

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК 616.72-002.77:616.36-071

САЛИХОВА НОЗИМА ЗУХРИТДИНОВНА

**Клинико-лабораторная характеристика поражения печени у  
больных ювенильным ревматоидным артритом**

5A510201-«Педиатрия»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ  
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

к.м.н. Исканова Г.Х.

Ташкент 2015 год

## АННОТАЦИЯ

Ювенильный ревматоидный артрит – это одна из наиболее тяжелых патологий детского возраста с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся системным поражением внутренних органов, приводящая к инвалидизации больных детей.

Для решения поставленных задач нами обследовано 42 больных ЮРА, из них 37 (88,1%) с суставной формой и 5 (11,9%) с суставно-висцеральной формой болезни. Исследования проведены на базе детского кардиоревматологического отделения клиники ТМА. Из 42 больных 24 (55,9%) мальчиков и 18 (44,1%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст  $11,2 \pm 0,8$  года). Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8 лет. Абсолютное большинство обследованных нами больных были дети школьного возраста. В зависимости от пола среди обследованных нами больных несколько преобладали мальчики.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что не применяются в лечении больных современные препараты, что является одной из причин прогрессирования болезни. Более того, большинство препаратов применяемых в традиционной терапии ЮРА обладают рядом побочных действий. Выявлена частая поражаемость печени у больных ЮРА при длительности заболевания более 3 лет и признаки как клинического, так и лабораторного характера, свидетельствующие о развитии гепатита. В связи с этим в комплекс традиционной терапии данного контингента больных рекомендуется включать гепатопротекторы.

## АННОТАЦИЯ

Ювенил ревматоид артрит болаларда учрайдиган оғир касалликлардан бири ҳисобланиб, бунда фақатгина бўғимлар эмас, балки ички аъзолар ҳам оғир зараланиши хавфи ниҳоятда катта. Асосий жараёндан ташқари ички аъзоларни зараланишига олиб келувчи сабаблардан бири бу ўтказиланаётган даводир. Маълумки, цитостатиклар ва бошқа ЮРА давосида қўлланиладиган дори воситалар жигарга ўз ножўя таъсирини кўрсатади.

Ҳаммаси бўлиб 42 та ЮРА бемори текширилди, улардан 13 таси мактаб ёшигача бўлган болалар, 29 таси мактаб ўқувчилари. Текширилган беморларимизни 88,1% да касалликнинг бўғим шакли, 11,9 % да бўғим-висцерал шакли аниқланди. Ундан ташқари текширилган беморларда дори восталарни ножўя тасирлари аниқланди: 33,3% беморларда ошқозонни функционал бузилишлари, 33,4 % да ошқозонни органик касалликлари, 30,9% да реактив гепатит аниқланди.

Текширишлар шуни кўрсатдики-30,9% да жигар зарарланиши аниқланди. Бунинг клиник белгилари куйидагилар билан ифодаланади: астеновегетатив белгилар-100% беморда, ўнг когурға остида оғриқлар 53,8%да, диспептик белгилар-46,1% да, жигарни катталашиши-53,8%, шиллиқ каваларни сарғайиши-38,5% беморларда қайд этилди.

ЮРА беморларида жигарни зарарланиш хавфини касалликни давомийлиги билан солиштирганда шу нарса аниқландики 3 йилдан ортиқ касал бўлган беморларни учдан икки кисмида, 5 йилдан ортиқ касал бўлган беморларда 100% да жигар зарарланиши кузатилди.

## ABSTRACT

Juvenile rheumatoid arthritis - is one of the most severe childhood pathologies of unknown etiology, pathogenesis complex immunoagressivnym characterized by systemic lesion of the internal organs, resulting in disability sick children.

To achieve the objectives we have examined 42 patients with JRA, of which 37 (88.1%) with joint shape and 5 (11.9%) from the joint-visceral form of the disease studies were conducted on the basis of the children's department of the clinic cardiorheumatological TMA. Of the 42 patients 24 (55.9%) boys and 18 (44.1%) of girls aged 2 to 16 years (mean age  $11,2 \pm 0,8$  years). The duration of the disease ranged from 3 months to 8 years. The vast majority of patients surveyed were school-age children. Depending on the floor among the surveyed patients was dominated by a few boys.

Studies suggest that it is not used to treat patients with modern drugs, which is one of the causes of disease progression. Moreover, most of the drugs used in conventional therapy JRA have a number of side effects. Spotted often hurt the liver in patients with JRA in the duration of the disease for more than 3 years and features both clinical and laboratory character, showing the development of hepatitis. In this regard, the traditional complex therapy of this group of patients is recommended to include hepatoprotectors.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4-7
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8-27
1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане.....	7- 8
1.2. Современное представление о ювенильном ревматоидном артрите.....	8-12
1.3. Традиционные методы лечения ЮРА.....	12-20
1.4. Риск развития лекарственно-индуцированных гепатитов.....	20-27
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I</b> .....	27
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28-32
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	28-30
2.2. Методы исследования.....	30-31
2.3. Статистическая обработка материала.....	31-32
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II</b> .....	32
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	33-50
3.1. Провоцирующие развитие ЮРА факторы у обследованных больных..	33-34
3.2. Клинические варианты и течение ЮРА у обследованных больных.....	34-40
3.3. Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования больных ЮРА.....	40-42
3.4. Оценка эффективности традиционной терапии ЮРА, побочные действия медикаментозной терапии.....	42-48
3.5. Клинико-лабораторная характеристика поражения печени у больных ЮРА.....	48-49
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III</b> .....	50
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	54
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	64

<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>66</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>67-76</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БМПП - болезнь модифицирующие противоревматические препараты

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ГБО - гипербарическая оксигенация

ГИБП – генно – инженерные биологические препараты

ГКС - глюкокортикостероиды

ЦОГ - циклооксигеназа

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

МТХ – метотрексат

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОРВИ – острая респираторно – вирусная инфекция

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РА - ревматоидный артрит

РФ - ревматоидный фактор

СХ – анализируемые пробы

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С- реактивный белок

ФК – функциональный класс

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

ЮРА - ювенильный ревматоидный артрит

ACR – американский коллегия ревматологов

DAS – Disease Activity Score

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Ювенильный ревматоидный артрит – это одна из наиболее тяжелых патологий детского возраста с неизвестной этиологией, сложным иммуноагрессивным патогенезом, характеризующееся системным поражением внутренних органов, приводящая к инвалидизации больных детей. Инвалидизация больных ЮРА обусловлена как основными проявлениями заболевания, так и его осложнениями. В качестве осложнения наиболее часто обращается внимание на НПВП – ассоциированные гастропатии. В последние годы в литературе появились сообщения о НПВП – индуцированных гепатопатиях, при этом гепатотоксическое действие связывают в основном с применением ингибиторов ЦОГ – 2 - нимесулида. В связи с этим изучение риска развития НПВП индуцированных гепатопатий у больных ЮРА и разработка способов их коррекции является актуальным как с точки зрения научной, так и практической педиатрии. Более того, это является и огромной социальной проблемой, так как в напряженной переходной период развития нашего государства содержание инвалидов является достаточно трудной задачей. Все это диктует необходимость, ранней диагностики, прогноза и профилактики лекарственно - ассоциированных осложнений, к числу которых относятся лекарственно – индуцированные гепатиты, разработки и внедрения усовершенствованных современных методов лечения ювенильного ревматоидного артрита.

**Цель исследования:** Изучить современные особенности течения ЮРА и частоту, характер поражения печени у данного контингента больных, предложить пути их коррекции.

**Задачи исследования:**

- Изучить провоцирующие развитие ЮРА факторы и особенности течения заболевания у обследуемых больных;



- Провести оценку эффективности традиционной терапии ЮРА и выявить побочные действия медикаментозной терапии.
- Изучить клинико-лабораторную характеристику поражения печени у больных ЮРА и предложить пути коррекции.

### **Научная новизна исследования.**

Состоит в том, что будет установлена частота и характер поражения печени у больных ЮРА при современной, традиционной терапии и определены группы риска по данному осложнению. Новым является обязательное включение в комплекс терапии ЮРА гепатопротекторов для профилактики побочных действий лекарственных препаратов.

### **Практическая значимость исследования.**

Раннее выявление угрозы развития поражения печени у больных ЮРА даст возможность своевременно включить в комплекс терапии гепатопротекторы и тем самым снизить вероятность побочных действий химиотерапии ЮРА. Это в свою очередь, обусловит эффективность терапии, удлинит ремиссию болезни и снизит риск инвалидизации.

### **Материалы и методы исследований.**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных ЮРА, получавших лечение в кардиоревматологическом отделении клиники ТашПМИ, ТМА и кардиоревматологическом отделении 4-детской городской больницы за 2012-2013 годы. Полному клинико-лабораторному исследованию подвергнуты 42 больных ЮРА, находящихся на лечении в вышеизложенных отделениях.

Методы исследования:

1. Анализ медицинских карт болезни за 2012г.
2. Клинические - изучение анамнеза жизни, болезни, оценка соматического статуса и динамики течения заболевания у обследуемой группы больных ЮРА.

3. Параклинические – общий анализ крови, ревмопробы, ревматоидный фактор, Алт, Аст, общий белок и белковые фракции, протромбин, тимоловая проба, маркеры вирусного гепатита.
4. Функциональные – оценка функциональной активности суставов и определение функционального класса пациента по Штейнброккеру.
5. Инструментальные – УЗИ печени, рентгенография суставов.

**Опубликованность результатов исследования.**

Результаты проведенных исследований опубликованы в 2 тезисах, а также доложены на X научно-практической конференции резидентов магистратуры и клинических ординаторов.

**Структура и объем магистерской диссертации:** диссертация изложена на 80 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследуемых больных и методов обследования, главы с изложением результатов собственного исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 135 источника, из них 56 на русском языке и 79 на иностранном языке. Работа иллюстрирована 15 таблицами.

## **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане**

2014 год прошел в Республике под эгидой «Года здорового ребенка». В своем докладе на заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2014 году и важнейшим приоритетам экономической программы на 2015 год Президент Республики Узбекистан И.А. Каримов отметил, что основной целью политики государства в этом плане является создание необходимых возможностей и условий для того, чтобы наши дети росли не только физически и духовно здоровыми, но и всесторонне и гармонично развитыми людьми, обладающими самыми современными интеллектуальными знаниями, людьми, в полной мере отвечающими требованиям XXI века, в котором им предстоит жить и трудиться. Недавно принятая правительством Государственная программа по этому вопросу предусматривает мобилизацию имеющихся у нас ресурсов и возможностей, имея в виду все и государственные, и негосударственные источники для реализации поставленной цели.

Вопросы укрепления и сохранения здоровья подрастающего поколения приобретают особую актуальность. По мнению ряда ученых, наблюдаемые в настоящий момент негативные тенденции в состоянии здоровья детей и подростков будут сохраняться [1]. Поэтому, учитывая вышеизложенные данные, необходимо больше уделять внимания физическому воспитанию школьников. Физическая культура и спорт являются одним из действенных способов поддержания здоровья, профилактики заболеваний, повышения работоспособности в детском и подростковом возрасте. Физические

упражнения - наиболее эффективные стимуляторы функций организма, особенно в период роста и развития [2] .

## **1.2.Современное представление о ювенильном ревматоидном артрите**

Ревматические болезни - это гетерогенная группа тяжелых, иммуноагрессивных, неуклонно прогрессирующих заболеваний, с неизвестной этиологией и сложным патогенезом, требующих пожизненной лекарственной терапии [17,54,75]. Ревматические болезни ведут к инвалидизации пациентов в ранние сроки от начала заболевания, особенно при поздней или неадекватной терапии, и являются тяжелым экономическим бременем для семьи и общества.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет [97,121]. Распространенность ЮРА в разных странах составляет от 0,05 до 0,6% [125].

Существует множество факторов, запускающих механизм развития болезни. Наиболее частыми являются вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травма суставов, чрезмерная инсоляция или переохлаждение, профилактические прививки, проведенные на фоне или сразу после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ) вирусной или бактериальной природы [35,116].

Проведенные в нашем регионе исследования констатирует факт определенного влияния инбридинга в детерминации ЮРА, что вносит определенные коррективы в диагностике и прогнозировании данной патологии в условиях инбридинга ( $\approx 10,3\%$ ).

Известно, что именно первые годы болезни являются решающими в развитии и прогрессировании патологического процесса. В самый ранний период ЮРА, когда процесс находится в первичной, экссудативной, фазе,

обратимость заболевания существенно выше ввиду не сложившихся аутоиммунных механизмов и отсутствия паннуса - морфологической основы суставной деструкции [48]. Показано, что уже через 2-4 мес от начала заболевания в суставах отмечаются морфологические признаки хронического синовита. Многочисленные исследования по изучению ЮРА показали, что эрозивные изменения в суставах возникают также на ранней стадии. Так, рентгенологическое обследование 90 пациентов с ранним ЮРА (<1 года) в течение последующих 3 лет показало, что изменения в суставах кистей и стоп возникали за этот период в 70% случаев [39,71]. По данным большинства последних исследований, 25% пациентов имеют эрозивные изменения суставов уже на 1-м году появления клинических симптомов ЮРА [24].

Динамика клинико – лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) – одна из широко обсуждаемых проблем ревматологии, актуальность которой определяют два основных аспекта – особенности течения заболевания у детей с различными вариантами дебюта и эффективность различных подходов базисной терапии. Результаты ретроспективных исследований ЮРА отражают дискуссионные мнения авторов о возрастной эволюции болезни – число больных с непрерывным прогрессированием заболевания варьирует от 33% до 75 %, некоторые исследователи считают, что только 10-20% пациентов имеет серьезные нарушения трудоспособности и у большинства детей заболевание имеет благоприятное течение (1-4). В тоже время, в литературе представлена и негативная динамика течения ЮРА – развитие грубого функционального дефицита в 30% случаев и инвалидности – у 51, 5% больных с различными вариантами дебюта (17,18)

Клинический полиморфизм течения различных вариантов ЮРА позволил также высказать предположение о нозологической гетерогенности различных форм болезни. Так, олигоартикулярный вариант с благоприятным течением имеет настолько выраженные отличия от других вариантов ЮРА,

что рассматривается как отдельное заболевание (18) . В ряде работ обсуждается предположение о том, что на течение заболевания оказывает влияние возраст и характер дебюта (17,19,20). Длительное наблюдение больных установила, что важнейшим фактором, определяющим тяжесть состояния, выраженность костной деструкции и прогрессирование суставного синдрома, является активность заболевания (18,20).

Исследованиями Е.Ю Емельянчик с соавторами (2011) установлено, что активность ЮРА в значительном мере определяет характер течения заболевания: при первой степени активности в динамике отмечено клинико – лабораторная ремиссия у 5 % и у остальных 95 % благоприятное течение болезни, при второй степени у 43% выявлено распространение артрита у 12,8% - поражение глаз, что потребовало в 49% применения комбинированной базисной терапии и у 18 % детей – ургентной терапии, индукции ремиссии.

Тухтабаев М.А (2009) изучая характеристику адаптивных возможностей вегетативной нервной системы у больных ювенильным ревматоидным артритом приходит к выводу, что состояние внутренней структуры сердечного ритма у больных ЮРА свидетельствует об «истощение» резервных возможностей симпато-адреналовой и гипоталамо - гипофизарно - надпочечниковой систем, что требует дальнейшей разработки метода лечения ЮРА.

Важнейшей характеристикой течения заболевания является функциональная способность больных. Исследованиями Емельянчик Е.Ю с соавт. (2011 г) установлено, что по мере нарастания уровня активности процесса отмечалось ухудшения функциональных возможностей больных, в большей степени связанные с активной деятельностью и физическим напряжением. В меньшей степени была нарушена способность больных к самообслуживанию и адаптация к повседневным видам деятельности.

Наиболее выраженные функциональные изменения установлены в группе детей с 3 степенью активности.

Развитие и прогрессирование ЮРА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [115]. Прогрессирование ЮРА- динамически развивающийся процесс, условно подразделяющийся на несколько стадий:

- Ранняя стадия характеризуется выраженным активационным процессом в лимфоцитах периферической крови и синовиальной жидкости, нарастанием уровня в синовиальной ткани активированных CD4+ Т-лимфоцитов и цитокинов макрофагального происхождения, провоспалительная и деструктивная активность которых играет решающую роль в поражении суставов, а также интенсивным синтезом антител в периферической крови, приводящим к образованию иммунных комплексов, вызванных В-клеточной активацией; [112]
- Развернутая стадия проявляется нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+ Т-лимфоцитами синовиальной ткани, образованием ревматоидных факторов и иммунных комплексов, синтезом «провоспалительных» цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназ;
- Для поздней стадии характерны дефекты апоптоза синовиальных клеток [73].

Сказанное свидетельствует о том, что именно впервые несколько лет от начала заболевания течение ЮРА является особенно агрессивным, в связи, с чем большинство исследователей считают необходимым привлечь внимание к диагностике и лечению ранней стадии ЮРА. P.Emery и соавт. выделили признаки, позволяющие подозревать ранний ЮРА.

К.М.Сергеева (2007) считает, что особенностями ЮРА у детей является:

- 1) частый дебют в раннем детском и подростковом возрасте;
- 2) склонность к хронизации течения и неуклонному прогрессированию, особенно при поздней диагностике и неадекватном лечении;
- 3) течение значительно более агрессивное, чем у взрослых;
- 4) развитие тяжелой инвалидности в течение первых 10 дней болезни, а часто и раньше, у 50% детей;
- 5) отставание физического и полового развития ребенка, резкое отличие по внешнему виду от сверстников;
- 6) высокая частота тяжелых психоэмоциональных травм;
- 7) диагноз ревматического заболевания в детском возрасте нередко подразумевает пожизненную инвалидность;
- 8) рано поставленный диагноз, адекватная терапия могут дать результаты значительно лучшие, чем у взрослых, предотвратить развитие инвалидности или ее минимизировать [51].

Таким образом, учитывая, вышеизложенные особенности течения ЮРА по единодушному мнению абсолютного большинства исследователей только своевременная и правильно подобранная терапия может явиться гарантом благоприятного исхода заболевания.

### **1.3.Традиционные методы лечения ЮРА**

Лечение ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) остается трудной задачей, несмотря на явные успехи фармацевтической промышленности и внедрение в реальную клиническую практику высокоэффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) показана их большая эффективность в комбинации с метотрексатом [6–12] или в виде монотерапии по сравнению с лечением только метотрексатом [17,18], в том числе и при раннем ЮРА. Однако в соответствии с рекомендациями и Европейской антиревматической лиги (EULAR) [19], и Американского колледжа ревматологов (ACR) [20]



лечение ЮРА следует начинать с синтетического базисного противовоспалительного препарата (БПВП). Последние рекомендации ACR (2008) [20] по лечению больных ЮРА БПВП и ГИБП включают в себя определение основных параметров, которые следует учитывать при назначении препаратов. К ним относятся:

1. длительность ЮРА, которая подразделяется на ранний ЮРА (длительность болезни <6 мес.), средний (длительность болезни 6–24 мес.) и устоявшийся (длительные симптомы присутствуют более 24 мес.);
2. активность болезни, которая подразделяется при помощи различных индексов (DAS и др.);
3. наличие прогностически неблагоприятных признаков: активная болезнь (большое число болезненных и припухших суставов), наличие эрозий на ранней стадии, повышение РФ [10,12], повышение СОЭ и/или СРБ[19,20].

Основные задачи лечения ЮРА — достижение клинической ремиссии и сохранение максимально долгий срок хорошего качества жизни: ослабление болей, скованности и припухлости суставов, снижение выраженности общих признаков болезни — недомогания, снижения массы тела — мышечной массы. План лечения ЮРА предусматривает применение 4 групп лекарственных средств: 1) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); 2) «базисных» препаратов; 3) глюкокортикостероидов (ГКС); 4) «биологических» агентов. Одна из важнейших мер — раннее назначение при ЮРА болезнь модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП) — базисных, которые дают медленный, постепенно развивающийся лечебный эффект, подавляя клинические, биохимические и иммунологические проявления ревматоидного процесса [10,63]. Классические БМПП для лечения ЮРА принадлежат к различным классам химических соединений и включают в себя препараты золота, метотрексат и другие иммунодепрессанты, сульфасалазин и аминохинолиновые препараты (делагил и плаквенил), «биологические» агенты [8, 19,108,114,115].

Показанием для незамедлительного (в течение 3 мес.) назначения «базисных» препаратов является достоверный ЮРА, при котором, несмотря на применение НПВП в адекватных дозах, сохраняются боли в суставах, утренняя скованность (или общее недомогание), активный синовит, стойкое увеличение СОЭ или содержания СРБ и/или признаки эрозивного поражения суставов [91]. В процессе лечения рекомендуется добиваться 50% и более выраженного уменьшения параметров активности ЮРА. В этом случае не только значительно улучшается состояние больного, уменьшаются боль и припухлость суставов, повышаются их функциональные возможности, но и улучшается отдаленный прогноз заболевания. Известно, что при назначении метотрексата общая летальность у больных ЮРА снижается в 2,5 раза, но увеличение продолжительности жизни зарегистрировано только у больных, отвечающих на терапию метотрексатом, т.е. в случаях 50% улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов. Современные требования к базисной терапии ЮРА предусматривают соблюдение следующих принципов:[72,82,86,91].

- БМПП необходимо назначать не позднее 3 мес с момента установления диагноза всем больным с активным ЮРА, у которых несмотря на лечение НПВП, прогрессирует или стойко сохраняется активный воспалительный процесс в суставах;

- Неэффективные на протяжении 1,5—3 мес БМПП должны быть заменены или использована их комбинация и/или назначены низкие дозы ГКС;[23] 6 мес — критический срок, не позднее которого должна быть подобрана действенная базисная терапия;

- Эффективные БМПП не отменяются, а используются в поддерживающей дозе неопределенно долго (до утраты эффективности или развития побочных действий); лучшим препаратом для начала базисной терапии при тяжелом течении ЮРА, РФ-позитивности, наличии внесуставных проявлений является метотрексат; решение о его

неэффективности может быть принято только после ступенчатого повышения дозы до 20—30 мг в неделю;

- Комбинации БМПП (метотрексат+плаквенил метотрексат+сульфасалазин; метотрексат+сульфасалазин+плаквенил; метотрексат+лефлуномид; препараты золота+плаквенил) используются при агрессивном течении ЮРА, недостаточном эффекте (частичном положительном ответе или рефрактерности) монотерапии отдельными БМПП;

- Слабые (делагил/плаквенил, пероральные препараты золота) и медленно действующие (делагил/плаквенил, парентеральные препараты золота) БМПП могут применяться в режиме монотерапии (без комбинации с метотрексатом, сульфасалазином или ГКС - «мостика») только при медленно прогрессирующем течении ЮРА, I степени активности.

Несмотря на наличие большого количества противоревматических препаратов для лечения ЮРА, продолжается активный поиск новых лекарственных средств, обладающих наибольшей эффективностью и безопасностью. Ввиду того, что большинство БМПП отменяются в течение первых 2 лет после назначения из-за побочных эффектов или отсутствия эффективности (например, только 29% больных принимают сульфасалазин более 5 лет) и при приеме базисных средств необходим регулярный контроль состояния больных, актуален поиск новых методов лечения ЮРА [29]. Известно, что главными патогенетическими факторами ЮРА, ведущими к разрушению сустава, являются дегенерация хряща, воспаление в полости сустава, а также пролиферация синовиальной ткани с образованием паннуса. По современным данным, пролиферация лимфоцитов сосудистой стенки капилляра и синовиальных клеток представляет собой один из ключевых этапов развития ЮРА [103].

В настоящее время в России появился новый противоревматический препарат «Лефлуномид» (ARAVA), который за рубежом применяется при

ЮРА уже в течение 10 лет [6].

Лефлуномид — первый ингибитор синтеза пиримидина, разработанный для лечения ЮРА. Препарат наиболее эффективно замедляет деструкцию костной ткани, что имеет рентгенологическое подтверждение. Мишенями лефлуномида являются быстро пролиферирующие клетки, например активированные Т-лимфоциты, которые преимущественно зависят от синтеза пиримидинов *de novo*. В результате лефлуномид блокирует распространение клона активированных Т-лимфоцитов, что является определяющим в развитии ЮРА. Препарат обладает антипролиферативной и противовоспалительной активностью, характеризуется быстрым наступлением эффекта. Многочисленные международные исследования свидетельствуют о высокой эффективности лефлуномида, стойком снижении выраженности деструкции костной ткани при ЮРА, подтвержденном рентгенологически в течение 1-го и 2-го года, значительном превосходстве над метотрексатом в замедлении прогрессирования заболевания в течение 1-го года [19, 12].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности лефлуномида в сравнении с сульфасалазином, проводившееся в течение 6 мес в 36 центрах Европы, Австралии, Новой Зеландии и Южной Африки, выявило, начиная с 4-й недели и до 6-го месяца после назначения лефлуномида в отличие от плацебо и сульфасалазина, значительное улучшение функциональных возможностей суставов [101,102]. Появились данные о возможностях использования лефлуномида в педиатрической практике. Так, пилотное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности лефлуномида у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) (а именно полиартритом) выявило значительное число больных, отвечающих на лечение (52%), несмотря на то, что условием включения в лечебную группу был недостаточный терапевтический эффект метотрексата или его отрицательное действие. [43].

К настоящему времени доказана ключевая роль цитокинов в патогенезе ЮРА. В связи с этим терапия, направленная на блокаду ФНО $\alpha$ , является перспективной в лечении детей с активным и рефрактерным течением ЮРА. Как препарат выбора с этой целью ряд авторов предлагают использование Инфликсимаба [13]. В последнее время появились сведения об эффективности использования Ритуксимаба в терапии ЮРА. Ритуксимаб фиксируясь на мембране В-лимфоцитов индуцирует антителозависимую и комплемент – зависимую цитотоксичность, а также апоптоз, приводящие к лизису клеток-мишеней. В связи с этим Ритуксимаб вызывает транзиторное обеднение популяции CD20+ В-лимфоцитов. Отмечено клиническая эффективность, выражающаяся в снижении активности ЮРА, подтвержденной динамикой соответствующих клинических и лабораторных маркеров [10,89,104,105].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - большая группа лекарственных средств, широко применяемых в различных областях медицины благодаря уникальному сочетанию противовоспалительного, жаропонижающего и анальгетического действия [64,86,91]. При ревматических заболеваниях НПВП применяются в высоких дозах, длительно (в течение многих месяцев и лет), часто в условиях полипрагмазии и у больных, имеющих полиорганное поражение. Следует подчеркнуть, что список разрешенных к применению у детей НПВП ограничен и включает лекарственные средства, скомпрометировавшие себя высокой частотой неблагоприятных побочных реакций, особенно НПВП-индуцированных гастропатий [37]. Длительное время считалось, что тяжелые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ не характерны для детей, и только по мере активного внедрения эндоскопического метода исследования ЖКТ в повседневную ревматологическую практику стало очевидным, что НПВП-гастропатии развиваются в детском возрасте практически с той же частотой (20-30%) что у взрослых [17,18]. Рациональный подход к выбору НПВП для длительного приема у детей с ревматическими заболеваниями

предусматривает предпочтение препаратов с меньшей ulcerогенностью, и в этом смысле преимущества селективных ЦОГ-2 ингибиторов неоспоримы [84,94]. В перечень НПВП, регистрация которых допускает использование у детей с незначительными возрастными ограничениями, входят ибупрофен, индометацин и только 2 препарата нимесулида (Найз и Нимулид), разрешенных к применению с 2-летнего возраста [96,107,108].

Базисные препараты по-прежнему играют первостепенную роль в комплексной терапии ревматоидного артрита, но сейчас наметился новый подход к их назначению. В отличие от хорошо известной тактики постепенного наращивания терапии ревматоидного артрита («принцип пирамиды»), теперь пропагандируется раннее агрессивное лечение базисными препаратами сразу после установления диагноза, цель которого — модификация течения ревматоидного артрита и обеспечение ремиссии заболевания. Основанием для этого являются отсутствие на ранней стадии ревматоидного артрита паннуса, деформаций, остеопении, тяжёлых осложнений, сформированных аутоиммунных механизмов, высокая вероятность развития ремиссии [42,92].

Известно, что применение кортикостероидов и других иммуносупрессоров оказывает выраженное влияние на иммунитет, которое выражается в подавлении активности нейтрофилов и моноцитов, лимфопении и депрессии клеточных иммунологических реакций, в том числе усилении апоптоза Т и В - лимфоцитов и подавлении Т- клеточной активации. Назначение пациентам ЮРА иммуносупрессивной терапии обуславливает как повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям, в том числе к вирусным инфекциям, туберкулезу, пневмоцистной, пневмококковой пневмонии, так и подавление образования антител и поствакцинального иммунитета (Gilliland [] W.R., 2002; Elkayama O., 2004; Elkayama O. et al., 2002). Отмечено, что дети могут стать иммунокомпрометированными даже при получении низких доз кортикостероидов при длительном их применении. С учетом длительного

использования у большинства пациентов с юношеским артритом иммуносупрессивной терапии, в том числе глюкокортикостероидов, цитостатиков, а также антифиброзных, нестероидных противовоспалительных препаратов, риск осложнений, тяжесть течения основной болезни на фоне присоединения респираторных инфекций также увеличивается [19].

Новым подходом является использование высоких доз ГКС (пульс-терапия) в комбинации с медленно действующими средствами, что позволяет повысить эффективность последних; комбинаций метотрексата с аминохинолиновыми производными, солями золота, сульфазалазином, а также селективным иммунодепрессантом циклоспорином А [58,70,82].

При высокой степени активности воспалительного процесса используют ГКС, причём в случаях системных проявлений ревматоидного артрита — в виде пульс-терапии (только ГКС или в сочетании с цитостатиком — циклофосфамидом), без системных проявлений — в виде курсового лечения. ГКС также применяют как поддерживающую противовоспалительную терапию при неэффективности других лекарственных средств [69,78,83].

Алексеева Е.И. с соавт. (2009) изучая эффективность различных режимов терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом установили, что комбинированная терапия циклоспорином в дозе  $4,4 \pm 0,58$  мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом в дозе  $8,1 \pm 1,07$  мг/м<sup>2</sup> в неделю эффективнее монотерапии каждым из препаратов в тех же дозировках. Комбинированное применение иммунодепрессантов индуцирует развитие ремиссии суставного синдрома и системных проявлений и обеспечивает нормализацию лабораторных показателей активности болезни более чем у половины больных с длительно текущим системным вариантом ЮРА в среднем через год после начала лечения.

Исследованиями Алимджанова И.И (2009) установлена эффективность коррекции функционального состояния щитовидной железы при ювенильном ревматоидном артрите. Иммунодепрессивные и цитостатические препараты, используемые для лечения ЮРА, нормализуют исходно сниженное функциональное состояние щитовидной железы и отрицательно влияют на гормональный статус у детей с неизменной функцией щитовидной железы, что необходимо учитывать при проведении терапии.

В последние 10 лет в литературе появились отдельные сообщения о включении ГБО в комплексное лечение больных ЮРА. Авторами [9,56] показано положительное влияние кислорода под повышенным давлением на клиническое течение заболевания, состояние микроциркуляции, лабораторные показатели активности процесса. В литературе, посвященной этому методу лечения, обсуждаются вопросы патогенетического воздействия ГБО на течение различных заболеваний. Известно, что основной эффект ГБО — устранение гипоксии является универсальным при лечении большинства патологических состояний.

Учитывая, что большинство из перечисленных выше препаратов больные ЮРА вынуждены получать длительное время возрастает риск развития лекарственно – ассоциированных осложнений, в первую очередь со стороны желудочно – кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Hawkey C.J. et al. (2007) выявили у пациентов принимающих НПВП учащение симптомов рефлюкс – эзофагита. В течение года частота осложнений со стороны ЖКТ у этой категории больных составляет от 2 % до 4,5 % , а риск кровотечения и перфорация составляет 0,2-1,9%.

Шомурадова Ш.Ш (2009) изучая риск развития лекарственно – индуцированных гепатитов у больных ЮРА приходит к выводу о необходимости ранней диагностики, прогноза и профилактики лекарственно-ассоциированных осложнений, разработки и внедрения усовершенствованных, современных методов лечения ювенильного ревматоидного артрита.



Таким образом, несмотря на наличие широкого арсенала современных лекарственных препаратов для лечения ЮРА соотношение риска и пользы проводимой терапии не всегда отвечает требованиям безопасности лечения, что диктует необходимость поиска более эффективных и в тоже время безопасных методов лечения.

#### **1.4.Риск развития лекарственно-индуцированных гепатитов**

Острые лекарственные поражения печени (ЛПП) способны вызывать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых потенциально гепатотоксичны (Ушкалова.Е.А,2009). ЛПП описаны при лечении препаратами практически из всех фармакологических классов. К числу наиболее широко применяемых гепатотоксичных средств относятся: анаболические стероиды, изониазид, эритромицин, рифампицин, сульфаниламиды, нитрофурантоин, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат, фенотиазины, и др. Лекарственные поражения печени зависят от свойств лекарственного препарата, особенности больного и прочих факторов. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Уставлено, что если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80% (Полунина Т.Е., 2000).

К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится фулминантная недостаточность печени, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более 40 лекарственных препаратов, включая такие широко применяемые средства как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин. В европейских странах и США острые гепатотоксические реакции на фармацевтические средства являются основной причиной трансплантации печени.(Higgins.P.D.,

2003).

В целом, лекарства обуславливают до 40% всех случаев гепатита и до 25% - фулминантной печеночной недостаточности. По подсчетам, ЛПП встречаются в общей медицинской практике с частотой 0,3 случая на 100000 пациентов, хотя данные ряда фармакоэпидемиологических исследований позволяют считать, что эти цифры занижены. Так, анализ спонтанных сообщений, полученных Новозеландским центром по мониторингу побочных реакций за 20 лет, показал, что ЛПП составляют 4,2% от всех сообщенных побочных реакций (Pillans. P.L., 1996).

В исследовании, проведенном во Франции, реальная частота ЛПП составила  $13,9 \pm 2,4$  на 100000 жителей, стандартизованная -  $8,1 \pm 1,5$ ; что оказалось в 16 раз выше, чем это предполагалось на основании спонтанных сообщений о побочных реакциях. (Sgro.C. 2002).

Так как по клинической, биохимической и морфологической картине ЛПП в большинстве случаев неотличимы от аналогичных заболеваний другой этиологии (острый или хронический гепатит, острые или хронические холестатические нарушения и т.д.), их диагноз основывается преимущественно на предположениях лечащего врача. Госпитализации, вызванные ЛПП, встречаются с частотой 1:600 - 1:1350 и составляют 2-3% от всех госпитализаций, обусловленных осложнениями фармакотерапии.

Частота гепатотоксических реакций, вызываемых отдельными препаратами, значительно варьирует - от 1:100 для изониазида, до 1:10000 для сулиндака и 1:100000 для диклофенака. Она зависит как от потенциала гепатотоксичности конкретного препарата, так и широты его медицинского применения. Так, в вышеприведенном новозеландском исследовании гепатотоксические реакции зарегистрированы при применении 205 препаратов, однако, 57% из них приходились на долю 20 лекарственных средств (Pillans. P.L., 1996). Наиболее часто они встречались при использовании средств для наркоза, противоревматических препаратов, нейролептиков, антидепрессантов, противосудорожных и

противотуберкулезных средств. Наиболее часто ЛПП вызывал эритромицин, однако обусловленные им гепатотоксические реакции всегда имели благоприятный исход. Распространенными этиологическими факторами ЛПП были диклофенак, амоксициллин/клавуланат и флуклоксациллин, но ни один из этих препаратов не приводил к летальным исходам. В целом, по данным новозеландского центра, на долю ЛПП приходилось 7,4% от всех смертей, вызванных побочными реакциями лекарственных средств.

В фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном во Франции, основными препаратами, вызывающими ЛПП, были антимикробные средства, нейролептики, гиполипидемические и нестероидные противовоспалительные средства (Sgro C., 2002).

В трехлетнем исследовании в одном из гастроэнтерологических отделений Польши гепатотоксические реакции наиболее часто выявлялись при лечении амоксициллин/клавуланатом, гиполипидемическими и противотуберкулезными препаратами.(Hartleb.M., 2002).

Особое внимание заслуживают побочные реакции со стороны печени антимикробных препаратов и НПВС. Хотя эти медикаменты вызывают гепатотоксические реакции с невысокой частотой, их широкое медицинское применение и значительные объемы потребления могут обуславливать ЛПП у достаточно большого числа лиц. В работе Полуниной Т.Е (2005) представлены данные о явном преувеличении масштабов проблемы НПВП - индуцированных гепатопатии и представлены результаты исследований в которых по мнению автора НПВП фактически находятся на последнем месте в ряду причин лекарственных поражений печени и во многом уступают в частоте развития гепатопатий таким распространенным лекарственным средством, как антибиотики, противотуберкулезные и противосудорожные средства.

В исследованиях Каратеева А.Е, Насоновой В.А.(2003) отражены результаты анализа, посвященные изучению побочных действий нимесулидов. Поскольку за последние 2 года отечественная медицинская

литература изобилует предостережениями о ассоциированном с приемом нимесулида риске развития фульминантного гепатита, в данной работе подтверждается, что у отдельных больных детей ревматоидным артритом при длительном применении возможно развитие НПВП - ассоциированной гепатопатии.

Исследование Traversa G, Bianchi C, Da Cas R et al (2003) было посвящено изучению популяционной частоты гепатотоксических реакций, связанных с приемом нимесулида и других НПВП, и включало 397 537 больных, которым были назначены НПВП, а всего проанализировано 2 млн. назначений за период 1997-2001 гг. Суммарная частота гепатопатий составила 29,8 на 100 тыс. пациентов -лет и ассоциировалась в большей степени с другими НПВП (диклофенаком - 39,2 на 100 тыс. пациентов-лет, кеторолаком - 66,8, ибупрофеном - 44,6), чем с нимесулидом (35,3 на 100 тыс. пациентов лет).

При использовании НПВС описаны разнообразные поражения, начиная от транзиторного повышения уровня печеночных ферментов и кончая фульминантным гепатитом.

В клинических исследованиях проведенных в Финляндии и Испании продолжительностью 15 и 30 дней нимесулид вызывал менее чем двукратное повышение активности печеночных ферментов у 0,4% пациентов. При удлинении продолжительности лечения до 6-12 месяцев повышенная активность ферментов регистрировалась у 1,5% больных. Подобные легкие нарушения функции печени описаны при применении практически всех НПВС.(Rainsford R.D., 1999; Traversa.G., 2003).

Аналогичные результаты были получены и в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в одном из районов Италии с населением в 835 млн. человек, где нимесулид является самым широко применяемым НПВС. В данном исследовании при лечении нимесулидом риск всех гепатопатий повышался в 1,3 раза, серьезных гепатопатий - в 1,9 раза.(Lewis.J.H., 2000).

В последние годы появились сообщения о поражениях печени под влиянием целекоксиба. Опубликовано не менее 4 случаев холестатического гепатита, связанного с применением препарата.(Denk.H., 2002).

Спектр гепатотоксических реакций НПВС продолжает расширяться, поступают сообщения об их интерактивном взаимодействии с гепатитом С. В целом, число ЛПП увеличивается параллельно росту мирового фармацевтического рынка.

Среди антибиотиков наибольшее беспокойство вызывает амоксицилин/клавуланат. Тяжелые гепатотоксические реакции описаны при применении ко-тримоксазола, особенно у пациентов со СПИДом. Выраженным гепатотоксическим действием обладают противотуберкулезные и антиретровирусные средства, прежде всего, изониазид, рифампицин и невирапин, а также тетрациклины и пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин и др.) при применении в высоких дозах. (Lee.W.M., 2003).

Гепатотоксические реакции, возникающие при применении салицилатов, тетрациклинов и антиметаболитов зависят от дозы лекарств. Поражения печени, обусловленные лекарственной идиосинкразией, могут возникать при воздействии любых медикаментов.

Гепатотоксические реакции выявляются у новых лекарственных средств, появляющихся на рынке. Так, недавно зарегистрирован первый случай ЛПП при применении антагониста ангиотензиновых рецепторов - кандесартана. Они описаны при лечении относительно новой фармакологической группой - антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

В ряде работ российских исследователей указывается на необходимость дифференциальной диагностики между медикаментозными гепатитами и вирусными гепатитами, гепатомой, первичным билиарным циррозом печени, алкогольным гепатитом. Кроме того, важно исключить поражение печени вследствие тяжелого инфекционного заболевания, шока, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий, заболеваний желчных путей (Полунина Т.Е., Маев И.В., 2008).

Как видно, результаты вышеперечисленных исследований достаточно противоречивы. Список лекарств, которые вызывают лекарственные гепатиты довольно значительный, но лекарственно индуцированные гепатиты встречаются сравнительно редко. В диагностике лекарственных гепатитов имеются значительные трудности, поэтому диагноз лекарственного гепатита устанавливается достаточно редко. Вследствие этого статистика лекарственных гепатитов изучена недостаточно. Отсутствует единая классификация лекарственных гепатитов, нет четких критериев ранней диагностики заболевания и не разработаны методы его лечения.

Анализ публикуемой информации в отношении наиболее часто применяемых при ДБСТ и ЮРА нестероидных противовоспалительных препаратов не всегда можно признать объективным. Сторонники ограничения использования нимесулидов в педиатрической практике в качестве аргумента нередко приводят ссылки на источники литературы, в названиях которых присутствуют ключевые слова «гепатотоксичность нимесулидов», хотя содержательная часть статьи свидетельствует об обратном. Но, даже те исследователи, которые утверждают о высокой вероятности НПВП - индуцированных гепатопатий не предлагают способы коррекций этих осложнений. Эти данные подтверждают очевидные факты о том, что практически любой лекарственный препарат, даже самый безопасный, может выступить в роли последнего (но не самого главного) в сложной патогенетической цепи звена, приводящего к неблагоприятным последствиям. Именно поэтому решение о выборе лекарственного препарата в конкретной клинической ситуации является чрезвычайно важным.

В связи с этим проблема повышения эффективности терапии ДБСТ и ЮРА при одновременном обеспечении минимума побочных действий лекарственных препаратов является чрезвычайно актуальным, как с точки зрения научной, так и практической педиатрии. Более того, это является и огромной социальной проблемой, так как в напряженный переходной период

развития нашего государства содержание инвалидов является достаточно трудной задачей.

Учитывая роль печени в метаболизме химических веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждение печени. Непрерывно возрастающий поток сведений о гепатотоксическом действии многих лекарственных препаратов свидетельствует о том, что медикаментозные поражения печени – одна из важнейших проблем гепатологии.

Статистика медикаментозных гепатитов в настоящее время изучена недостаточно, Это в значительной степени обусловлено тем, что непросто отличить симптомы собственного заболевания от побочных эффектов лечения. По данным литературы частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% от всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. Примерно у 2% больных госпитализируемых по поводу желтухи, причиной ее оказываются лекарства. В США в 25% случаев фульминантная печеночная недостаточность обусловлена лекарствами.

### **Выводы по главе I**

Таким образом, до настоящего времени отсутствуют четкие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственных гепатитов, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствует единая классификация и подходы к лечению. Диагностика медикаментозных поражений печени осуществляется на поздней стадии, проявляющейся желтухой, гепатомегалией. Отсюда возникает настоятельная необходимость выявления лекарственных препаратов, применяемых у нас в Республики и обладающих гепатотоксическим эффектом, разработки критериев ранней диагностики и описания клинических вариантов течения лекарственных поражений печени, усовершенствования алгоритма дифференциальной диагностики лекарственных гепатитов и разработки эффективных методов

лечения и профилактики. Особенно важно это у больных ЮРА, т.к. длительная, а порой и пожизненная необходимость в приеме сложных химиопрепаратов, приводят в конечном итоге к развитию тяжелых вторичных поражений внутренних органов, обусловленных приемом медикаментов. Все это диктует необходимость разработки и внедрения усовершенствованных современных методов диагностики и лечения лекарственно-индуцированных гепатитов у детей.



## ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Для решения поставленных задач нами обследовано 42 больных ЮРА, из них 37 (88,1%) с суставной формой и 5 (11,9%) с суставно-висцеральной формой болезни. Исследования проведены на базе детского кардиоревматологического отделения клиники ТМА. Из 42 больных 24 (55,9%) мальчиков и 18 (44,1%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст  $11,2 \pm 0,8$  года). Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8 лет. Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

#### Распределение обследованных больных в зависимости от возраста и пола

Возраст	Всего		девочки		мальчики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-7 лет	13	32,1	6	15,5	7	16,6
7-16 лет	29	67,9	12	28,5	17	39,3
<b>Всего:</b>	42	100	18	44,1	24	55,9

Как видно из таблицы, абсолютное большинство обследованных нами больных были дети школьного возраста. В зависимости от пола среди обследованных нами больных несколько преобладали мальчики. Все

наблюдаемые нами больные в зависимости от срока заболевания были разделены на четыре группы, что представлено в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2

**Распределение больных в зависимости от срока заболевания**

<b>Группы</b>	<b>Срок болезни</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
I	До 1 года	22	52,4
II	1-3 года	13	32,1
III	3-5 лет	6	13,1
IV	Более 5 лет	1	2,4

Среди обследованных нами больных более половины составляли дети со сроком болезни до 1 года, более 5 лет срок болезни был у 1 наблюдаемого ребенка. Под сроком болезни мы подразумевали время после установления диагноза, а сроки установления диагноза колебались от 4 месяцев и более 2 лет. Сроки установления диагноза представлены в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3.

**Сроки установления диагноза ЮРА у обследованных больных**

<b>Срок</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
До 6 мес.	6	15,5
6 мес.-1 год	19	46,4
1-2 года	14	29,8
Более 2 лет	3	8,3

Несмотря на достаточную четкость критериев ранней диагностики ЮРА, на диагностику заболевания у наблюдаемых нами больных в более чем трети случаев потребовалось более года, и только у 6 (15,5%) больных

диагноз был поставлен своевременно. Учитывая агрессивность течения ЮРА, срок постановки диагноза имеет большое значение, т.к. своевременно начатое лечение обуславливает прогноз заболевания. До установления диагноза ЮРА наблюдаемым нами больным были поставлены различные диагнозы. Трактовка диагноза до установления ЮРА представлена в табл.2.1.4.

Таблица 2.1.4.

#### Трактовка диагноза до установления ЮРА

Диагноз	абс.	%
Реактивный артрит	23	63,9
Острая ревматическая лихорадка	12	33,3
Недифференцированное системное заболевание соединительной ткани	1	2,8
<b>Всего:</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Как видно из таблицы из 42 наблюдаемых нами больных 36 (85,7%) больным предварительно были поставлены другие диагнозы. Абсолютному большинству больных первоначально был поставлен диагноз реактивный артрит. При остром течении заболевания диагноз расценивался как острая ревматическая лихорадка. Двум больным первоначально был выставлен диагноз недифференцированное системное заболевание соединительной ткани. Запоздавшая диагностика ЮРА во всех случаях явилась причиной позднего начала базисной терапии ЮРА.

## 2.2. Методы исследования

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и функциональные методы исследования. Детально изучены особенности клинических вариантов ЮРА, проведен сравнительный анализ

эффективности традиционной терапии ЮРА. Был проведен детальный анализ анамнеза заболевания, выявлены факторы предшествовавшие развитию болезни: травмы, бактериальная, вирусная инфекция, переохлаждение, профилактическая прививка, инсоляция, психологическая травма. Затем произведена оценка проявления дебюта заболевания: системный, полиартикулярный или олигоартикулярный характер. Оценено общее состояние больного и динамика клинических проявлений, рассмотрены данные о фармакологическом анамнезе (сведения о сопутствующей терапии базисными препаратами, предшествующем приеме других НПВП и спектре вызванных ими побочных реакций).

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев ЮРА Американской коллегии ревматологов. Оценка активности болезни и эффективности терапии проводилась на основании определения числа суставов с экссудацией, болезненных и активных суставов (с экссудацией, болью и /или скованностью), суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи, числа системных проявлений на одного больного и индекса DAS4 (Disease Activity Score), вычисляемого по формуле:  $DAS4 = 0,54 \times \sqrt{\text{индекс Ричи}} + 0,065 \times (\text{количество припухших суставов}) + 0,33 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,007 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по мнению пациента по 100-мм визуально – аналоговой шкале})$ , где sqrt – корень квадратный.

Функциональная активность пациентов оценивалась в соответствии с критериями Штейнброккера: функциональный класс (ФК) I – полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II – адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III – ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV – полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

### **2.3. Математико – статистические методы исследования**

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

### **Выводы по главе II**

Таким образом, установлено, что ЮРА несколько чаще болеют мальчики школьного возраста. Диагностика заболевания в большинстве случаев запаздывает, что является причиной позднего начала базисной терапии. Более половине больных первоначально выставляется диагноз реактивного артрита, хотя имеются достаточно четкие критерии диагностики ЮРА.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Провоцирующие развитие ЮРА факторы у обследованных больных

Развитию болезни могут предшествовать травма, бактериальная, вирусная инфекция, в том числе ОРВИ, переохлаждение, профилактическая прививка, инсоляция, психологическая травма. Распределение провоцирующих развитие ЮРА факторов среди наблюдаемых нами больных представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

#### Провоцирующие развитие ЮРА факторы

Факторы	Возраст			
	до 7 лет		старше 7 лет	
	абс.	%	абс.	%
Переохлаждение	4	10,7	18	42,8
Инфекционные заболевания	3	6,0	6	14,3
Травма	-	-	1	1,2
Аллергия	2	4,8	3	7,2
Неизвестные	1	2,4	4	9,5
<b>Всего:</b>	10	23,8	32	76,2

Как видно из таблицы у большинства больных как дошкольного, так и школьного возраста в качестве провоцирующего фактора отмечалось переохлаждение. Из инфекционных заболеваний у 5 детей отмечалось тяжелое течение ОРВИ, у 2 больных в анамнезе перенесенная в последние 3 месяца пневмония, у 1 – острая кишечная инфекция, у 1 – фолликулярная ангина. На третьем месте как провоцирующий фактор стоит аллергия: у 2-аллергодерматит, у 2- пищевая аллергия, у 1- лекарственная аллергия. У

одного ребенка в качестве провоцирующего фактора отмечалась травма коленного сустава. У 5 детей не удалось выявить провоцирующий фактор болезни. Необходимо отметить, что при полиартикулярном варианте суставной формы и суставно-висцеральной форме провоцирующим моментом явилась инфекция, а при олиго-моноартритическом вариантах суставной формы в качестве провоцирующего фактора было переохлаждение.

Таким образом, установлено, что провоцирующими факторами в развитии ЮРА во всех возрастных категориях в абсолютном большинстве случаев является переохлаждение и инфекция. Профилактика и эффективное лечение инфекционных заболеваний у детей является одним из методов предупреждения ЮРА.

### **3.2. Клинические варианты и течение ЮРА у обследованных больных**

Диагноз ЮРА устанавливался при наличии артрита у ребенка моложе 16 лет, сохранявшегося более 12 недель, с симметричным поражением суставов конечностей, вовлечением мелких суставов кистей, а также при развитии картины системного артрита - лихорадки, артралгий (артрита) у макулопапулёзной сыпи. Частота встречаемости диагностических клинических критериев ЮРА среди обследованных нами больных представлены в таблице 3.2.1.

Как видно из таблицы для абсолютного большинства обследованных нами больных были характерны такие критерии как, артрит продолжительностью 3 мес. и более, утренняя скованность, артрит второго сустава, возникший через 3 мес. и позже, симметричное поражение мелких суставов, выпот в полость сустава. В пораженном суставе отмечались боль, отек, деформация и ограничение движения, повышение температуры кожи. Чаще поражались крупные и средние суставы – коленные, голеностопные,

лучезапястные, локтевые, тазобедренные. У 10 (11,9 %) больных отмечалось поражение шейного отдела позвоночника.

Таблица 3.2.1.

**Частота встречаемости клинических критериев ЮРА**

<b>№</b>	<b>Клинические признаки</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
1	Артрит продолжительностью 3 мес. и более	84	100
2	Артрит второго сустава, возникший через 3 мес. и позже	73	86,9
3	Симметричное поражение мелких суставов	60	71,4
4	Контрактуры суставов	40	47,6
5	Тендосиновит или брусит	43	51,2
6	Мышечная атрофия (чаще регионарная)	15	17,8
7	Утренняя скованность	68	81,0
8	Ревматоидное поражение глаз	7	8,3
9	Ревматоидные узелки	19	22,6
10	Выпот в полость сустава	55	65,4

Клинические проявления ЮРА у обследованных нами больных характеризовались значительным полиморфизмом симптомов. Анализ анамнеза показал, что первые клинические признаки заболевания появились за 6мес-2 года до постановки диагноза болезни.

В дебюте болезни у абсолютного большинства (86,9%) обследованных нами больных отмечалось ухудшение общего состояния: слабость, утренняя скованность, артралгии, похудание, субфебрильная лихорадка. Все эти симптомы, как правило, предшествовали клинически выраженному поражению суставов. Кроме того, у 58,3% больных с активным суставным синдромом имели место экстраартикулярные проявления: развитие атрофии мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в



патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста. Клинические формы ЮРА у обследованных больных представлены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2.

**Клинические формы ЮРА у обследованных больных**

<b>Клинические формы ЮРА</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
Суставная форма олигоартрит	22	52,4
Полиартрит	15	35,7
Суставно-висцеральная форма; с поражением сердца	1	2,4
С поражением почек	1	2,4
С поражением легких	1	2,4
Сочетанные поражения	2	4,8
<b>Всего:</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Как видно из таблицы, у большинства больных отмечался олигоартритический вариант суставной формы. По Дурбанской классификации олигоартрит может быть персистирующим и прогрессирующим. У 7 (36,8%) наблюдаемых нами больных отмечался персистирующий вариант олигоартрита, который характеризовался тем, что в течение всего периода заболевания поражались до 4 суставов. Прогрессирующий олигоартрит имел место у 12 (63,2%) обследованных больных и ему было свойственно увеличение числа пораженных суставов после 6 месяцев болезни.

Полиартикулярный вариант ЮРА отмечался у 15 (39,7%) обследованных больных, из которых 6 были серопозитивными по ревматоидному фактору. При серопозитивном субтипе отмечалась подострое начало с симметричным полиартритом. Как правило, поражались суставы кисти и стоп. Структурные изменения в суставах развивались в первые 6 месяцев болезни. К концу первого года болезни в суставах запястья у 2 больных сформировались анкилозы. У 1 больного развился деструктивный артрит. Согласно литературным данным эта форма ЮРА является ранним дебютом

ревматоидного артрита взрослых. Серонегативный субтип имел подострое начало, при нем также отмечался симметричный полиартрит. Течение артрита было относительно доброкачественное.

Установлены некоторые особенности суставного синдрома в зависимости от формы заболевания, характера течения ЮРА, пола и возраста больных. Так, суставная форма болезни с подострым началом сопровождалась развитием артрита с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов (68 и 28% соответственно). В дальнейшем чаще других присоединялись лучезапястные и локтевые суставы. При этом процесс умеренно прогрессировал и преобладали продуктивные изменения. Рентгенологически определялась преимущественно II степень по Штейнброккеру. При остром начале этого варианта болезни чаще других вовлекались в процесс лучезапястные, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кисти.

Изучение особенностей суставного синдрома в зависимости от пола показало, что у мальчиков менее выражен экссудативный компонент, преобладают продуктивно-дистрофические изменения в суставах нижних конечностей (тазобедренных, коленных, голеностопных, суставах стопы), ревматоидный фактор в сыворотке крови определяется чрезвычайно редко. У девочек на начальных этапах болезни преобладали экссудация в суставах верхних конечностей - лучезапястных, локтевых, мелких суставах кисти.

Суставно-висцеральная форма отмечалась у 5 обследованных нами больных и клинически характеризовалась высокой температурной реакцией, носящей интермиттирующий характер, не снижающийся при лечении антибиотиками. На фоне лихорадки у больных появлялась полиморфная сыпь ярко-розового цвета. Характерным было увеличение всех групп периферических лимфатических узлов. В процесс вовлекались несколько суставов – коленные, голеностопные, локтевые, шейные. Все суставы были болезненны и отечны. Отмечалось увеличение размеров печени и селезенки. У 1 больного заболевание протекало с поражением почек, у 1 больного с

поражением сердца, у 1- с поражением легких, у 2 – отмечались сочетанные поражения внутренних органов. У 1 девочки дошкольного возраста болезнь протекала по типу синдрома Стилла, а у 1 мальчика по типу синдрома Висслера- Фанкони. При системных формах суставной синдром также имел свои отличительные особенности. Так, у одного больного с аллерго-септическим вариантом заболевание началось с упорных артралгий в крупных (коленные, тазобедренные) и средних (голеностопные, лучезапястные и локтевые) суставах без видимых в них изменений. Длительность периода артралгий без отчетливых признаков артрита составила у данного больного 1,5 месяца. Затем присоединились экссудативные и продуктивные изменения в суставах с быстрым развитием узур и эрозий. Наиболее полно был представлен суставной синдром при болезни Стилла. У одной больной девочки при этой форме болезни на самых ранних этапах развился генерализованный суставной синдром с вовлечением суставов кисти, стопы, шейного отдела позвоночника, челюстно-височного, а также более крупных суставов. Начальная экссудативная фаза довольно быстро, на протяжении 2 – 3 месяцев, сменилась продуктивными процессами, эрозиями и деструкцией хряща, приведшие к раннему анкилозу в лучезапястных суставах.

Все больные были разделены на 3 группы в соответствии с общепринятыми признаками активности ЮРА. Первая степень активности заболевания установлена у 18 (42,8%) больных с поражениям не более 4 суставов, минимальными значениями СОЭ – до 20 мм\час, нормальным уровнем С – реактивного белка (СРБ); вторая степень документирована у 22 (52,4%) при интермиттирующем течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/час, погранично повышенных СРБ; третья степень регистрировалась у 2 (4,8%) при наличии системных проявлений артрита, большого количества припухших и болезненных суставов, длительностей утренней скованности более часа и высокой гуморальной активности – высокие значения СРБ и /или положительный РФ, СОЭ > 40 мм / час.

Кроме того, оценку активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 мы проводили с учетом клинических рекомендаций Е.Л.Насонова: 1-я степень активности оценивалась при значениях  $DAS4 < 2,4$  единицы, 2-я степень активности характеризовалась значениями в пределах  $2,4 < DAS4 < 3,7$  единицы, соответственно 3-я степень – при  $DAS4 > 3,7$  единицы. Выявлено, что средние значения DAS4 в группах примерно соответствовали установленным границам (табл. 3.2.3.)

Таблица 3.2.3

**Показатели активности ревматоидного процесса с помощью  
индекса DAS4 у обследованных больных**

Показатель	1-я степень активности	2-я степень активности	3-я степень активности
DAS4	1,37 -2,29	2,48-3,7	3,71-4,54

Расчет показателя DAS4 в динамике даже в отсутствие достоверных различий с первоначальным значением установил более высокий уровень активности. Внутригрупповой анализ показателей DAS4 установил, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей. У пациентов с 2-й степенью активности в 9 (59,3%) случаях выявлено увеличение DAS4, в 7 (40,6%) случаев – некоторое снижение или отсутствие изменений параметра.

У пациентов с 3-й степенью активности в 2 (44,4% ) случаях отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (СОЭ от 46 до 50 мм/час, СРБ - от 6 мг/% до 36 мг/%,) и количества больных с полиартритом. В 3(55,6%) случаях значения DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению.

Анализ сроков ремиссии показывает, что у абсолютного большинства больных 35 (82,1%) средняя длительность ремиссии составляет 4 месяца, при этом не выявлена зависимость от степени активности заболевания. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия не приводит к полной клинико - лабораторной ремиссии, следствием чего является частые рецидивы и прогрессирование заболевания.

Таким образом, проведенный анализ клинических вариантов и течения ювенильного ревматоидного артрита свидетельствует об агрессивности и прогрессирующем характере течения заболевания, которая отражает современную возрастную эволюцию болезни, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения данного заболевания.

### **3.3. Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования больных ЮРА**

При лабораторной диагностике ЮРА мы основывались на клинический анализ крови, определение ревматоидного фактора. Степень активности ЮРА согласно лабораторным критериям предложенный Насоновой В.А., (1997) оценивалось следующим образом: 0-СОЭ до 12 мм/час, СРБ не определяется, I- СОЭ 13-20мм/час, СРБ слабо положительный (+), II- СОЭ 21-39 мм/час, СРБ положительный (++), III- СОЭ 40 мм/час и более, СРБ резко положительный (+++, ++++). Частота встречаемости лабораторных критериев ЮРА представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1.

#### **Частота встречаемости лабораторных критериев ЮРА**

<b>№</b>	<b>Признаки</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	РФ+	7	16,7
<b>2</b>	РФ-	35	83,3
<b>3</b>	Снижение эритроцитов и гемоглобина	27	64,3
<b>4</b>	СОЭ 13-20 мм/час, СРБ+	21	50,0
<b>5</b>	СОЭ 21-39 мм/час, СРБ++	16	38,1

<b>6</b>	СОЭ 40 мм/час и более, СРБ+++	<b>5</b>	<b>11,9</b>
----------	-------------------------------	----------	-------------

Как видно из таблицы у большинства обследованных нами больных отмечался серонегативный вариант ЮРА. Эта согласуется с данными литературы, согласно которым частота выявления ревматоидного фактора у детей составляет 15-20 %. У абсолютного большинства больных отмечалась анемия гипохромного характера. Степень активности ЮРА по лабораторным критериям у половины больных соответствовал I степени.

Из инструментальных методов исследования нами проведено рентгенологическое исследование, которое позволяет судить о степени поражения суставов и определить стадию анатомических изменений в соответствии с критериями Штейнброккера. В первые месяцы болезни основным рентгенологическим показателем служит эпифизарный остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза. Затем появляются эрозии. Частота встречаемости рентгенологических критериев ЮРА согласно критериям Штейнброккера представлена в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2.

**Частота встречаемости рентгенологических критериев ЮРА**

<b>Стадии</b>	<b>Признаки</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	Эпифизарный остеопороз	27	64,3
<b>2</b>	Сужение суставной щели, единичные эрозии	14	33,3
<b>3</b>	Деструкция хряща и кости	2	4,8
<b>4</b>	Фиброзный и костный анкилоз	1	2,4

Как видно из таблицы у половины обследованных нами больных отмечалась первая стадия анатомических изменений по Штейнброккеру, т.е. - эпифизарный остеопороз, у 1/3 больных мы констатировали сужение суставной щели и наличие единичных эрозии. Деструкция хряща и кости

имело место у троих больных со сроком заболевания более 3 лет. Анкилоз сформировался у одной больной девочки с синдромом Стилла.

Функциональные исследования позволяют оценить функциональную активность суставов и определить функциональный класс пациента в соответствии с критериями Штейнброккера. Распределение обследованных нами больных по функциональным классам Штейнброккера представлена в таблице 3.3.3.

Как видно из таблицы у большинства обследованных нами больных отмечался III функциональный класс по Штейнброккеру, т.е. имело место ограничение функциональной способности суставов, сопровождающейся ограничением способности к самообслуживанию. Это было характерно в основном для острого периода заболевания. В фазе ремиссии у большинства больных отмечался II функциональный класс по Штейнброккеру.

Таблица 3.3.3.

**Функциональный класс пациента по Штейнброккеру**

<b>№</b>	<b>Классы</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	I-класс функциональная способность суставов сохранена	-	-
<b>2</b>	II-класс ограничение функционального способности суставов, без ограничения способности к самообслуживанию	17	40,5
<b>3</b>	III-класс ограничение функционального способности суставов, сопровождается ограничением способности к самообслуживанию	22	52,4
<b>4</b>	IV-класс ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и др.	3	7,1

Таким образом, на основании комплекса клинико-лабораторно-инструментальных и функциональных методов исследования уточнен

клинический вариант заболевания, степень активности его, особенности течения.

### **3.4. Оценка эффективности традиционной терапии ЮРА, побочные действия медикаментозной терапии**

Современные подходы к терапии ЮРА предполагают раннее назначение базисных или болезнь модифицирующих антиревматических препаратов ( DMARDs- disease modifying antirheumatic drugs), действующих на основные патогенетические механизмы заболевания, а вследствие этого и на его течение, прогрессию и исходы ( ). Рациональность такого подхода к терапии ЮРА объясняется тем, что ранние этапы ревматоидного воспаления обеспечиваются активацией Т-клеток и следующей за этим «цитокиновой бурей», что приводит к запуску каскада иммунопатологических и биохимических реакций. На более поздних этапах ЮРА включаются механизмы патогенеза, напоминающие опухолевые процессы: активная пролиферация фибробластов и синовиоцитов, неоангиогенез, приводящие к образованию паннуса и разрушению суставных поверхностей кости. Соответственно наиболее оптимальным сроком назначения базисной терапии с использованием паннуса (первые 12 недель от начала заболевания), когда в патогенезе болезни задействованы активно пролиферирующие чувствительные к препарату клетки. Такой подход к лечению ЮРА предотвращает прогрессию заболевания, разрушение суставов и инвалидизацию больного.

Лечение, назначенное обследованным нами больным в стационаре, отражено в таблице 3.4.1. Как видно из таблицы все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон и 80% - метотрексат. Удельный вес больных, с суставной формой находящихся на гормонотерапии так же достаточно высок (64,3%). Это еще раз свидетельствует об агрессивности и прогрессирующем характере течения заболевания. Из нестероидных



противовоспалительных препаратов большинство больных в стационаре получали диклофенак. Несмотря на недостаточную эффективность ингибиторов ЦОГ-1, в практическом здравоохранении при лечении ЮРА редко используются современные НПВП – ингибиторы ЦОГ-2. Следствием этого являются частые рецидивы заболевания. Анализ длительности ремиссии у обследованных нами больных показывает, что средняя длительность ремиссии составляет 4-6 месяцев.

Таблица 3. 4.1.

**Традиционная терапия, рекомендованная обследованным больным в стационаре**

Препараты	Суставная форма		Суставно-висцеральная форма	
	абс.	%	абс.	%
Преднизолон	25	67,6	5	100
Метотрексат	3	8,1	4	80
Азатиоприн	2	5,4	1	20
Ортофен	9	24,3	2	40
Индометацин	4	10,8	1	20
Ибупрофен	6	16,2	1	20
Диклофенак	21	50	3	60
Делагил	5	13,5	2	40
Плаквенил	7	18,9	1	20

Динамика клинико – лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) – одна из широко обсуждаемых проблем ревматологии, актуальность которой определяют два основных аспекта – особенности течения заболевания у детей и эффективность различных подходов базисной терапии. Тем не менее, динамика ведущих клинических проявлений с учетом активности у детей с ЮРА до сих пор не рассматривалась. С целью исследования особенностей клинической

динамики ЮРА в зависимости от активности заболевания и определения диагностической ценности количественного критерия активности DAS4 проведено наблюдение за 30 больными ЮРА, получающими традиционной терапию. Динамика клинико – лабораторных показателей на фоне традиционной терапии представлена в таблице 3.4.2.

Таблица 3.4.2.

**Характер суставного синдрома, системных проявлений, СОЭ и уровень СРБ у больных ЮРА в процессе лечения**

Показатель	На фоне применения традиционной терапии	
	До лечения	После лечения
Число суставов с экссудацией	8,6±1,2	5,8±0,9
Число болезненных суставов	7,9±1,4	4,9±0,6
Индекс Ричи	16,1±1,7	12,5±1,2
Число активных суставов	10,1±1,2	12,3±1,3
Число суставов с нарушением функции	7,9±1,1	5,7±0,9
Число системных проявлений на 1 больного	3,6±0,3	3,4±0,3
СОЭ, мм/ч	20,3±2,7	16,3±0,8
Уровень СРБ, мг%	16,8±3,7	8,6±1,5

Примечание: \* - достоверность данных по сравнению с показателями до лечения и после (P<0,05)

Как видно из таблицы в динамике на фоне традиционной терапии отмечаются положительные результаты. Это в основном было характерно для больных с минимальной активностью заболевания и для больных со второй степенью активности, где сразу после постановки диагноза была назначена базисная терапия. Пациенты со второй степенью активности, которым базисная терапия была проведена в более поздние сроки из – за

несвоевременной диагностики заболевания и больные с третьей степенью активности представляли наибольшую сложность в достижении эффективности терапии и у них мы не отметили положительной динамики клиническо – лабораторных симптомов. Для определения эффективности количественного показателя активности заболевания проведен расчет чувствительности и специфичности DAS4. Расчет показателя чувствительности для DAS4 выявил низкий уровень показателя, равный 53% при уровне специфичности 78%. При рассмотрении причин низкой чувствительности DAS4, было выявлено, что включение больных с системным вариантом, не имеющих стойкого поражения суставов, обеспечило низкие значения суставного индекса Ричи и, соответственно, снижение чувствительности DAS4. Данная особенность отразилась на показателях чувствительности и специфичности DAS4, рассчитанных для показателей в динамике. Они составили соответственно 69% и 84%, что связано с уменьшением числа детей с системным вариантом артрита, высокой активностью и значительным увеличением числа вовлеченных суставов. Несмотря на положительную динамику клиническо – лабораторных показателей полная ремиссия была отмечена только у 5 (16,6%) больных. Более того, у абсолютного большинства больных со сроком заболевания более 2 лет отмечены побочные действия лекарственных препаратов, чему посвящена следующая подглава нашей диссертации.

В качестве основных препаратов противовоспалительного действия у данной категории больных применяются глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства. Известно, что вышеуказанные препараты обладают рядом побочных действий и в первую очередь на желудочно-кишечный тракт. Нами изучена частота побочных действий глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств на органы пищеварения у больных ювенильным ревматоидным артритом. Все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон, нестероидные противовоспалительные средства. Из 37 больных

с суставной формой - 27 (72,9%) получали преднизолон и НПВП, 10 (27,1%) больных находились на лечении только нестероидными противовоспалительными препаратами. Из нестероидных противовоспалительных препаратов детям были назначены диклофенак, ортофен, индометацин, ибупрофен.

Как известно, применение НПВП связано с определённой опасностью развития класс-специфических побочных эффектов, которые, учитывая повсеместное использование НПВП, рассматриваются как глобальная медицинская и социальная проблема. В первую очередь, это так называемые «НПВП-гастропатии», патология верхних отделов ЖКТ, которая проявляется развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» – кровотечения и перфорации. Как известно, опасность развития этой патологии среди пациентов, получающих лечение НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП больные погибают от ЖКТ – кровотечений и перфорации язв в 3–4 раза чаще по сравнению с людьми, не получающими каких-либо НПВП. Патология со стороны органов пищеварения, выявленная у обследованных нами больных представлена в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3.

**Патология со стороны органов пищеварения у обследованных  
больных**

<b>Патология</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>
А. Желудочно – кишечного тракта		
Функциональное расстройство желудка	14	33,3
Гастрит	6	14,3
Гастродуоденит	7	16,7
Язвенная болезнь	1	2,4
Б. Гепатобилиарной системы	7	16,7

Реактивный гепатит		
--------------------	--	--

Как видно из таблицы, у абсолютного большинства обследованных нами больных отмечались различные заболевания со стороны желудочно – кишечного тракта. Если у детей на ранних этапах заболевания констатировались функциональные расстройства со стороны ЖКТ, то по мере прогрессирования болезни отмечались признаки гастрита, гастродуоденита, иногда с образованием эрозии и язв. При эндоскопии диагноз был подтвержден и у больных наблюдались характерные признаки гастрита, гастродуоденита, у 1 ребенка выявлена язвенная болезнь.

Таким образом, проведенная оценка эффективности традиционной терапии ЮРА показывает, что позднее начало базисной терапии является одной из причин отсутствия полной клинико- лабораторной ремиссии у абсолютного большинства больных. Анализ побочных действий традиционной терапии выявил частую поражаемость печени у больных ЮРА при длительности заболевания более 3 лет.

### **3.5. Клинико-лабораторная характеристика поражения печени у больных ЮРА**

У всех больных 7 (16,7%) со сроком заболевания более 3 лет диагностирован реактивный гепатит, являющийся, по нашему мнению, лекарственно – индуцированным. Больные жаловались на слабость, чувство дискомфорта в верхней половине живота, снижение аппетита, подташнивание, реже – рвоту. У 5 больных отмечалась субиктеричность склер, видимых слизистых, эпизоды потемнения мочи. У 3 больных отмечался зуд кожи, что свидетельствовало о наличие холестаза. 7 больных жаловались на боли в правом подреберье, при пальпации у них выявлена умеренно увеличенная печень с гладким, болезненным, плотноватым краем.

При биохимическом исследовании выявлено повышение активности аминотрансфераз , отражающих тяжесть цитолитического синдрома, а также щелочной фосфатазы, что свидетельствует о развитии внутрипеченочного холестаза. У большинства больных отмечалось также повышение уровня гаммаглобулинов. Выявленные признаки поражения печени у больных ЮРА представлены в таблице 3.4.4.

Таблица 3.4.4.

**Признаки поражения печени у больных ЮРА**

Признаки	Абс.	%
Слабость	13	100
Чувство дискомфорта в верхней половине живота	9	69.2
Боли в правом подреберье	7	53.8
Снижение аппетита	11	84.6
Тошнота, рвота	6	46.1
Субиктеричность склер, видимых слизистых	5	38.5
Эпизоды потемнения мочи	5	38.5
Увеличение концентрации билирубина	6	46.1
Зуд кожи	3	23.1
Увеличение печени	7	53.8
Повышение активности АЛТ, АСТ	9	69.2
Повышение активности ЩФ	3	23.1
Повышение уровня гаммаглобулинов.	10	76.9

Как видно из таблицы, у абсолютного большинства больных отмечались признаки астеновегетативного характера, болевой синдром, увеличение размеров печени и повышение биохимических показателей. В динамике развития поражения печени вначале появлялись неспецифические симптомы: слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье.

Затем появляются желтуха, сопровождающаяся увеличением концентрации билирубина и активности аминотрансфераз. Сохранение или прогрессирование этих симптомов на протяжении 3 месяцев и более мы расценивали как формирование хронического гепатита.

Нами проведен анализ развития нарушений функции печени в зависимости от срока заболевания и соответственно длительности проводимой терапии, результаты которых представлены в таблице 3.4.5.

Таблица 3.4.5.

**Анализ развития нарушений функции печени в зависимости от срока  
заболевания**

<b>Продолжительность заболевания</b>	<b>количество</b>	<b>Число поражений печени</b>
1 года	10 (23,8%)	-
1-3 года	11 (26,2%)	2 (18,2%)
3-5 лет	17 (40,4%)	9 (52,9%)
Более 5 лет	4 (9,5%)	3 (75,0%)
всего:	42 (100%)	14 (33,3%)

Как видно из таблицы, риск развития нарушений функции печени возрастает по мере увеличения срока заболевания.

В связи с выявленным высоким риском поражения печени при ЮРА, в комплекс традиционной терапии рекомендуется включать гепатопротекторы: карсил, эссенциале, легалон, адеметионин.

### Выводы к главе III

Таким образом, проведенный анализ традиционной терапии свидетельствует о том, что не применяются в лечении больных современные препараты, что является одной из причин прогрессирования болезни. Более того, большинство препаратов применяемых в традиционной терапии ЮРА обладают рядом побочных действий. Анализ динамики клинико-

лабораторных проявлений ЮРА на фоне традиционной терапии, проводимой больным ЮРА показал что, у больных с I и II степенью активности болезни при условии своевременного начала базисной терапии, отмечался положительный эффект от лечения, во всех остальных случаях нами констатировано отсутствие стойкого эффекта от лечения, что является причиной прогрессирования заболевания. Установлен высокий удельный вес побочных действий на органы пищеварения традиционной терапии ЮРА, что требует поисков безопасных и в то же время эффективных методов лечения данного заболевания. Выявлена частая поражаемость печени у больных ЮРА при длительности заболевания более 3 лет и признаки как клинического, так и лабораторного характера, свидетельствующие о развитии гепатита. В связи с этим в комплекс традиционной терапии рекомендуется включать гепатопротекторы.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный ревматоидный артрит — это заболевание, находящееся в фокусе внимания ревматологов всего мира в течение десятилетий. Это связано с большим медицинским и социальным значением этой болезни. Ее распространенность достигает 0,5–2% от общей численности населения в промышленно развитых странах [12]. У больных ювенильным ревматоидным артритом наблюдается уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3–7 лет [37]. Трудно переоценить колоссальный ущерб, наносимый этим заболеванием обществу за счет ранней инвалидизации пациентов, которая при отсутствии своевременно начатой активной терапии может наступать в первые 5 лет от дебюта болезни. Ювенильный ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии, для которого характерно поражение периферических синовиальных суставов и периартикулярных тканей, сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное приводить к деструкции суставного хряща и кости, а также к системным воспалительным изменениям.

Этиология и патогенез ЮРА до сих пор остаются неясными. Считается, что существует множество экзогенных и/или эндогенных антигенных триггеров, которые, действуя на фоне генетической предрасположенности, осуществляют развитие аутореактивного процесса [5]. Учитывая сложный иммуноагрессивный патогенез заболевания, характеризующийся симметричным хроническим артритом, системным поражением внутренних органов, приводящий к инвалидизации больных детей, проблема повышения эффективности терапии при данном заболевании является чрезвычайно актуальной, как с точки зрения научной, так и практической педиатрии. Инвалидизация больных ЮРА обусловлена как основными проявлениями заболевания, так и его осложнениями. В последние годы в литературе

появились сообщения о НПВП - индуцированных гепатопатиях, при этом гепатотоксическое действие связывают в основном с применением ингибиторов ЦОГ – 2 - нимесулида. В связи с этим изучение риска развития НПВП индуцированных гепатопатий у больных ЮРА и разработка способов их коррекции является актуальным как с точки зрения научной, так и практической педиатрии. Более того, это является и огромной социальной проблемой, так как в напряженной переходной период развития нашего государства содержание инвалидов является достаточно трудной задачей. Все это диктует необходимость, ранней диагностики, профилактики лекарственно - ассоциированных осложнений, к числу которых относятся лекарственно – индуцированные гепатиты, разработки и внедрения усовершенствованных современных методов лечения ювенильного ревматоидного артрита.

В связи с этим целью настоящего исследования было: изучить частоту и характер поражения печени у больных ЮРА и предложить пути их коррекции.

Для решения поставленных задач нами обследовано 42 больных ЮРА, из них 37 (88,1%) с суставной формой и 5 (11,9%) с суставно-висцеральной формой болезни. Исследования проведены на базе детского кардиоревматологического отделения клиники ТМА. Из 42 больных 24 (55,9%) мальчиков и 18(44,1%) девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст  $11,2 \pm 0,8$  года). Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8 лет. Абсолютное большинство обследованных нами больных были дети школьного возраста. В зависимости от пола среди обследованных нами больных несколько преобладали мальчики.

Среди обследованных нами больных более половины составляли дети со сроком болезни до 1 года, более 5 лет срок болезни был у 1 наблюдаемого ребенка. Под сроком болезни мы подразумевали время после установления диагноза, а сроки установления диагноза колебались от 4 месяцев и более 2 лет.

Несмотря на достаточную четкость критериев ранней диагностики ЮРА, на диагностику заболевания у наблюдаемых нами больных в более чем трети случаев потребовалось более года, и только у 6 (15,5%) больных диагноз был поставлен своевременно. Учитывая агрессивность течения ЮРА, срок постановки диагноза имеет большое значение, т.к. своевременно начатое лечение обуславливает прогноз заболевания. До установления диагноза ЮРА наблюдаемым нами больным были поставлены различные диагнозы. Из 42 наблюдаемых нами больных 36 (85,7%) больным предварительно были поставлены другие диагнозы. Абсолютному большинству больных первоначально был поставлен диагноз реактивный артрит. При остром течении заболевания диагноз расценивался как острая ревматическая лихорадка. Двум больным первоначально был выставлен диагноз недифференцированное системное заболевание соединительной ткани. Запоздавшая диагностика ЮРА во всех случаях явилась причиной позднего начала базисной терапии ЮРА.

У большинства больных как дошкольного, так и школьного возраста в качестве провоцирующего фактора отмечалось переохлаждение. Из инфекционных заболеваний у 5 детей отмечалось тяжелое течение ОРВИ, у 2 больных в анамнезе перенесенная в последние 3 месяца пневмония, у 1 – острая кишечная инфекция, у 1 – фолликулярная ангина. На третьем месте как провоцирующий фактор стоит аллергия: у 2- аллергодерматит, у 2- пищевая аллергия, у 1- лекарственная аллергия. У одного ребенка в качестве провоцирующего фактора отмечалась травма коленного сустава. У 5 детей не удалось выявить провоцирующий фактор болезни. Необходимо отметить, что при полиартикулярном варианте суставной формы и суставно-висцеральной форме провоцирующим моментом явилась инфекция, а при олиго-моноартритическом вариантах суставной формы в качестве провоцирующего фактора было переохлаждение.

Для абсолютного большинства обследованных нами больных были характерны такие критерии как, артрит продолжительностью 3 мес. и более,

утренняя скованность, артрит второго сустава, возникший через 3 мес. и позже, симметричное поражение мелких суставов, выпот в полость сустава. В пораженном суставе отмечались боль, отек, деформация и ограничение движения, повышение температуры кожи. Чаще поражались крупные и средние суставы – коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные. У 10 (11,9 %) больных отмечалось поражение шейного отдела позвоночника.

Клинические проявления ЮРА у обследованных нами больных характеризовались значительным полиморфизмом симптомов. Анализ анамнеза показал, что первые клинические признаки заболевания появились за 6мес-2 года до постановки диагноза болезни.

В дебюте болезни у абсолютного большинства (86,9%) обследованных нами больных отмечалось ухудшение общего состояния: слабость, утренняя скованность, артралгии, похудание, субфебрильная лихорадка. Все эти симптомы, как правило, предшествовали клинически выраженному поражению суставов. Кроме того, у 58,3% больных с активным суставным синдромом имели место экстраартикулярные проявления: развитие атрофии мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс, общая дистрофия, задержка роста.

У большинства больных отмечался олигоартритический вариант суставной формы. У 7 (36,8%) наблюдаемых нами больных отмечался персистирующий вариант олигоартрита, который характеризовался тем, что в течение всего периода заболевания поражались до 4 суставов. Прогрессирующий олигоартрит имел место у 12 (63,2%) обследованных больных и ему было свойственно увеличение числа пораженных суставов после 6 месяцев болезни.

Полиартикулярный вариант ЮРА отмечался у 15 (39,7%) обследованных больных, из которых 6 были серопозитивными по ревматоидному фактору. При серопозитивном субтипе отмечалась подострое начало с симметричным полиартритом. Как правило, поражались суставы кисти и стоп. Структурные

изменения в суставах развивались в первые 6 месяцев болезни. К концу первого года болезни в суставах запястья у 2 больных сформировались анкилозы. У 1 больного развился деструктивный артрит. Согласно литературным данным эта форма ЮРА является ранним дебютом ревматоидного артрита взрослых. Серонегативный субтип имел подострое начало, при нем также отмечался симметричный полиартрит. Течение артрита было относительно доброкачественное.

Установлены некоторые особенности суставного синдрома в зависимости от формы заболевания, характера течения ЮРА, пола и возраста больных. Так, суставная форма болезни с подострым началом сопровождалась развитием артрита с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов (68 и 28% соответственно). В дальнейшем чаще других присоединялись лучезапястные и локтевые суставы. При этом процесс умеренно прогрессировал и преобладали продуктивные изменения. Рентгенологически определялась преимущественно II степень по Штейнброккеру. При остром начале этого варианта болезни чаще других вовлекались в процесс лучезапястные, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кисти.

Изучение особенностей суставного синдрома в зависимости от пола показало, что у мальчиков менее выражен экссудативный компонент, преобладают продуктивно-дистрофические изменения в суставах нижних конечностей (тазобедренных, коленных, голеностопных, суставах стопы), ревматоидный фактор в сыворотке крови определяется чрезвычайно редко. У девочек на начальных этапах болезни преобладали экссудация в суставах верхних конечностей - лучезапястных, локтевых, мелких суставах кисти.

Суставно-висцеральная форма отмечалась у 5 обследованных нами больных и клинически характеризовалась высокой температурной реакцией, носящей интермиттирующий характер, не снижающийся при лечении антибиотиками. На фоне лихорадки у больных появлялась полиморфная сыпь ярко-розового цвета. Характерным было увеличение всех групп периферических лимфатических узлов. В процесс вовлекались несколько

суставов – коленные, голеностопные, локтевые, шейные. Все суставы были болезненны и отечны. Отмечалось увеличение размеров печени и селезенки. У 1 больного заболевание протекало с поражением почек, у 1 больного с поражением сердца, у 1- с поражением легких, у 2 – отмечались сочетанные поражения внутренних органов. У 1 девочки дошкольного возраста болезнь протекала по типу синдрома Стилла, а у 1 мальчика по типу синдрома Висслера- Фанкони.

Все больные были разделены на 3 группы в соответствии с общепринятыми признаками активности ЮРА. Первая степень активности заболевания установлена у 18 (42,8%) больных с поражениям не более 4 суставов, минимальными значениями СОЭ – до 20 мм\час, нормальным уровнем С – реактивного белка (СРБ); вторая степень документирована у 22 (52,4%) при интермиттирующем течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/час, погранично повышенных СРБ; третья степень регистрировалась у 2 (4,8%) при наличии системных проявлений артрита, большого количества припухших и болезненных суставов, длительностей утренней скованности более часа и высокой гуморальной активности – высокие значения СРБ и /или положительный РФ, СОЭ > 40 мм / час.

Кроме того, оценку активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 мы проводили с учетом клинических рекомендаций Е.Л.Насонова. Внутригрупповой анализ показателей DAS4 установил, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей. У пациентов с 2-й степенью активности в 9 (59,3%) случаев выявлено увеличение DAS4, в 7 (40,6%) случаев – некоторое снижение или отсутствие изменений параметра. У пациентов с 3-й степенью активности в 2 (44,4% ) случаях отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (СОЭ от 46 до 50 мм/час, СРБ - от 6 мг/% до 36 мг/%,) и количества больных с полиартритом. В 3(55,6%) случаях значения

DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению.

Анализ сроков ремиссии показывает, что у абсолютного большинства больных 35 (82,1%) средняя длительность ремиссии составляет 4 месяца, при этом не выявлена зависимость от степени активности заболевания. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия не приводит к полной клинико - лабораторной ремиссии, следствием чего является частые рецидивы и прогрессирование заболевания.

У большинства обследованных больных отмечался серонегативный вариант ЮРА. В первые месяцы болезни основным рентгенологическим показателем служит эпифизарный остеопороз, мелкокистозная перестройка костной структуры эпифиза. Затем появляются эрозии. У половины обследованных больных отмечалась первая стадия анатомических изменений по Штейнброккеру, т.е. - эпифизарный остеопороз, у 1/3 больных мы констатировали сужение суставной щели и наличие единичных эрозий. Деструкция хряща и кости имело место у троих больных со сроком заболевания более 3 лет. Анкилоз сформировался у одной больной девочки с синдромом Стилла.

У большинства обследованных больных отмечался III функциональный класс по Штейнброккеру, т.е. имело место ограничение функциональной способности суставов, сопровождающейся ограничением способности к самообслуживанию. Это было характерно в основном для острого периода заболевания. В фазе ремиссии у большинства больных отмечался II функциональный класс по Штейнброккеру.

Лечение, назначенное обследованным больным в стационаре: все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон и 80% - метотрексат. Удельный вес больных, с суставной формой находящихся на гормонотерапии так же достаточно высок (64,3%). Из нестероидных противовоспалительных препаратов большинство больных в стационаре получали диклофенак.

Изучение динамики заболевания на фоне традиционной терапии показывает, что положительные результаты отмечаются в основном у больных с минимальной активностью заболевания и для больных со второй степенью активности, где сразу после постановки диагноза была назначена базисная терапия. Пациенты со второй степенью активности, которым базисная терапия была проведена в более поздние сроки из-за несвоевременной диагностики заболевания и больные с третьей степенью активности представляли наибольшую сложность в достижении эффективности терапии и у них мы не отметили положительной динамики клинико – лабораторных симптомов. Для определения эффективности количественного показателя активности заболевания проведен расчет чувствительности и специфичности DAS4. Расчет показателя чувствительности для DAS4 выявил низкий уровень показателя, равный 53% при уровне специфичности 78%. При рассмотрении причин низкой чувствительности DAS4, было выявлено, что включение больных с системным вариантом, не имеющих стойкого поражения суставов, обеспечило низкие значения суставного индекса Ричи и, соответственно, снижение чувствительности DAS4. Данная особенность отразилась на показателях чувствительности и специфичности DAS4, рассчитанных для показателей в динамике. Они составили соответственно 69% и 84%, что связано с уменьшением числа детей с системным вариантом артрита, высокой активностью и значительным увеличением числа вовлеченных суставов. Несмотря на положительную динамику клинико – лабораторных показателей полная ремиссия была отмечена только у 5 (16,6%) больных. Более того, у абсолютного большинства больных со сроком заболевания более 2 лет отмечены побочные действия лекарственных препаратов, чему посвящена следующая подглава нашей диссертации.

В качестве основных препаратов противовоспалительного действия у данной категории больных применяются глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства. Известно, что



вышеуказанные препараты обладают рядом побочных действий и в первую очередь на желудочно-кишечный тракт. Нами изучена частота побочных действий глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств на органы пищеварения у больных ювенильным ревматоидным артритом. Все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон, нестероидные противовоспалительные средства. Из 37 больных с суставной формой - 27 (72,9%) получали преднизолон и НПВП, 10 (27,1%) больных находились на лечении только нестероидными противовоспалительными препаратами. Из нестероидных противовоспалительных препаратов детям были назначены диклофенак, ортофен, индометацин, ибупрофен.

У абсолютного большинства обследованных нами больных отмечались различные заболевания со стороны желудочно – кишечного тракта. Если у детей на ранних этапах заболевания констатировались функциональные расстройства со стороны ЖКТ, то по мере прогрессирования болезни отмечались признаки гастрита, гастродуоденита, иногда с образованием эрозии и язв. При эндоскопии диагноз был подтвержден и у больных наблюдались характерные признаки гастрита, гастродуоденита, у 1 ребенка выявлена язвенная болезнь.

У всех больных 7 (16,7%) со сроком заболевания более 3 лет диагностирован реактивный гепатит, являющийся, по нашему мнению, лекарственно – индуцированным. У абсолютного большинства больных отмечались признаки астеновегетативного характера, болевой синдром, увеличение размеров печени и повышение биохимических показателей. В динамике развития поражения печени вначале появлялись неспецифические симптомы: слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье. Затем появляются желтуха, сопровождающаяся увеличением концентрации билирубина и активности aminотрансфераз. Сохранение или прогрессирование этих симптомов на протяжении 3 месяцев и более мы расценивали как формирование хронического гепатита. В связи с

выявленным высоким риском поражения печени при ЮРА, в комплекс традиционной терапии рекомендуется включать гепатопротекторы: карсил, эссенциале, легалон, адеметионин.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствует о том, что не применяются в лечении больных современные препараты, что является одной из причин прогрессирования болезни. Более того, большинство препаратов применяемых в традиционной терапии ЮРА обладают рядом побочных действий. Выявлена частая поражаемость печени у больных ЮРА при длительности заболевания более 3 лет и признаки как клинического, так и лабораторного характера, свидетельствующие о развитии гепатита. В связи с этим в комплекс традиционной терапии данного контингента больных рекомендуется включать гепатопротекторы.

## ВЫВОДЫ

1. Провоцирующими факторами в развитии ЮРА во всех возрастных категориях в абсолютном большинстве случаев является переохлаждение и инфекция. Особенности течения ЮРА на современном этапе являются: возрастание подверженности мальчиков данному заболеванию (55,9%), рост числа больных с прогрессирующим вариантом олигоартрита (69,2%) и полиартритическим вариантом суставной формы (41,6%),
2. Проведенный анализ традиционной терапии ЮРА свидетельствует о позднем начале базисной терапии, что является одной из причин отсутствия полной клинико- лабораторной ремиссии у 82,1 % больных. Анализ побочных действий традиционной терапии выявил частую поражаемость печени у больных ЮРА при длительности заболевания более 3 лет.
3. Установлены клинико-лабораторные признаки, свидетельствующие о развитии гепатита. У 78,6% больных отмечались признаки астеновегетативного характера, болевой синдром-53,8%, увеличение размеров печени-64,3% и повышение биохимических показателей-100%.
4. Высокий удельный вес осложнений со стороны печени, развившихся на фоне базисной терапии ЮРА и необходимость длительной терапии заболевания является основанием для рекомендации данному контингенту больных гепатопротекторов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для своевременной диагностики поражения печени у больных ЮРА, при длительности заболевания более 3 лет, рекомендуется проводить тщательный анализ клинико- лабораторных признаков, присущих для гепатита: боли в правом подреберье, увеличение печени, показатели АЛТ, АСТ, ЩФ.
2. При выявлении патологии со стороны печени рекомендуется включать в комплекс терапии гепатопротекторы - адеметионин, легалон, карсил, эссенциале форте в течение 1 месяца.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

- 1.Тезис. Салихова Н.З., Шамурадова Ш.Ш., Каримова М.Н. Клинические проявления лекарственно- индуцированных гепатитов у больных ювенильным ревматоидным артритом . «Педиатриянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий конференцияси тезислар туплами. Тошкент 2013 - С.178.
- 2.Тезис. Салихова Н.З. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших перинатальную гипоксию. Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Илмий кашфиётлар йулида» Тошкент 2013. – С.376.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

### **Работы Президента Республики Узбекистана И.А. Каримова**

1. Выступление Президента Республики Узбекистана И.А.Каримова на открытие Международного симпозиума «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане». «Здоровая мать-здоровый ребенок», издание «Народное слов» №231 – 2011, с. 3-4.
2. Доклад президента Республики Узбекистан в совещании Олий мажлис 7 декабря посвященная к 23-летию «Конституции Узбекистана», «Народное слово» №331 – 2014, с 1-2.

### **Основная литература**

3. Ревматология. Клинические рекомендации 2 –е издание. Под. Редакад. РАМН Е.Л. Насонова М.Издательская группа «ГЕОТАР\_Медиа» , 2010, с.90-231.
4. Барнс К.Г. "Клиническая ревматология" под редакцией Х.Л.Ф. Каррея, Москва 2009, с. 329.

### **Дополнительная литература**

5. Алексеева Е.И., Базарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит. Клинич. Реком. «Педиатрия». Под ред. А.А.Баранова, «ГЭОТАР-Медиа», М.,2005,31с.
6. Алексеева Е.И, Валиева С.И.Оценка эффективности, переносимости и безопасности нимесулида у детей с хроническим артритом «Вопросы современной педиатрии» том 6; № 6; 2007; стр. 84-88.

7. Алексеева Е. И., Жолобова Е. С., Чистякова Е. Г., Базарова Т. М. Ювенильный ревматоидный артрит. М.: Медицина, 2014, с. 69.
8. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. 2009; 17 (21): 1466–1472.
9. Артеменко Н. А., Сизякина Л. П. Клинико-иммунологические критерии активности различных вариантов течения ревматоидного артрита. Клин. лаб. диагностика, 2009; 9: С. 46-48.
10. Балабанова Р. М. Новые направления в фармакотерапии ревматических заболеваний. Научно-практическая конференция «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний», доклад. М., 13—15 декабря 2012.
11. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Чичасова Н.В. и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите // Фарматека. 2004; 7: 55–58.
12. Барнс К.Г. "Клиническая ревматология" под редакцией Х.Л.Ф. Каррея, Москва 2009, с. 329.
13. Бологов А.А., Вахлярская С.С., Кондратенко И.В. Опыт применения ритуксимаба в терапии ювенильного ревматоидного артрита и системной красной волчанки у детей. Педиатрия, 2008г., Том 87, № 2 с. 100-104.
14. Вахлярская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей. Педиатрия, 2008г., Том 87, № 2 с. 98-100.
15. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надирова Н.Н. Возможность антидеструктивного действия низких доз кортикостероидов при ревматоидном артрите. Научно-практ. ревматология, 2010, 1, 29-31.
16. ГУ Институт ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России. Диагностика и лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. — М., 2014. — С. 50.
17. Гусев Е.Д. Влияние глюкокортикостероидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Канд. дисс. 2007, 29 стр.

- 18.Каратеев А.Е. НПВП - ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России «РМЖ» Ревматология; том 14; № 15; 2006; С. 1-6.
- 19.Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и соавт. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // РМЖ. — 2006. — № 16. — С. 24-29.
- 20.Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии Журнал «Трудный пациент» / Архив / № 6–7–2010
- 21.Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулидов. Науч.-практ. ревматол. 2013; 4: 87-91.
- 22.Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // Тер. Архив, 2008; 5: 62–66.
- 23.Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // Научно-практическая ревматология. 2013; 1: 45–48.
- 24.А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — № 4. — С. 34-39.
- 25.Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 167.
- 26.Карташова В.И. Критические состояния и неотложная терапия при диффузных болезнях соединительной ткани у детей. Москва 2005, с. 236.



23. Комелягина Е.Г. Структура гастродуоденальной патологии у детей с ювенильными артритами: клинико-эндоскопическая и морфологическая характеристика. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2004.
24. Кузьмина Н.И., Шох Б.П., Никишина И.П. Современный взгляд на системную глюкокортикостероидную терапию при ювенильном ревматоидном артрите. Журнал "Научно-практическая ревматология", 2010, N2, с. 56-62.
25. Малиновская В.В., Кузьмина Н.Н., Щербакова М.Ю. и др. Использование интерферона в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита. Терапевтический архив, 2002, № 5, С. 26–29.
26. Мазуров В.И., Лиля А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, кафедра терапии 1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, 2007.
27. Мартусевич Н.А. Применение нимесулида в ревматологической практике. Рецепт, 2006, 4(48), 117-123.
28. Михельс Х. Наблюдается ли ренессанс кортикостероидной терапии. Журнал Научно-практическая ревматология, 2010, N 2, С. 63-66.
29. Минушкин О.Н. Использование препарата "Найз" у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Научно-практическая ревматология. 2013; 5: 72–76.
30. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — Москва. Анко, 2010. — С. 142.
31. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные // РМЖ. — 2001. — № 15. — С. 6-8.
32. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ 2003; 11: 375–378.

- 33.Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Русский медицинский журнал. 2002; 10 (6): 5-21.
- 34.Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. Москва 2008, 160 с.
- 35.Насонов Е.Л., Москва Русский медицинский журнал, 2006, №25, том 14
- 36.Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — М., 2006. — С. 10-22, 34-55.
- 37.Насонова В.А., Бунчук Н.В. Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2011.
38. Никишина И.П., Родионовская С.Р, Малиевский В.А. и соавт. Нимесулид в практике детского ревматолога // Вопросы современной педиатрии. Приложение. Ревматические болезни. — 2006. — Т. 5, № 2 — С. 12-18.
- 39.Н.В. Чичасова, К.А.Чиждова, Е.В. Иголкина и соавт. «Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – Арава: подавление активности и прогрессирования болезни» Врач, 4, 2004, стр. 43–46.
40. Н.В. Чичасова, К.А.Чиждова, Е.В. Иголкина и соавт. «Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – (Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения» РМЖ, 2004, том 12, №2, стр. 124–128.
- 41.Н.В. Чичасова, М.З.Каневская, Г.Р. Имаметдинова и соавт. «Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами» Научно–практическая ревматология, 2010, №3, 23–30
- 42.Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени. Лечащий врач, 2005, 3, с.8-13.
- 43.«Ревматические болезни: критерии диагностики и программы лечения». Под.ред. Коваленко В.М.; К. Комполис – 2009.

- 44.Ревматология. Клинические рекомендации 2 –е издание. Под. Ред.акад. РАМН Е.Л. Насонова М.Издательская группа «ГЕОТАР\_Медиа» , 2010, с.90-231.
- 45.Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. Москва 2010, 100 с.
- 46.Сейланов Г.К., Шахбазян И.Е.Матреница Н. А. и др. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита, Педиатрия 2011 №11- С 60-61.
- 47.Суховьёва О. Г., Жолобова Е. С. Нарушения гемостаза у больной ювенильным ревматоидным артритом (описание клинического случая) // Сложный больной в практике педиатра — ревматолога под общ. ред. Н. А. Геппе, Т. В. Рябовой., М.: МИА, 2008, С. 305.
- 48.Соловьев С.К. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда (пульс-терапия). М., 1999, 16 с.
- 49.Таточенко В.К. Опасный жаропонижающий препарат для детей. Педиатрическая фармакология. 2006; 1: 71-71.
50. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ЮРА. Международный журнал медицинской практики 2000, N 4, с. 9-11.
- 51.Шахбазян И. Е., Афонина Е. Ю., Донов Г. И. Аллергосепсис Висслера-Фанкони //Сложный больной в практике педиатра — ревматолога под общ. ред. Н. А. Геппе, Т. В. Рябовой., М.: МИА, 2008, С. 254
- 52.Шох Б.П. Длительная системная гормонотерапия в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Журнал Российская ревматология 1999, N 1, с. 16-21.
- 53.Цыгин А.Н., Сторожевых Т.П., Гозамишвили Т.В., Сергеева Т.В. и др. Пульс-терапия метилпреднизолоном в комплексном лечениигломерулонефрита у детей // Педиатрия 1995, N 5, с. 27-29.
- 54.Яременко О.Б., д.м.н., профессор Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра госпитальной терапии № 1, г. Киев Лечение ревматоидного артрита. Periculum in mora (Опасность в промедлении) Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология», 2006;№3:36-41

55. Яременко О.Б., д.м.н., профессор Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра госпитальной терапии № 1, г. Киев Современный алгоритм диагностики ревматоидного артрита Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология», 2006; №2: 54-58
56. Яременко О.Б., д.м.н., профессор Национальный медицинский Университет им. А.А. Богомольца, кафедра Госпитальной терапии № 1, г. Киев Этиология и иммунопатогенез ревматоидного артрита Клиническая иммунология. Аллергология. 2005; №1: 48-51
57. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T.G. et al. Risk factors of oesophagitis of arthritic patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — № 13. — P. 1095-1099.
58. Ahmed K., Emery P. Challenges in Rheumatoid Arthritis. Blackwell Science, Oxford, England, 2009: 106-115.
59. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac // Ann. Rheum. Dis. 2006; 65( 8): 998–1005.
60. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Update. Arthritis Rheum. 2012; 46; 328-346.
61. Boelsterli U.A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide. Drug Safety 2012; 25, 633-648
62. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. et al, for the PREMIER Investigators. “The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment” Arthr. Rheum., 2006, 54: 26–37.

63. Boumpas D.T. A novel action of glucocorticoids. *Br. J. Rheumatol.* 2006, 35, 706-710.
64. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs // *Anesth Analg* 2007; 104: 949–954.
65. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1736—1744.
66. Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343.
67. Brun J., Jones R. / Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the Scale of the problem // *Am. J. Med.* — 2001. — № 110. — P. 12-13.
68. Breedveld F.C., Dayer J.-M. “Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis” *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59: 841–849
69. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract.* 2004; Suppl: 144: 27–32.
70. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B., et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial // *Pain Res Manag.* 2008; 13 (2): 103–110.
71. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip // *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 1028–1035.
72. Browning JL. B cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nature Rev.* 2006; 5: 564-576
73. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL)

- programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006; 18: 368 (9549): 1771–1781.
- 74.Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology. Churchill Livingstone, New York etc. 2011; 90-101.
  - 75.Cohen S, Weaver A, Schiff M, Strand V. “Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate.” *Arthritis Rheum*. 2001, 44: 1984–1992
  - 76.Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug. Saf.* — 2001. — № 24. — P 1081-1090.
  - 77.Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology. / Churchill Livingstone, New York etc., - 2001, p. 90-101.
  - 78.Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue see // *GUT*. — 2002. — № 50. — P 1125-1130.
  - 79.Garber E.K., Fan P.T., Bluestone R. Realistic guidelines of corticosteroid therapy in rheumatic disease. *Semin. Arthritis Rheum*. 2011, 11, 231-256.
  - 80.Genovese MC, Bathon JM, Martin RW. et al. “Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radio-graphic and clinical outcomes” *Arthr. Rheum*. 2002, 46: 1443–1450.
  - 81.Gupta P., Sachdev H.P.S. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatrics*. 2003; 40; 17; p.518-531.
  - 82.Gossec L, Dougados M, Goupille P. et al. “Prognostic factors for re-mission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study” *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63: 675–680.
  - 83.Dembo G., Park S., Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans // *Anesthesiology*. 2005; 102 (2): 409–415.
  - 84.Duffy T., Bresnihan B. Early arthritis — mechanisms of synovitis and prevention of damage // *Rheumatology Highlights*. — 2001; 02:7—14.

85. Daniel J. Mazanec, Russell C. De Micco. Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis. Current Diagnosis & Treatment. Pain; Medical Books| Me Graw –Hill. 2005; 14; 209-226.
86. Felson D. T., Anderson J. J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials // Arthritis Rheum. — 2003; 36: 729—740.
87. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et.al. “Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009” Ann. Rheum. Dis., 2010, 69, Suppl. I: 121 -129.
88. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B-lymphocytes. Rheumatology (Oxford). 2001; 40; 205-211.
89. Edwards JCW., Leandro M.J., Cambridge G. B- lymphocytes depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. Biochem. Soc. Trans. 2002; 30: 824-828.
90. Edwards JCW, Cambridge G, Leandro MJ. B cell depletion therapy in rheumatic disease Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 915-928.
91. Eisenberg R. SLE – Rituximab in lupus. Arthritis Res. Ther. 2003; 5: 157-159.
92. Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence. // Annals of the rheumatic disease.// — 2003; 2:
93. Emery P., Breedveld F.C, Lemmel E.M. et al. “A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis.” Rheumatology (Oxford) 2000; 39:655–665.
94. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. et.al. “Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide” Ann. Rheum. Dis. 2002, 61: 290–297.
95. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. “Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial” Lancet 2008; 372:375–82.

96. Emery P., Koncz T., Pan S., Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study // *Clin Ther.* 2008; 30 (1): 70–83.
97. Kapoor SK, Scharma J, Batra B, et al. Comparison of antipyretic effect of nimesulide and paracetamol in children attending a secondary level hospital. *Indian Pediatr* 2002; 39; 473-477
98. Karateev D., Luchikhina E.L., Nasonov E.L. “High frequency of clinical remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with le-flunomide” In “Leflunomide. A selection of communications presented at the annual congress of the European League Against Rheumatism” Nether-lands, Amsterdam June 21–24 2006, p.23.
99. Kumar S. Drug linked to child deaths is still available in India. *BMJ*, 2003;
100. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* 2002; Suppl 128: 24–30.
101. Kriegel W., Korff K., Ehrlich J., et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // *Int J Clin Pract.* 2001; 55 (8): 510–514.
102. Lard L.R., Visser H., Speyer I. et.al. “Early versus delayed treatment un patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two co-horts who received different treatment strategies” *Amer. J. Med.*, 2001, V. 111: 446–451.
103. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Safety.* 2004; 27: 411–420.
104. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Ann. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B- lymphocytes depletion. *Rheum. Dis.* 2002; 61: 883-888.
105. Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis // *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38 (3): 165–187.



- 106.Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? // *Rev Gastroenterol Dis.* 2004; 4: 33–41.
- 107.Manicourt D.H., Bevilacqua M., Righini V., et al. Comparative effect of nimesulide and ibuprofen on the urinary levels of collagen type II C-telopeptide degradation products and on the serum levels of hyaluronan and matrix metalloproteinases-3 and -13 in patients with flare-up of osteoarthritis // *Drugs. R D.* 2005; 6 (5): 261–271.
- 108.Merlani G., Fox M., Oehen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — № 57. — P. 321-326.
- 109.Mehta V., Johnston A., Cheung R., Bello A., Langford R. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system // *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83 (3): 430–435.
- 110.O’Dell J.R. Therapeutic strategies of rheumatoid arthritis. *N.Engl. J. Med.* 2004; 350: 2591-2602.
- 111.Olsen N. J., Stein C. M. New drugs for rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 350: 2167—2179.
- 112.Osiri M., She A.B., Robinson V. et.al. “Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis” *J. Rheum.*, 2003, 30: 1182–1190.
- 113.Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine.* 2000; 25 (12): 1579–1585.
- 114.Pincus T., Koch G., Lei H., et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 931–939.
- 115.Petty R.E, Cassidy J.T.,. *Textbook of pediatric rheumatology.* / Churchill Livingstone, New York etc., - 2001, p. 90-101.

- 116.Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ. et al. "Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial" *Arthr. Rheum.*, 2005, 52: 27–35
- 117.Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell Biochem.* 2007; 42: 3–27
- 118.Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (6), 1161–1170.
- 119.Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006; 14 (3–4): 120–137.
- 120.Rosandich P. A., Kelley J. T., Conn D. L. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004; 16: 192— 198.
- 121.Saha K. Use of nimesulide in Indian children must be stopped. *BMJ*, 2003; 326, 713.
- 122.Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352(16): 1655—1666.
- 123.Silverman E., Spiegel L., Hawkins D. et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA) // *Arthritis. Rheum.* — 2005; 52(2): 554—562.
- 124.Smolen J. S., Sokka T., Pincus T. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative supervision // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003; 21(Suppl 31): 209—210.

125. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et.al. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs" *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 964–975
126. Smolen J., Breedveld F., Strand S. et.al. "Efficacy of leflunomide in DMARD-naïve patients" *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, Abstract EULAR 49. L. Scott "Leflunomide in the treatment of early rheumatoid arthritis" 2006, 8–9, Seville, Spain.
127. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. "Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine." *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 913–923.
128. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et.al. "American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis" *Arthr. Care and Res.*, 2008, 59: 762–784.
129. Singla A.K., Chawla M., Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects — an update. *J. Pharmac. Pharmacol.*, 2000, 52. 467-486.
130. Solomon D., Avorn J., Stürmer T., et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk // *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (5): 1378–1389.
131. St.Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS. et al, for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. "Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial" *Arthr. Rheum.*, 2004, 50: 3432–3443.
132. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies // *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1093–1105.
133. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003; 327: 18–22

134. Jones J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: basis mechanisms and future research // Am. J. Med. - 2001. - № 110. P. 14-18.
135. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, et al. "Real-world effectiveness of select biologic and ACMT monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RA-DIUS observational registry" Curr. Med. Res. Opin., 2006; 22:185–198.