

© Коллектив авторов, 2016

Г.Г. Торосян¹, Е.С. Жолобова^{1,2}, А.А. Глазырина³, И.Е. Колтунов¹

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

¹Городской детский ревматологический центр при ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ,

³отделение кардиоревматологии и пульмонологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, РФ

Своевременная диагностика ювенильного идиопатического артрита у детей и раннее назначение генно-инженерной биологической терапии являются ведущим вектором современной ревматологии. В данном клиническом наблюдении представлен опыт специалистов городского детского ревматологического центра, позволяющий существенно снизить процент инвалидизации детей с ЮИА в г. Москве.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, диагностика, дети.

Цит.: Г.Г. Торосян, Е.С. Жолобова, А.А. Глазырина, И.Е. Колтунов. Сложности диагностики системного ювенильного идиопатического артрита. Педиатрия. 2016; 95 (5): 162–165.

G.G. Torosian¹, E.S. Zholobova^{1,2}, A.A. Glazyrina³, I.E. Koltunov¹

SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS DIAGNOSIS DIFFICULTIES

¹City Children's Rheumatology Center, Morozov Children's City Clinical Hospital; ²Sechenov First Moscow State Medical University; ³Pulmonology and Cardiorheumatology Department, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Timely diagnosis of juvenile idiopathic arthritis in children and early use of genetic engineering biological therapy are the leading vector of modern rheumatology. This clinical observation presents the working experience of City Children's Rheumatology Center that allowed to significantly reduce percent age of disability of children with JIA in Moscow.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, diagnostics, children.

Quote: G.G. Torosian, E.S. Zholobova, A.A. Glazyrina, I.E. Koltunov. Systemic juvenile idiopathic arthritis diagnosis difficulties. Pediatrics. 2016; 95 (5): 162–165.

Ювенильный идиопатический (ревматоидный) артрит (ЮИА) – это хроническое, тяжелое прогрессирующее заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов неясной этиологии и сложным аутоиммунным патогенезом [1]. Среди форм и вариантов ЮИА выделяют системную форму, для которой характерно наличие внесуставных проявлений заболевания. Однако системная форма неоднородна. Выделяют вариант системной формы с преоб-

ладанием внесуставных проявлений (ранее согласно восточно-европейской классификации – аллергосептический вариант) и системный ЮИА с активным суставным синдромом (вариант Стилла). Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) характеризуется наличием внесуставных проявлений, таких как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, реже полисерозит. Заболевание характеризуется высокой лабораторной активностью,

Контактная информация:

Торосян Гаяне Гарегиновна – врач-ревматолог
ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница ДЗМ»

Адрес: Россия, 119049, г. Москва,
4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (916) 477-77-06, E-mail: gayana10@mail.ru

Статья поступила 23.05.16,
принята к печати 31.08.16.

Contact Information:

Torosyan Gayane Gareginovna – rheumatologist,
Morozov Children's City Clinical Hospital

Address: Russia, 119049, Moscow,
4th Dobryninsky Per, 1/9

Tel.: (916) 477-77-06, E-mail: gayana10@mail.ru

Received on May 23, 2016,

submitted for publication on Aug. 31, 2016.

а также лейкоцитозом, тромбоцитозом. В структуре ювенильных идиопатических артритов сЮИА составляет около 10–15% [2].

Несмотря на то, что сЮИА является одной из форм ЮИА, в настоящее время сЮИА рассматривается как аутовоспалительный синдром, так как имеются существенные отличия в патогенезе, клинической картине, ответе на противоревматическую терапию, прогнозе и осложнениях.

Диагностика сЮИА наиболее сложна в случае развития аллергосептического синдрома, когда суставной синдром отсутствует или слабо выражен, а в клинической картине доминируют гектическая лихорадка, сыпь, поражения внутренних органов. Так как этот симптомокомплекс присущ не только ревматическим, но и другим заболеваниям, диагноз системной формы ЮИА ставится методом исключения такой патологии, как сепсис, инфекции (иерсиниоз, токсоплазмоз и др.), онкогематология, солидные опухоли, диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит, системные васкулиты), периодическая болезнь, хронические заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), аутовоспалительные синдромы. Но не только диагностика сЮИА представляет большие трудности. Лечение системной формы ЮИА длительное время было чрезвычайно сложной задачей, так как большинство базисных противоревматических препаратов недостаточно эффективны при этой форме заболевания, а использование глюкокортикоидов (ГК) приводит к развитию стероидорезистентности и стероидозависимости и сопровождается развитием тяжелых, часто необратимых побочных эффектов. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) изменило прогноз ЮИА. Препаратом выбора при сЮИА является в настоящее время тоцилизумаб (Актемра). Препарат тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина 6 (ИЛ6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований [3]. Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противинфекционную защиту организма. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ6 в развитии опухолей. Эффективность тоцилизумаба (как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом – МТ или базисными противовоспалительными препаратами – БПВП) в отношении уменьшения субъективных и объективных признаков ревматоидного артрита оценивалась в 5 рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых клинических исследованиях [4]. Во всех исследованиях клинический эффект 20%, 50% и 70% по критериям Американской коллегии ревмато-

логов (АКР) через 6 месяцев отмечался статистически значимо чаще при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, чем при терапии препаратами сравнения, независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Препарат применяется при сЮИА внутривенно капельно 1 раз в 2 недели в дозе: пациентам с массой тела <30 кг – 12 мг/кг; пациентам с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг [5].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение сложности диагностики сЮИА у ребенка 3 лет.

Больной З., 3 лет, поступил в МДГКБ в мае 2014 г. с жалобами на фебрильную лихорадку, боли в суставах, сыпь. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II беременности, протекавшей с анемией, при родах слабость родовой деятельности, от II срочных родов. Масса тела при рождении 3200 г, рост 50 см. Грудное вскармливание до 3 лет. Нервно-психическое развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: на первом году – перинатальное поражение ЦНС, в 2 года 6 мес – скарлатина, в 2 года 8 мес – ОРВИ. Прививки по возрасту. Проба Манту от 2013 г. – отрицательная. Наследственный анамнез: по отцовской линии – заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемический инсульт головного мозга, по материнской линии – желчекаменная болезнь, гипертоническая болезнь.

Мальчик болен с середины апреля 2014 г., когда повысилась температура тела до фебрильных цифр. По месту жительства установлен диагноз ангина, назначен флемоксин, на фоне которого сохранялась лихорадка, проведена смена антибиотика на цефазолин. 21.04.2014 госпитализирован в инфекционную больницу, состояние при поступлении средней тяжести. На коже скудная сыпь на боковых поверхностях туловища. Зев гиперемирован, налетов нет. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. В анализе периферической крови нейтрофиллез, сдвиг формулы влево. Начата терапия цефотаксимом. На фоне терапии сохранялась лихорадка, появились артралгии, сыпь пятнисто-папулезного характера, явления склерита, хейлита. Переведен в специализированное отделение для дальнейшего обследования и лечения в МДГКБ

Состояние при поступлении тяжелое. Фебрильная лихорадка в утреннее время, сопровождается ознобом, с максимальным подъемом до 40 °С. Пальпируются подчелюстные, заднешейные, подмышечные лимфатические узлы диаметром до 1 см, не спаянные между собой и с окружающими тканями. На коже туловища пятнистая сыпь, исчезающая при надавливании, местами сливная, преимущественно на боковых поверхностях конечностей, туловища, особенно выражена на пике лихорадки, умеренно выраженная сыпь на бедрах (рис. 1). Отмечаются хейлит, склерит (рис. 2). Положение вынужденное. Ноги приведены к туловищу, движения в коленных, голеностопных суставах резко болезненны, умеренный отек коленных суставов. В легких пуэрильное дыхание, проводится во все отделы, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, склонность к тахикардии (ЧСС до 132 в мин), выслушивается систолический шум на верхушке. АД 90/60 мм рт. ст.



Рис. 1. Явления выраженного хейлита.



Рис. 2. Умеренно выраженная непостоянная полиморфная сыпь на бедрах.



Рис. 3. Шелушение стоп.

Живот мягкий, безболезненный. Печень +2,5 см, край мягкий, селезенка у края реберной дуги.

Общий анализ крови: лейкоциты до $20,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилез со сдвигом влево (до 10% палочкоядерных), эр. $4,08 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 98 г/л, ЦП 0,6, тр. $524 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 130 мм/ч (по Вестергрену).

Биохимический анализ крови: СРБ 0,213–0,077 г/л (норма 0,001–0,003 г/л), ферритин 8128–13100 мкг/дл (норма 15–120 мкг/дл), остальные показатели в пределах возрастной нормы. Иммунологическое исследование: комплемент 31,2 гем. ед. (норма 20–40), IgA 165 мг/дл (норма 55–160), IgM 175 мг/дл (норма 45–200), IgG 1540 мг/дл (норма 460–1240), РФ 5 МЕ/мл (норма до 14), антистрептолизин-О – 0 (норма до 125), антитела к нативной ДНК кач – 2,23 (норма 0–20), ANA – отрицательные, прокальцитонинный тест – менее 0,5 нг/мл (норма $\geq 0,5$).

Исключалась инфекционная природа заболевания. При серологическом исследовании крови на оппортунистические инфекции – вирусы Эпштейна–Барра, герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов, цитомегаловирус – антитела классов G, M в пределах нормы, репликативной активности этих вирусов не обнаружено. Антитела и антигены хламидий, возбудителей кишечных инфекций (шигеллы Зонне, Ньюкестл, Флекснер, псевдотуберкулез, иерсиниоз O3, иерсиниоз O9, сальмонеллез) не обнаружены. Исключены гемобластозы

(проведена пункция костного мозга). Повторные посе- вы крови на стерильность роста не дали.

Исследование костного мозга — костный мозг обильно клеточный, данных за гемобластоз нет. Отмечаются единичные клетки с гемофагоцитозом, что в сочетании с высокими показателями уровня ферритина позволили предположить начинающийся синдром активации макрофагов (однако отсутствовало падение уровня тромбоцитов ниже $180 \cdot 10^9$ /л, повышение АСТ выше 50 ед/л, увеличение уровня триглицеридов более 160 мг/дл, снижение фибриногена менее 360 мг/мл, что является критериями развития Морганьи–Адамса–Стокса (МАС) синдрома).

УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатоспленомагалии.

ЭХОКГ: структурных и гемодинамических нарушений не выявлено, размеры коронарных артерий в пределах нормы (при динамическом наблюдении в течение 4 недель без изменений).

КТ органов грудной клетки: патологических изменений не выявлено.

Ребенок поступил в МДГКБ на 8-е сутки заболевания. Учитывая клинические проявления (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, склерит, хейлит, гепатоспленомагалия), был установлен предварительный диагноз: синдром Кавасаки, начата терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 1,5 г/кг в первые сутки пребывания в стационаре. На фоне проводимой терапии сохранялись лихорадка, сыпь, гепатоспленомагалия, артралгии, артрит коленных суставов, у ребенка отмечено шелушение ладоней и стоп (рис. 3). Проведен второй курс ВВИГ в дозе 2 г/кг курс в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, на фоне чего отмечалось кратковременное улучшение состояния в течение 5 дней с последующим возобновлением клинических проявлений.

Таким образом, динамика клинических проявлений (длительная лихорадка, сохраняющийся суставной синдром), отсутствие тромбоцитоза, отсутствие эффекта от применения ВВИГ и высокая гуморальная активность позволили сомневаться в диагнозе синдрома Кавасаки (см. таблицу).

К возможным проявлениям синдрома Кавасаки относятся:

- артралгии/полиартрит мелких суставов кистей и стоп с последующим поражением коленных и голе-

Таблица

Критерии диагноза синдрома Кавасаки и их наличие у пациента

Симптомы	Частота, %	Наблюдаемый пациент
Лихорадка	100	есть
Конъюнктивит/склерит	86	есть
Хейлит	85	есть
Отек/эритема кистей и стоп	78	нет
Сыпь	83	есть
Лимфаденит	40	нет

ностопных суставов появляются на первой неделе или после 10-го дня;

- боли в животе, диарея, гепатомегалия (может быть желтуха);
- лейкоцитурия;
- редкие проявления – асептический менингит, мозговые инфаркты, отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, гемофагоцитарный синдром.

Для установления диагноза «синдром Кавасаки» должны присутствовать 5 из 6 основных критериев (обязательно включая лихорадку) или 4 критерия в сочетании с коронарными аневризмами. При меньшем количестве симптомов и наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как «неполный синдром Кавасаки» [6].

У нашего пациента отмечалось 4 из 6 основных критериев диагноза. Однако длительность лихорадки и стойкость клинических симптомов, таких как гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, сыпь, артралгии, после проведения повторных курсов ВВИГ позволили сомневаться в данном диагнозе. Методом исключения различных диагнозов, сопровождающихся лихорадкой, установлен диагноз ЮИА (ревматоидный), системная форма, с преобладанием внесуставных проявлений, что соответствует критериям сЮИА.

Системный артрит определяется при наличии артрита, сопровождающегося или с предшествующей лихорадкой в течение 2 недель в сочетании с двумя или более признаками:

- переходящие, летучие эритематозные высыпания;
- серозит;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия.

С учетом высокой клинико-лабораторной активности, сохраняющейся после проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном в общей дозе 750 мг, а также риска развития синдрома активации макрофагов ребенку назначен преднизолон внутрь из расчета 0,8 мг/кг — 15 мг/сут, с хорошим эффектом с дальнейшим подключением к терапии тоцилизумаба в дозе 12 мг/кг – через 2 недели. Побочных нежелательных реакций на введение препарата не отмечалось. На фоне терапии состояние мальчика удовлетворительное, купировались лихорадка, сыпь, суставной синдром, нормализовались показатели СРБ, СОЭ.

В приведенном случае обращает внимание начало заболевания с наличием таких клинических симптомов, как лихорадка, хейлит, склерит, что характерно для синдрома Кавасаки. Диагноз был изменен в пользу сЮИА. Высокая гуморальная и иммунологическая активность, риск развития МАС потребовали назначения ГК и в дальнейшем использования ГИБП – тоцилизумаба. Достигнутое снижение клинико-лабораторной активности заболевания позволило начать постепенную отмену преднизолона. Однако пациент требует наблюдения для предотвращения развития осложнений и в первую очередь синдрома активации макрофагов.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Руководство по детской ревматологии. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 720.
2. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371 (9617): 998–1006.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. *Сер. Аутоиммунные болезни*. М.: б/и, 2002: 127.
4. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM,

Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2011; 63: 465–482.

5. Алексеева Е.И., Лутвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. А.А. Баранов, ред. М.: ВЕДИ, 2007: 368.

6. Детская ревматология: Руководство для врачей. А.А. Баранов, Л.К. Баженова, ред. М.: Медицина, 2002: 271–310.