита, характеризуется лихорадкой, непостоянной сыпью, серозитом, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией. При анализе крови выявляются повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофильная лейкоцитоз, тромбоцитоз, микроцитарная анемия и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), при этом антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ) отсутствуют. Заболевание встречается одинаково часто у мальчиков и девочек. По современным представлениям, системный ЮИА является аутовоспалительным полигенным синдромом, на что указывают признаки общей активации врожденной иммунной системы, высокие уровни продуцируемых фагоцитами белков (ферритина, S100A8, S100A9, S100A12) и участие в патогенезе интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 18 (Prakken B., Albani S., Martini A., 2011).

Гетерогенность свойственна не только исходам системного ЮИА, но и ответу на лечение кортикостероидами и биологическими препаратами (Gattorno et al., 2008). Пациенты, у которых достигается полный ответ, имеют значительно меньшее количество активных суставов (в среднем 3,5 по сравнению с 7 у больных, не отвечающих на лечение или достигающих неполного ответа) и значительно более высокие уровни циркулирующих нейтрофилов (в среднем $19,3$ vs $9,1 \times 10^3/\text{мм}^3$ соответственно).

РФ-положительный полиартикулярный ЮИА имеет такие же клинические, лабораторные и генетические признаки, как и РФ-положительный ревматоидный артрит взрослых. При этом заболевании в крови обнаруживаются антитела против цитруллинированных пептидов.

Энтезит-ассоциированный артрит характеризуется олигоартикулярным периферическим артритом (с поражением преи-

пациентов с ювенильным псориазическим артритом с ранним началом выявляет повышенный уровень DRw8. В более старшей возрастной группе больных псориазическим артритом доминируют мальчики.

Следует отметить, что применяющаяся классификация ювенильных артритов ILAR не лишена недостатков (Martini A., 2003). Кроме того, все больше вопросов вызывает полезность самого термина «ювенильный идиопатический артрит» (Martini A., 2012). Так, за исключением АНА-положительного артрита с ранним началом, специфичного для детского возраста, все остальные формы артритов, по-видимому, представляют собой детские аналоги заболеваний, наблюдающихся у взрослых. Кроме того, использование термина «ювенильный идиопатический артрит» может ошибочно привести к заключению о том, что это единое заболевание (как это считалось много лет назад) и что его различные категории являются всего лишь фенотипическими вариантами. По мнению авторов, весь комплекс хронических артритов, которые наблюдаются у детей, неправильно называть «ювенильным идиопатическим артритом» по той же причине, по которой отсутствует термин «взрослый идиопатический артрит».

Дифференциальная диагностика артрита у детей

Артрит (отек сустава и/или боль, и/или ограничение функции сустава) может быть признаком многих заболеваний, в том числе инфекционных, воспалительных, гематологических, неопластических, генетических и ортопедических.

Диагностический поиск при выявлении артрита начинается со сбора анамнеза и физического обследования. При описании артрита указывают его тип (персистирующий или транзиторный, симметричный или асимметричный, фиксированный или мигрирующий), количество и тип пораженных суставов, преобладание боли над отеком или наоборот, чувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, а также наличие утренней скованности, боли при нагрузках и энтезопатии.

Септический артрит обусловлен инвазией в полость сустава гноеродных микроорганизмов. У детей наиболее частым возбудителем является *Haemophilus influenzae* (кроме стран с широкой иммунизацией против Hib). Нередкими являются случаи туберкулезной и сифилитической инфекции.

Вирусный артрит может сопровождать такие заболевания, как корь, краснуха, ветряная оспа, эпидемический паротит, а также инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, герпесвирусом, аденовирусом, вирусом Коксаки и вирусом гепатита В.

Реактивный артрит встречается при иерсиниозной, шигеллезной и хламидийной инфекциях. При постшигеллезном артрите, как правило, поражается один сустав; редко наблюдается триада симптомов: артрит, конъюнктивит и уретрит (синдром Рейтера). Также артрит может развиваться при болезни Лайма и ревматической лихорадке.

Воспалительные заболевания с потенциальным вовлечением суставов включают системную красную волчанку, дерматомиозит, системную склеродермию, синдром

Шенляйна-Геноха, болезнь Кавасаки, синдром Бехчета, артериит Такаясу, узловатый полиартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, саркоидоз и др.

Среди гематологических заболеваний артритом чаще всего сопровождаются гемофилия и дрепаноцитоз, среди злокачественных новообразований – лейкоз, лимфома, нейробластома, остеонидная остеомы и гемангиома.

Наиболее распространенными генетическими заболеваниями с поражениями суставов являются синдром камптодактилии-артрита, карпозарзальный остеолит, мукополисахаридоз, муколипидоз, болезнь Фарбера, болезнь Гоше, прогрессирующая псевдоревматоидная хондродисплазия и др.

В последние годы значительно повысилось внимание к аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ) – гетерогенной группе редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующихся лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных и инфекционных причин. АВЗ чаще всего дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, но могут начинаться и у взрослых. С появлением новых результатов исследований перечень АВЗ постоянно расширяется. Ниже перечислены основные АВЗ, с которыми приходится дифференцировать ЮИА.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейную холодовую крапивницу), синдром Макл-Уэлса и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром (младенческое мультисистемное воспалительное заболевание). Все три заболевания данной группы обусловлены мутацией гена *CIAS1*, расположенного на длинном плече 1 пары хромосом и кодирующего белок криопирин, известный также как *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1* и *NLRP3*. Тип наследования заболевания – аутомно-доминантный. Мутация *CIAS1*-гена обнаруживается у 50-70% пациентов.

Первым описанным аутовоспалительным заболеванием была **семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ)**, она же является самым распространенным АВЗ. В мире этим синдромом страдают более 100 тыс. пациентов. Заболевание встречается в определенных этнических группах, относящихся к народам средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: евреев-сефардов, арабов, турок, армян. В основе ССЛ лежат мутации генов, наиболее распространенными среди которых являются *M694V* и *V726A* и несколько реже – *M680I*. Дебют заболевания у почти 75-89% пациентов приходится на возраст до 20 лет. Диагноз ССЛ устанавливается на основании сочетания периодически повторяющихся беспричинных лихорадочных эпизодов продолжительностью от 12 до 72 ч с эпизодами мучительных болей в животе при наличии симптомов раздражения брюшины, возможно, в сочетании с болями в груди и артритами у пациента характерной этнической принадлежности. Важным моментом является значительное повышение уровня острофазовых показателей во время приступа.

Продолжение на стр. 44.

Таблица. Частота, возраст начала и гендерное распределение категорий ЮИА ILAR (Ravelli A., Martini A., 2007)

Категория ILAR	Частота, %	Возраст начала	Соотношение мальчиков и девочек
Системный артрит	4-17	Любой	М=Д
Олигоартрит	27-56	Ранний детский; пик в 2-4 года	Д>>М
РФ-положительный полиартрит	2-7	Поздний детский или подростковый	Д>М
РФ-отрицательный полиартрит	11-28	Двухфазное распределение; ранний пик в 2-4 года, поздний пик в 6-12 лет	Д>М
Энтезит-ассоциированный артрит	3-11	Поздний детский или подростковый	М>Д
Псориазический артрит	2-11	Двухфазное распределение; ранний пик в 2-4 года, поздний пик в 6-12 лет	Д=М
Недифференцированный артрит	11-21	-	-

Потенциально опасным для жизни осложнением тяжелого системного ЮИА является синдром активации макрофагов (САМ), отличительными признаками которого выступают высокая лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, панцитопения, печеночная дисфункция, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гипопрофириногемия, гиперферритинемия и гипертриглицеридемия. Несмотря на выраженное системное воспаление, СОЭ при этом синдроме парадоксально снижается, что обусловлено низкими уровнями фибриногена.

Системный ЮИА может представлять собой конечный итог различных заболеваний, общей чертой которых является выраженная и персистирующая активация врожденной иммунной системы. По-видимому, этим обусловлен гетерогенный прогноз заболевания. Так, примерно у половины больных отмечаются системные обострения с невыраженным персистирующим артритом, у другой половины – тяжелый артрит с легкими персистирующими системными симптомами или их отсутствием. У некоторых пациентов, не подпадающих под критерии системного ЮИА, наблюдаются такие же системные признаки, но артрит никогда не развивается (ранее таким больным устанавливали диагноз «синдром Висслера-Фанкони»). У 30-40% пациентов рано или поздно развиваются тяжелые повреждения суставов, у 10% – САМ.

мушественно нижних конечностей), энтезитом, дактилитом и острым передним увеитом, при этом семейный анамнез, как правило, положительный по спондилоартропатиям.

Олигоартикулярный ЮИА наблюдается только в детском возрасте. В странах Западной Европы большинство пациентов выявляются следующие признаки: более высокая распространенность у девочек; асимметричный артрит с ранним началом (в возрасте до 6 лет); положительные АНА ($\geq 1/160$ не менее чем при двух обследованиях); высокий риск хронического переднего увеита (около 30%); ассоциации с HLA (DRB1*0801).

РФ-отрицательный ЮИА имеет два пика заболеваемости: в первые годы жизни (преимущественно у девочек) и в препубертатном возрасте. АНА определяются у 30-40% пациентов. Хронический иридоциклит (частота – 5-20%), как и олигоартикулярное заболевание, высокостепенно ассоциируется с ранним началом, женским полом и наличием АНА.

Заболеваемость **ювенильным псориазическим артритом** также имеет двухфазный характер: первый пик наблюдается в дошкольном возрасте (в основном у девочек), второй пик – в возрасте около 10 лет. Пациенты с ранним началом заболевания, как правило, имеют асимметричный олигоартрит. Хронический иридоциклит развивается с такой же частотой, как и при олигоартикулярном ЮИА с ранним началом, и ассоциируется с АНА. HLA-типирование

Ювенильный идиопатический артрит: вопросы классификации, диагностики и оценки эффективности лечения

Продолжение. Начало на стр. 43.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора TNF (TNF-receptor-associated periodic syndrome – TRAPS), был впервые описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутацией гена TNFRSF1A, расположенного на коротком плече 12 пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) TNF. Возраст начала заболевания варьирует от 2 нед жизни до 53 лет (средний возраст 3 года). Продолжительность атаки – 5–6 нед, хотя описаны случаи коротких интервалов – 2–3 дня; средний промежуток между атаками – 21 день, но он может варьировать в широких пределах. Характерно повышение острофазовых показателей – СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина, лейкоцитоз с нейтрофилизмом, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина. Типичной лабораторной находкой у пациентов с TRAPS является снижение уровня растворимых рецепторов TNF 55 кДа <1 пг/мл. Самым грозным осложнением TRAPS является АА-амилоидоз (25%), приводящий к почечной или печеночной недостаточности.

Синдром Макл-Уэлса впервые был описан в 1962 г. Т. Muckle и М. Wells как необычный синдром лихорадки, уртикарной сыпи и болей в конечностях. Генетическая мутация открыта в 2001 г., обнаруживается у 65–75% пациентов. Синдром Макл-Уэлса характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями. Атаки длятся от 1 до 3 дней. Дебют заболевания возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов.

Гипер-IgD-синдром, или синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome – Mevalonate-Kinase Deficiency-syndrome), впервые описан в качестве самостоятельной нозологической единицы J.W.M. van der Meeg в 1984 г. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Обусловлен мутацией гена MVK, расположенного на длинном плече 12 пары хромосом и кодирующего фермент мевалонаткиназу, являющийся одним из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопреноидов. Наиболее частой мутацией является V377I (более 80%). Основная этническая распространенность – датчане, голландцы, французы. Дебют заболевания отмечается в раннем возрасте, чаще в первые 2 года жизни, нередко – на первом году. Первый приступ может быть спровоцирован различными стрессовыми воздействиями: инфекцией, травмой, в том числе хирургическим вмешательством, эмоциональным стрессом, довольно часто – вакцинацией.

Синдром PFAPA, или синдром Маршалла. Название синдрома представляет собой аббревиатуру, образованную от его основных клинических проявлений на английском языке: периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, лимфоаденит. Болезнь также называют синдромом Маршалла по имени автора, описавшего его в 1987 г. Истинная распространенность PFAPA-синдрома не установлена, однако он встречается гораздо чаще по сравнению с другими АВЗ. Этиология заболевания не известна. Генетическая природа заболевания (конкретный мутантный ген) не выявлена. Цитокиновый профиль при данной патологии, изученный на небольшой группе пациентов, позволил отметить повышение сывороточных уровней ИЛ-1 β , TNF, ИЛ-6 и ИЛ-12p70, в том числе и в период между атаками, что служит указанием на

постоянно текущее субклиническое воспаление. Среди заболевших детей преобладают мальчики. Заболевание чаще всего начинается в возрасте от 2 до 5 лет. Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью фебрильных приступов. Интервалы между атаками составляют от 2 до 7 недель. Со временем межприступные промежутки удлиняются. В большинстве наблюдений приступы продолжаются на протяжении 4–8 лет. Несмотря на длительное хроническое течение заболевания, как правило, нарушения роста и развития ребенка не отмечаются.

РАРА-синдром – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным механизмом наследования, поражающее кожу и суставы. Название синдрома является акронимом трех основных симптомов: пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне. Заболевание обычно начинается с артрита в детском возрасте, а в подростковом периоде начинают проявляться кожные симптомы.

Синдром Блау характеризуется семейным гранулематозным артритом, увеитом и кожными гранулемами. Тип наследования – аутосомно-доминантный. У пациентов с этим синдромом часто наблюдается камптодактилия, у 30% развивается болезнь Крона. Первые симптомы обычно манифестируют в возрасте до 4 лет.

CANDLE-синдром получил свое название по первым буквам основных симптомов на английском языке: «хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липидострофией и повышенной температурой». Лихорадка и сыпь появляются в первые месяцы жизни. Кожные очаги представляют собой кольцевидные эритематозные отечные бляшки. На втором десятилетии жизни развивается прогрессирующая липидострофия с преимущественным поражением лица и верхних конечностей.

Лечение

При планировании и проведении контролируемых исследований в детской популяции, в том числе у детей с ЮИА, возникает ряд трудностей, связанных с небольшим объемом рынка (и, следовательно, меньшим коммерческим интересом для фарминдустрии), необходимостью участия большого числа клинических центров для быстрого набора требуемого количества пациентов, а также специфическими педиатрическими проблемами (инструменты для оценки тяжести заболевания у детей, детские лекарственные формы препаратов и др.). Кроме того, дети не являются «маленькими взрослыми» – метаболизм веществ в детском организме отличается от такового у взрослых, что обуславливает различия в фармакокинетике, фармакодинамике и эффективности лекарственных средств.

Первые законодательные акты, регулирующие проведение клинических исследований у детей, появились в США в конце 1990-х годов. В 1997 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был принят Модернизационный акт, а в 2002 г. – Закон об улучшении фармакотерапии в педиатрии. Оба документа были направлены на стимулирование проведения клинических исследований у детей путем предоставления дополнительных 6 мес патентной защиты для разрабатываемого лекарственного средства. Проведение педиатрических исследований не было обязательным, но могло быть затребовано на основании письменного запроса при наличии потребностей системы здравоохранения (например, для лечения онкологических заболеваний у детей). В 2007 г. Конгресс США продлил действие этих законодательных актов и объединил их в качестве

поправки к закону об Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

В 2007 г. Еврокомиссия и Европарламент одобрили законодательство о педиатрических лекарственных средствах. Основной целью нового законодательства являлось улучшение здоровья детей в Европе путем содействия разработке педиатрических препаратов и обеспечению их доступности, а также предоставление гарантий того, что лекарства, назначаемые детям, соответствуют высоким требованиям, предъявляемым к качеству, и были надлежащим образом исследованы и одобрены к применению. Начиная с 26 июля 2008 г. при подаче регистрационного досье компания-разработчик должна представлять результаты педиатрических исследований, проведенных в соответствии с ранее утвержденным планом, или решение Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA) о предоставлении отказа от проведения педиатрических исследований либо их отсрочке.

Вышеуказанные американские и европейские нормы положили начало серии клинических испытаний, инициированных Международной педиатрической ревматологической организацией по клиническим исследованиям (the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation – PRINTO) и Педиатрической ревматологической объединенной исследовательской группой (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group – PRCSG), по изучению эффективности иммунобиологических препаратов в лечении ЮИА. Следует отметить, что особенностью дизайна рандомизированных контролируемых исследований ЮИА, в особенности применительно к генно-инженерным биологическим препаратам, заключаются в том, что первой фазой исследования является не плацебо-контролируемая фаза (как при ревматоидном артрите взрослых), а применение изучаемого препарата в открытом режиме, обычно в течение 3 мес. Если достигается 30% улучшение стандартных показателей активности за-

болевания (критерий ACR Pedi), пациенты включаются во вторую фазу исследования и случайным образом распределяются в одну из групп терапии (группу исследуемого лекарственного средства или группу плацебо). Этические принципы проведения клинических исследований в педиатрии предусматривают строгое соблюдение интересов ребенка, поэтому в случае обострения заболевания в плацебо-контролируемой фазе РКИ пациент преждевременно выбывает из этой фазы и в случае согласия пациента и родителей включается

в третий этап исследования – продолжительную открытую фазу, длительность которой может составлять несколько лет. Такой вид дизайна РКИ называют «дизайн с выбыванием», а данная методика, кроме доказательств эффективности исследуемого препарата, дает дополнительную информацию о том, как долго сохраняется эффект применяемого биологического препарата после его отмены, что имеет важное значение для клинической практики.

Для оценки результатов клинических исследований в педиатрической ревматологии (при ЮИА), помимо особого дизайна, используется и специфический инструмент оценки эффективности терапии в виде критериев ACR Pedi 30, 50, 70 (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов 30, 50 и 70% ответа на терапию), включающих 6 показателей: 1) количество «активных» суставов (из 75 суставов); 2) количество суставов с ограничением функции (из 75 суставов); 3) СОЭ и/или СРБ; 4) общую оценку активности болезни по мнению врача (ВАШ); 5) оценку общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ); 6) оценку функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ.

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения позволяет оценивать степень эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% – хорошим, 70% – очень хорошим. После получения первых результатов исследований с анти-TNF-препаратами с учетом очень хорошего клинического эффекта критерии ACRpedi были дополнены понятием 90 и 100% эффективности (ACR Pedi 90 и ACR Pedi 100).

Примером тщательно спланированного педиатрического контролируемого исследования, соответствующего вышеуказанным требованиям, является мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности адалимумаба в лечении ЮИА (D.J. Lovell и соавт., 2008). В этом исследовании в течение первой открытой 16-недельной фазы пациенты с ЮИА в возрасте 4–17 лет (n=171) получили адалимумаб в дозе 24 мг на 1 м² 1 раз в 2 недели подкожно (максимальная доза 40 мг). Перед началом этой фазы пациентов стратифицировали в зависимости от использования метотрексата. По окончании фазы 133 пациента, достигшие 30% улучшения по детским критериям ACR Pedi 30, были рандомизированы в 32-недельную двойную слепую плацебо-контролируемую фазу для получения адалимумаба в дозе 24 мг на 1 м² подкожно 1 раз в 2 недели (максимальная доза – 40 мг) или плацебо. Пациенты, окончившие рандомизированный период, могли продолжать применение адалимумаба в открытой фазе исследования. Эффективность терапии оценивалась по критериям ACR Pedi. Первичной конечной точкой служил процент пациентов, у которых во время двойной слепой фазы исследования наблюдалось обострение. Под обострением заболевания подразумевалось ухудшение как минимум трех из шести доменов ACR Pedi более чем на 30%, при этом допускалось улучшение не более чем в одном домене ACR Pedi на 30% и больше.

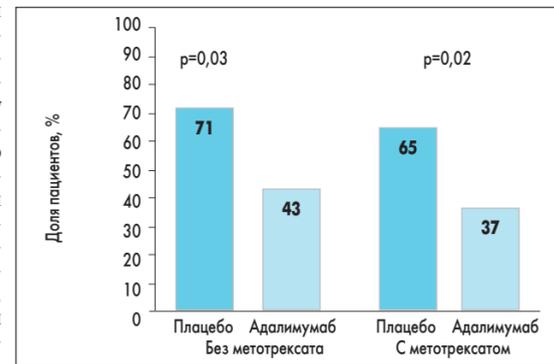


Рис. Процент обострений во время двойной слепой фазы (16–48 нед)

Согласно полученным результатам во время двойного слепого периода в группе больных, не получавших метотрексат исходно, обострение заболевания наблюдалось у 43% пациентов, получавших адалимумаб, и у 71% больных группы плацебо (p=0,03) (рис.). В группе пациентов, исходно принимавших метотрексат, обострение ЮИА было отмечено у 37% больных, получавших адалимумаб, и у 65% – в группе плацебо (p=0,02) (рис.).

Среди пациентов, исходно получавших метотрексат, на 48-й неделе терапии уровни ответа по критериям ACR Pedi 30, 50 и 70 в группе адалимумаба составили 63, 63 и 63% соответственно по сравнению с 38, 38 и 27% в группе плацебо. Уровни ответа, достигнутые в течение первых 16 нед, сохранялись на протяжении последующих 2 лет терапии адалимумабом.

Помимо высокой эффективности, адалимумаб проявлял благоприятный профиль безопасности: на протяжении периода наблюдения (604,9 пациенто-лет) случаев смерти, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний, туберкулеза и люпус-синдрома не регистрировали.

Подготовил Алексей Терещенко

