

# ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.В. Буяло, Я.А. Брук, А.М. Чердниченко, Ю.А. Трунова

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, городская детская клиническая больница №11, городской детский кардиоревматологический центр, г.Екатеринбург

**Введение.** Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – хроническое системное заболевание, развивающееся у детей до 16 лет. Болезнь характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, патологией других органов и систем и формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Ювенильный ревматоидный артрит – одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических болезней. Распространенность ювенильного ревматоидного артрита в разных странах равна 0,05-0,6%. В Российской Федерации частота заболевания составляет 62,3 на 100000. Учитывая неблагоприятный прогноз у больных с ювенильным ревматоидным артритом, наблюдение и лечение этой категории больных представляет актуальную задачу.

**Цель исследования.** Обобщить опыт стационарного лечения больных системным вариантом ЮРА и диспансерного наблюдения за больными ювенильным ревматоидным артритом за 5 лет (2007-2011гг).

**Материалы и методы.** На стационарном этапе обследовали 11 больных с системным дебютом заболевания в возрасте от одного года до 2 лет (3 детей), 3 года (один больной), 5 лет (2 больных), 7-10 лет (3 детей) и 11-12 лет (2 больных). Из них повторно госпитализировалось четверо детей. Среди больных 6 мальчиков и 5 девочек. На момент госпитализации в стационар длительность заболевания составила один месяц (9 больных), 4 месяца (один ребенок) и 6 месяцев (один больной). У всех больных изучена клиническая картина, позволившая диагностировать системный вариант ювенильного ревматоидного артрита. Детям проводилось обследование по стандарту, принятому для ревматологических больных: общий и биохимический анализ крови; иммунологическое обследование с определением С-реактивного протеина, ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, циркулирующих иммунных комплексов; НЛА-гистотипирование; прокальцитонинный тест; ИФА, ПЦР, РПГА; бактериологическое исследование крови, кала, мазка из зева; ЭКГ, ЭХО-КГ; УЗИ органов брюшной полости, почек, суставов. Дополнительно больные осмотрены онкогематологом, хирургом, окулистом.

**Результаты и краткое обсуждение.** Клиническая картина ювенильного ревматоидного артрита у наблюдаемых больных отличалась целым рядом симптомов. У всех больных наблюдалась сыпь. Сыпь была пятнистой или пятнисто-папулезной. У некоторых детей она имела линейный характер, усиливалась или появлялась на высоте лихорадки, была нестойкой и не сопровождалась зудом. Заслуживала внимания лихорадка у больных. У всех наблюдаемых детей она была фебрильной или имела гектический характер. Повышение температуры отмечалось в утренние часы, могло быть несколько подъемов температуры за сутки, сопровождающихся ухудшением общего состояния, ознобом, миалгиями и ар-

тралгиями. У всех больных имел место артрит. В дебюте заболевания пораженными оказались крупные и средние суставы: тазобедренные, коленные, голеностопные, локтевые и лучезапястные (у детей школьного и дошкольного возраста). По мере развития болезни в патологический процесс оказались вовлеченными мелкие суставы кистей и стоп. У половины больных отмечался кардит – миокардит, миоперикардит, экссудативный перикардит. В то же время поражение эндокарда не встречалось. Поражение легких характеризовалось развитием пневмонита либо плевропневмонитом и плевритом (у четверти больных детей). Почти у всех больных наблюдалась гепатомегалия с медленной положительной динамикой и лимфоаденопатия. Об активности патологического процесса свидетельствовали лабораторные показатели. Так, у всех больных имели место гипохромная анемия тяжелой степени (Hb до 60 г/л), гиперлейкоцитоз до 30-50 тыс. с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз от 500 тыс. до 1,5 млн., повышение СОЭ до 70 мм/час и выше, высокая сывороточная концентрация С-реактивного протеина до 156 мг/л (при норме 10 мг/л). Ревматоидный фактор у всех детей был отрицательным. При иммунологическом исследовании крови определялась высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) от 137 до 207 ед. (при норме 50 ед.), высокое содержание иммуноглобулинов (Ig) класса G до 18-20 г/л. При HLA-гистотипировании наиболее часто встречались антигены – A 2, 3; B 7, 27, 35. Обязательным требованием в обследовании больных было проведение иммуноферментного анализа (ИФА) с целью выявления патологических антител к различным возбудителям. Были обнаружены в высоких титрах: IgG антитела (8 больных) и IgM антитела (2 детей) к ЦМВ инфекции; IgG антитела (4 больных) и IgM антитела (один ребенок) к вирусу простого герпеса (ВПГ), IgG антитела (3 больных) и IgM антитела (один ребенок) к хламидиям пневмония; IgG антитела (один больной) к вирусу Эбштейн-Барра (ЭВБ).

Основными задачами лечения больных ювенильным ревматоидным артритом являлись подавление воспалительной и иммунопатологической активности процесса; купирование системных проявлений и суставного синдрома; сохранение функциональной активности суставов; предотвращение или замедление деструкции суставов; достижение ремиссии; повышение качества жизни больных и минимизация побочных эффектов терапии. При поступлении на госпитализацию в качестве «стартовой» терапии назначались нестероидные противовоспалительные препараты из расчета 3 мг/кг в 2-3 приема (диклофенак натрия, ортофен). Установлено, что нестероидные противовоспалительные препараты являются симптоматическим средством при всех вариантах ювенильного ревматоидного артрита во время обострения суставного синдрома, для купирования лихорадки [3, 4, 5]. С целью подавления активности иммунной аутоагрессии применяли иммуноглобулин для внутривенного введения [4, 6]. Использовали интраглобин, интратект, пентаглобин, российский нижегородский иммуноглобулин. Заместительный эффект препарата объясняется присутствием антител к суперантигенам некоторых микроорганизмов, способных индуцировать развитие аутоиммунных и токсических реакций [1, 4]. Препараты назначали из расчета 1 г/кг на курс, состоящий из 6-8 внутривенных инфузий. В случаях обнаружения инфекционного фактора назначение иммуноглобулина дополняли введением

противовирусных препаратов (зовиракс внутривенно, ацикловир или валтрекс внутрь). При обнаружении инфекционного очага по показаниям назначали антибиотики (макролиды, цефалоспорины третьего поколения). Особого внимания заслуживало применение болезнь модифицирующих антиревматических препаратов, к которым относятся цитотоксические и нецитотоксические иммунодепрессанты – метотрексат, циклоспорин А (сандимун неорал). Метотрексат назначали всем детям в дозе 48-50 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю, доводя число инъекций по показаниям до 8 (пульс-терапия), с последующим переходом на внутримышечное введение в дозе 20-25 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю. Сандимун неорал назначали в дозе 3,5-4,0 мг/кг/сут. в 2 приема параллельно с метотрексатом с пятого сеанса пульс-терапии, и далее на фоне внутримышечного введения метотрексата. Учитывая тяжесть состояния больных, отсутствие аппетита, потерю массы тела на фоне заболевания, практически всем детям назначали внутривенную инфузионную терапию с введением глюкозо-солевых растворов, гепатопротекторов, витаминов. Также использовали энерготропные препараты – коэнзим Q10, элькар.

Особого внимания заслуживает обсуждение вопросов назначения глюкокортикоидов. Наше отношение к назначению гормональной терапии отрицательное. Однако, в некоторых случаях, при неэффективности базисной терапии нельзя было избежать этого вида лечения, поскольку глюкокортикоиды остаются самыми мощными и быстродействующими противовоспалительными препаратами [5, 6]. В дебюте заболевания 2 детям из 11 мы использовали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг трехкратно, с последующим снижением дозы. При обострении заболевания нам пришлось применять этот вариант терапии в 100% случаев.

Длительность пребывания больных в стационаре составляла 4-8 недель. На фоне комплексного лечения улучшалось самочувствие детей: появлялся аппетит, исчезала отечность и болезненность суставов, повышалась их двигательная активность. Сыпь становилась менее обильной, появлялась преимущественно при повышении температуры, в дальнейшем исчезала совсем. Отмечалось уменьшение размеров печени и лимфоузлов. Положительная клиническая динамика ювенильного ревматоидного артрита предшествовала снижению лабораторной активности, которая в какой-либо степени сохранялась и перед выпиской больных из стационара. В дальнейшем дети из г.Екатеринбурга наблюдались ревматологом городского детского кардиоревматологического центра.

Городской детский кардиоревматологический центр является важным координирующим звеном в процессе ведения пациентов на амбулаторном этапе, где на сегодняшний день на учете состоят 134 ребенка с различными формами юношеского артрита. 40 из них имеют категорию «ребенок-инвалид». Более 90% детей получают базисную терапию. Диагноз ювенильный ревматоидный артрит с системными проявлениями имеют 7 больных (5,2%).

Благодаря организации диспансерного наблюдения за больными с ювенильным ревматоидным артритом представилось возможным сгруппировать их следующим образом: в стадии лекарственной ремиссии в настоящее время находится 55% всех наблюдаемых

пациентов, у 5 % - отмечается безлекарственная ремиссия, 40% (51 ребенок) не достигли полной ремиссии по стандартному набору критериев. Пациенты, не достигшие полной ремиссии, разделились на 4 группы. К первой группе были отнесены больные, у которых наблюдались длительные периоды клинической ремиссии и быстро купируемые редкие обострения, в основном на фоне респираторной вирусной инфекции (10 больных). У второй группы детей сохранялся умеренно выраженный синовит (по данным УЗИ суставов), периодически повышение СОЭ и уровня С-реактивного протеина, при отсутствии жалоб и сохранении функции суставов (24 ребенка). У третьей группы больных сохранялась активность по причине короткого срока проводимой комплексной терапии, но отмечалась положительная динамика основных клинических симптомов болезни (7 больных). И наконец, больные четвертой группы требовали пересмотра базисной терапии (10 детей) в связи с отсутствием положительной динамики.

**Заключение.** Таким образом, наш опыт наблюдения за больными ювенильным ревматоидным артритом свидетельствует о том, что назначение своевременной комплексной терапии базисными препаратами, основным из которых в нашем наблюдении являлся метотрексат, дает положительные результаты. На эффективность проводимой терапии указывали не только улучшение клинической картины заболевания, купирование суставного синдрома, но и результаты лабораторных показателей на протяжении длительного периода наблюдения. Важная роль отводится диспансерному наблюдению на амбулаторном этапе, который обеспечивает контроль за течением заболевания и адекватностью проводимой терапии.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**И.Г. Ивашова, О.Ф. Рябцева**

ГУЗ «СОКБ №1», консультативно-диагностическая поликлиника, г.Екатеринбург

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее распространенным и тяжелым хроническим воспалительным заболеваниям и при отсутствии эффективной терапии приводит к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых для лечения РА, уникальное место принадлежит препарату ритуксимаб. Известно, что В-лимфоциты играют важнейшую роль в патогенезе РА: они участвуют в запуске иммунной реакции, регулируют активность Т-лимфоцитов, являются источником цитокинов и предшественниками плазматических клеток, отвечающих за продукцию антител. Под воздействием ритуксимаба происходит подавление (деплегия) В-лимфоцитов, в результате многогранное терапевтическое влияние при РА.

**Целью** исследования является проанализировать эффективность использования ритуксимаба у больных с высокой степенью активности ревматоидного артрита.