

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК УДК: 616-018.2- 024.84:616.73-002.77

**РАХМОНОВ МУЗАФФАР МУХТОРОВИЧ**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЮВЕНИЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ.**

5A510204-«ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ»

Научный руководитель:

Доцент Ходжиметов Х.А.

Ташкент - 2018 год

## АННОТАЦИЯ

Ювенильными артритами (ЮА) страдает около 0,1% детского населения. В настоящее время во всем мире, наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности ревматических болезней, в том числе хронических артритов у детей. В 2003 году распространенность ревматических заболеваний составила 170,7 на 100 000 детей до 18 лет (Баранов А. А, Алексеева Е. И и др 2003, Кузьмина Н. Н, 2003).

Целью исследования явилось, на основании трёхлетнего наблюдения и ретроспективного анализа архивных историй, оценить роль наследственных и инфекционных факторов в развитии и формировании ювенильных артритов.

Работа проведена на базе кафедры Госпитальной педиатрии N2, в кардиоревматологическом отделении клиники ТашПМИ, за период с 2016 по 2018 гг.

При выставлении диагноза и определении нозологической принадлежности заболевания у пациентов детского и подросткового возраста применялись терминологические обозначения ЮА, ЮРА, ЮХА. При анализе наследственных факторов ЮА семейная отягощённость определена в 43% случаях, и наследование происходило по Х сцепленному рецессивному типу наследования. Генетическая детерминированность по HLA B27 системе встречалась с частотой 30,4%, в отличии с здоровыми детьми 6-8% (по данным С.А.Рахимова 1994)

Смешанная вирусная инфекция выявляется у 98% детей с ювенильным артритом, хламидийная инфекция - у 74%. Антитела к бактериям кишечной группы в диагностическом титре выявляются у 45% детей с ювенильными артритами. Неадекватный иммунный ответ, постоянная антигенная стимуляция в условиях хронической персистирующей инфекции создает условия для поддержания и углубления иммунопатологических реакций,

лежащих в основе ювенильного артрита, способствует прогрессированию заболевания.

## АННОТАЦИЯ

Ювенил артрит (ЮА) касаллиги болалалик давридаги 0,1% бемор болалар орасида учрайди.

Хозирги вақтда ревматик касалликларини, шунинг каторида , ювенил артрит касаллигини учрашиш частотаси копайиши аниқланмоқда

2003 йил малумотлари бўйича ревматик касалликлар 170,7 бемор 100000 , 18 ёшгача болган болалар ни ташкмл килди (Баранов А. А, Алексеева Е. И 2003, Кузьмина Н. Н, 2003).

Ишни максоди деб, уч йил мобайни ичида кузатилган бемор болалар ва архивдаги касалликлар тарихини ретроспектив тахлили натижасида болалар орасидаги ЮА касаллигини кечишига, наслий ва инфекцион омилларини тасирини органишдир.

Изланиш Госпитал педиатрия 2 кафедраси базаси, ТошПТИ клиникасини кардиоревматология болимида, 2016 йилдан 2018 йил мобайнида отказилди.

Беморларга ташхис куйилганда ва нозологик шакилланишда, болалик давридаги ва осприн бемор болалар орасида терминологик ЮА, ЮРА, ЮСА белгилар кулланилди.

ЮА касаллигини наслий омиллари аниқланганда бизнинг изланишимизда, 43% рецессив типиди Х хромосомасибилан боғланган наслий зуриқиш аниқланди. HLA B27 тизимибилан боғланган генетик детерминланган омиллар 30,4% да учради (соғлом болаларга нисбатан 6-8%да)

( С.А.Рахимова 1994 малумотлари бойича)

Аралаш вирусли инфекция 98% ювенил артрит беморлар орасида аниқланди, хламидий инфекция - 74% беморлар орасида аниқланди.

Ноадекват иммун жавоб ва доимий антиген стимулланиш , сурункали

персистентланган инфекциян жараён даврида , иммунопатологик жаоён ривожланишига ва аутоиммун касалликлар ва ювенил артрит касаллиги пайдо болишига хавф омил деб хисобланади.

## ANNOTATION

Juvenile arthritis (JA) affects about 0.1% of the child population. Currently, worldwide, there has been a trend towards a steady increase in the prevalence of rheumatic diseases, including chronic arthritis in children. In 2003, the prevalence of rheumatic diseases was 170.7 per 100,000 children under the age of 18 (Baranov AA, Alekseeva EI et al 2003, Kuzmina H H, 2003).

The aim of the study was to evaluate the role of hereditary and infectious factors in the development and formation of juvenile arthritis on the basis of a three-year observation and a retrospective analysis of archival histories.

The work was carried out on the basis of the Department of Hospital Pediatrics N2, in the cardiorheumatological department of the TashPMI clinic, for the period from 2016 to 2018.

When diagnosing and determining the nosological affiliation of the disease in children and adolescents, the terminology of JA, JRA, JUHA was used. In the analysis of hereditary factors of UA, family aggravation was determined in 43% of cases, and inheritance occurred along X-linked recessive type of inheritance. Genetic determinism according to the HLA of the V27 system was met with a frequency of 30.4%, in contrast to healthy children 6-8% (according to SA Rakhimov 1994)

Mixed viral infection is detected in 98% of children with juvenile arthritis, chlamydial infection - in 74%. Antibodies to bacteria of the intestinal group in diagnostic titers are detected in 45% of children with juvenile arthritis. An inadequate immune response, constant antigenic stimulation in conditions of chronic persistent infection creates the conditions for maintaining and deepening

the immunopathological reactions underlying the juvenile arthritis, contributing to the progression of the disease.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	6
<b>Введение</b> .....	7
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	10
1.1. Из послания Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева Олий Мажлису .....	10
1.2. Ювенильный идиопатический артрит: современные терминологические и классификационные аспекты. ....	11
1.3. Ювенильный идиопатический артрит у детей современные клинико- диагностические аспекты. ....	14
<b>Выводы к главе I</b> .....	29
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	31
2.1. Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов.....	31
2.2. Методы исследования .....	34
<b>Выводы к главе II</b> .....	39
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ</b> .....	40
3.1. Клинико-функциональные особенности дебюта и течения ЮИА у детей с различной степенью активности заболевания....	40
3.2. Роль иммунологических факторов в развитии ювенильных идиопатических артритов. ....	49
3.3. Клинико лабораторные показатели при ранней диагностике ЮИА у детей.. ..	56
<b>Выводы к главе 3</b> .....	63
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	66
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	72
<b>НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ</b> .....	73
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ</b> .....	73

<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>74-86</b>
-------------------------------	--------------

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - антиген

АТ - антитело

ИБН - иммунобиологические реакции

ИФН - интерферон

ИС - иммунная система

КБ - катионные белки

КФ - кислая фосфатаза

МП - миелопероксидаза

НПВП - нестероидные противовоспалительные средства

РеА - реактивный артрит

ТТГ - тиреотропный гормон

Т3 - тиреоидный гормон №3

Т4 - тиреоидный гормон №4

IgA - иммуноглобулин А

IgM - иммуноглобулин М

IgC - иммуноглобулин С

HLA - человеческих лейкоцитарный антиген

ЩФ- щелочная фосфатаза

ЮА- ювенильный артрит

ЮРА - ювенильный ревматоидный артрит

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы.**

Ювенильный идиопатический артрит - наиболее тяжёлая и инвалидизирующая форма хронической патологии у детей и подростков. Ранняя диагностика и лечение идиопатического артрита у детей - одна из наиболее актуальных проблем педиатрии.

В настоящее время и во всем мире, наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности ревматических болезней как в общей, так и в детской популяции (Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2004).

С 1999г. распространенность ревматических болезней у детей по всему миру выросла на 30%: от 132,9 на 100 тыс. детей до 18 лет в 1999г. до 170,7 на 100 тыс. - в 2003г. ( Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2004).

Одной из особенностей ревматических болезней у детей является раннее развитие инвалидности, степень которой, как и качество жизни ребенка, а также возможность его социальной, психологической и профессиональной адаптации в дальнейшем определяют именно своевременность начала и адекватность проводимого лечения.

Использование существующих методов лечения ювенильного идиопатического артрита не исключает рецидивов и прогрессирования заболевания и часто не предупреждает инвалидизацию детей. Проведение иммунодиагностики позволяет контролировать иммунный статус больного ребенка, дифференцировать подход к назначению базисных препаратов и их эффективность.

По международной классификации болезней (МКБ 10) ювенильный идиопатический артрит относится к классу M08, болезням, характеризующимся воспалительным процессом в суставах. Ревматологи

говорят о наиболее распространенных факторах, влияющих на развитие патологии.

Показано, что в самый ранний период ЮИА, когда процесс находится в первичной экссудативной фазе, обратимость заболевания существенно выше ввиду еще неокончательно сформировавшихся аутоиммунных механизмов и отсутствия паннуса - морфологической основы суставной деструкции.

#### **Цель исследования.**

На основании трёхлетнего наблюдения и ретроспективного анализа архивных историй, оценить роль наследственных и иммунологических факторов в развитии и формировании ювенильных идиопатических артритов.

#### **Задачи исследования.**

1. Оценить особенности течения ювенильных идиопатических артритов на современном этапе.
2. Определить роль иммунологических факторов в развитии ювенильных идиопатических артритов.
3. Дать теоретическое обоснование необходимости проведения комплексного клинико-иммунологического, исследования в ранней диагностике ювенильного идиопатического артрита.

#### **Материалы исследования.**

Исследование проводилось на базе клиники ТашПМИ в кардиоревматологическом отделении, за период с 2016 по 2018гг. Также в исследование проводился ретроспективный анализ архивных историй болезни детей с ЮИА находившихся на лечении в клинике ТашПМИ за период с 2010 по 2015гг

#### **Методы исследования.**

Всем пациентам будут проведены общепринятые в ревматологии исследования;

1. Клинико-лабораторные обследование.
2. Клинико-генеалогический анализ.

3. Инструментальное обследование.

4. Ретроспективный анализ архивного материала.

#### **Научная новизна.**

Обобщение данных, полученных на различных этапах наблюдения, позволит утвердиться в концепции неоднородности ЮИА как группы хронических воспалительных заболеваний суставов, окончательное формирование которых и их нозологическая принадлежность может завершиться в отдаленные сроки от начала болезни.

#### **Практическая значимость.**

Результаты проведенного исследования послужат основанием для модификации имеющихся классификационных и диагностических критериев ЮИА. Выявление признаков неблагоприятного прогноза на ранних стадиях болезни, обосновывает необходимость учета варианта дебюта и течения ЮИА при выборе тактики лечения пациентов.

#### **Опубликованность результатов исследования.**

По теме магистерской диссертации опубликовано 5 тезисов и 1 статья.

#### **Структура и объём магистерской диссертации.**

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на страницах компьютерного текста, иллюстрирована таблицами и диаграммами, библиография содержит 84 источника, из них 66 отечественной, и 18 зарубежной литературы.

## ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Из послания Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева Олий Мажлису.

Несмотря на принятые в последнее время важные меры по охране здоровья людей, к сожалению, на местах все еще остается нерешенным множество проблем в данной области. С учетом этого мы должны адаптировать к нашим условиям и внедрить концепции "Умная медицина" и "Единый центр медицинской информации", которые позволят оказывать качественную и современную помощь в удобной для жителей регионов форме, осуществлять раннее выявление и дистанционную профилактику заболеваний.

Для развития частной медицины важное значение имеет привлечение иностранных инвесторов, создание условий для эффективной работы в стране зарубежных специалистов. Всем известно, что обеспечение населения лекарствами является одной из волнующих людей актуальных проблем. С целью решения данного вопроса вскоре будут построены и открыты 2 тысячи социальных аптек, которые станут обеспечивать население качественными лекарственными препаратами по доступным ценам. Сегодня сама жизнь требует кардинального пересмотра деятельности центров скрининга, занимающих важное место в охране здоровья матерей и детей. В 2018 году на базе 46 районных и городских медицинских объединений предстоит организовать межрайонные перинатальные центры, которые будут обеспечены современным медицинским оборудованием, укомплектованы квалифицированными кадрами. Для эффективного использования на практике достижений медицинской науки предусмотрено в сельских врачебных пунктах организовать современные диагностические лаборатории по раннему выявлению и предупреждению заболеваний. (Ш.М. Мирзиёев

2017)[1,2].

## **1.2. Ювенильный идиопатический артрит: современные терминологические и классификационные аспекты.**

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов (по классификации International League of Associations for Rheumatology, ILAR).

### **Эпидемиология**

Ювенильный идиопатический артрит — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки.

### **Классификация**

*По международной классификации болезней (МКБ 10)* ювенильный идиопатический артрит относится к классу M08, болезням, характеризующимся воспалительным процессом в суставах. Ревматологи говорят о наиболее распространенных факторах, влияющих на развитие патологии.

В настоящее время общепринятой является классификация ЮИА *Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001)*, в соответствии с которой выделяют следующие вариан-

ты заболевания:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический

артрит, РФ-негативный;

- полиартикулярный ювенильный идиопатический

артрит, РФ-позитивный;

- ювенильный псориатический артрит;

- артрит, ассоциированный с энтезитом;

- недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какой-либо категории или отвечающий критериям более чем двух из представленных категорий).

Данное распределение всех больных ЮРА по группам имеет большое практическое значение, так как позволяет уже на ранних этапах развития патологического процесса определить тактику стационарного и амбулаторного лечения детей с этим заболеванием. Однако, указанная классификация далека от своего конечного варианта и нуждается в постоянном совершенствовании.

Этиология и патогенез

Ювенильный идиопатический артрит — мультифакторное полигенное заболевание, механизмы развития которого отличаются при разных вариантах болезни.

Для системного ЮИА (сЮИА) характерно отсутствие связи с главным комплексом гистосовместимости класса II (МНС II). При других вариантах ЮИА выявляются четкие генетические ассоциации. Для всей популяции больных олигоартикулярным ЮИА.

Одной из актуальных проблем современной педиатрической ревматологии являются хронические воспалительные заболевания суставов у детей. Ведущая роль среди них до настоящего времени принадлежит ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА). Высокая частота его встречаемости по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, отчетливая тенденция к ранней инвалидизации, нередкое вовлечение в патологический процесс внутренних органов ставят ЮРА в особое положение среди других болезней этого профиля. Современная детская

ревматология достигла бесспорных успехов в изучении проблемы ЮРА, однако в этой сложной и многогранной патологии остаются дискуссионные и нерешенные вопросы. К ним относятся: терминологические аспекты, дефиниция заболевания, вопросы нозологической принадлежности, клинический полиморфизм дебюта и течения ЮРА, его исходы. Не сходят с повестки дня диагностические проблемы, свидетельствующие о несовершенстве критериев диагностики данного заболевания и вследствие этого большой процент диагностических ошибок. В силу этого проблема ЮРА в последнее десятилетие является предметом специального обсуждения крупных международных и отечественных форумах, а также широко освещается на страницах медицинской печати.[4-8,12,45]

История изучения ЮИА ведет свой отсчет с середины прошлого столетия (M.V.Cornil, 1864 г., M.S.Diamantsberger, 1890).

В 1897 году английский ученый Стилл описал симптоматику данного заболевания, которая характеризовалась высокой лихорадкой, множественным поражением суставов, увеличением периферических лимфатических узлов, печени, селезенки и других внутренних органов.

Выделенный симптомокомплекс дал автору основание уже в те годы высказать мнение, что это особая болезнь детского возраста, не имеющая ничего общего с суставной формой ревматоидного артрита у взрослых. С тех пор, учитывая заслуги Стилла, а также то, что описанное им заболевание было доминирующим в детском возрасте, все случаи ревматоидного артрита у детей стали называться болезнью Стилла, в силу чего данный термин как синоним ЮИА длительное время встречался в медицинской литературе. Однако, со временем становилось всё более ясным, что болезнь Стилла является только одним из вариантов ревматоидного артрита в детском возрасте и что за последние десятилетия происходило снижение её частоты, а также одновременное нарастание суставных форм болезни. [15,16]

Несмотря на работу Стилла, в течение еще длительного времени ревматоидный артрит у взрослых и детей рассматривался как единая

нозологическая форма, встречающаяся у пациентов в различные периоды жизни. Однако, учитывая существенные отличия клинических проявлений болезни в детском возрасте от симптоматики, имеющей место у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, J.A.Coss и R.H.Boots в 1946 году предложили новый термин “ювенильный ревматоидный артрит”, широко используемый в наши дни.

В силу этого, согласно современным воззрениям, ЮИА рассматривается как самостоятельная нозологическая форма с неизвестной этиологией и патогенезом, начинающаяся до 16-летнего возраста и характеризующаяся персистирующим воспалительным процессом в суставах с дальнейшим преимущественно прогрессирующим его течением и являющаяся нередкой причиной инвалидизации и потери зрения. [23,45,64,73]

Согласно международным критериям [12,18], тип начала болезни устанавливается в течение первых 6 месяцев и классифицируется как полиартикулярный с поражением 5 и более суставов, пауциартикулярный или олиго- артикулярный с поражением 4 и менее суставов и системная форма, предусматривающая наряду с артритом наличие внесуставных проявлений.

На основании литературных данных педиатров-ревматологов [6, 7] системная форма ЮРА в свою очередь может дебютировать синдромом Стилла, синдромом Висслера-Фанкони и артикулярным вариантом с отдельными висцеритами.

Н.И.Мелихова (1991), объединяя эти рубрики, классифицирует начало ЮРА как острое, подострое и первично-хроническое. Как свидетельствует накопленный врачебный опыт, ЮРА таит в себе большие диагностические трудности. Так процент диагностических ошибок достигает 40-50%. В силу этого на протяжении многих лет продолжается работа над созданием диагностических критериев данного заболевания.

Помимо суставных признаков больше внимания стало уделяться экстраартикулярным проявлениям и лабораторным параметрам. В настоящее время наиболее распространенной является Международная классификация ЮИА [12].

### **1.3. Ювенильный идиопатический артрит у детей современные клиничко-диагностические аспекты.**

Хронические воспалительные заболевания суставов развиваются в любом возрасте. Среди них наиболее значимым является ювенильный ревматоидный артрит, приводящий к инвалидизации в детском возрасте [ЕА Огаева и соавт., 2004].

Эпидемиология ЮИА — Ювенильный идиопатический артрит — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮИА составляет 2–16 на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет.

Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1%.

По результатам различных исследований распространенность ЮИА в разных странах составляет от 0,05% до 0,6%, а заболеваемость от 2 до 19 случаев в год на 100000 детского населения [О. Б. Пгейш, 2003].

У подростков ЮИА составляет 116,4 на 100000 (О.В.Улыбина, И.Е.Шахбазян, Е.С.Жолобова и соавт.,2003; Arvidsoii N.G., Gudbjomsson B. 2003). Частота заболевания варьирует в различных этнических группах, в связи с чем в его этиологии предполагается роль генетической предрасположенности.[4,15,45]

В частности для девочек с ранним дебютом заболевания, характерна ассоциация с HLA-2, а также с HLADRB1\*08-DQA1\*04-DQB1\*04 гаплотипами, кодирующими DR8 и DQ4. Генетические ассоциации

полиартикулярного РФ-негативного ЮИА аналогичны таковым при олигоартикулярном варианте болезни.

При полиартикулярном РФ-позитивном ЮИА с большой частотой выявляются HLA-DR4 (HLA-DRB1\*0401\*0404,0408\* или \*0405), DR1 (DRB1\*0101) и DR14 (DRB1\*1402) аллели; при артрите, ассоциированном с энтезитом (ювенильном анкилозирующем спондилоартрите), — HLA-B27. Механизмы активации иммунного ответа при разных субтипах ЮИА также отличаются. сЮИА в настоящее время рассматривают в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В развитии сЮИА ведущую роль играет активация врожденного иммунитета; эффекторными клетками — макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела — не выявляются. Такие внесуставные проявления, как лихорадка, сыпь, тромбоцитоз, анемия, остеопороз, а также синтез острофазовых белков (СРБ и амилоида), при системном артрите связывают с гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 6 и 1. При других вариантах ЮИА активируется приобретенный иммунитет; эффекторными клетками являются Т и В лимфоциты.

Ведущую роль в развитии клинических симптомов при ЮИА без системных проявлений (синовита, деструкции хрящевой и костной ткани) играет фактор некроза опухоли (ФНО) и синтез аутоантител.

Аутоантитела наиболее часто выявляют при олигоартикулярном ЮИА (антинуклеарный фактор, АНФ) и полиартикулярном РФ-позитивном ЮИА (РФ класса IgM, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду): это свидетельствует о том, что активация гуморального иммунитета является центральным звеном в патогенезе этих вариантов заболевания. При артрите, ассоциированном с энтезитом, и псориатическом артрите продукция аутоантител не выражена, но наблюдается сильная ассоциация с HLA. В патогенезе всех вариантов ЮИА центральную роль играет активация иммунной системы, продукция провоспалительных цитокинов

активированными Т лимфоцитами и макрофагами и развитие хронического воспаления.

Ювенильный идиопатический артрит характеризуется хроническим негнойным воспалением синовиальных оболочек. При микроскопии в пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация кроющих синовиоцитов, неоангиоматоз. Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсины, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ЮИА распространяется по поверхности суставного хряща и с ним спаивается. Образуется паннус.

По мере прогрессирования синовита развивается эрозия, и постепенно разрушается суставной хрящ, а впоследствии и костная ткань. Деструкция суставных структур чаще развивается у детей с положительной по ревматоидному фактору формой ЮИА и сЮИА. Процесс деструкции суставных структур может привести к эрозии костной ткани на субхондральном уровне, сужению суставного пространства (за счет потери суставного хряща), разрушению и срастанию костей, деформациям, подвывихам или анкилозу суставов. Могут возникнуть теносиновит и миозит. В зонах костей, прилегающих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща. Морфологическим субстратом большинства клинических проявлений артрита, ассоциированного с энтезитом, служит воспалительный фиброзирующий процесс с первичной локализацией в сухожильно-связочных структурах, местах их прикрепления к кости, фиброзной части межпозвоночных дисков, синовиальной оболочке суставов с тенденцией к лимфоидной инфильтрации и гиперплазии.

В илеосакральных сочленениях образуется субхондральная грануляционная ткань, хрящ замещается фиброзной, а затем и костной тканью, формируется

анкилоз. При псориатическом артрите морфологические изменения в синовиальной оболочке представляют собой хронический синовит, подобный таковому при ЮИА, но с определенными особенностями. К ним относятся сосудистые нарушения, выраженное формирование вновь образуемых коллагеновых волокон в субсиновиальной ткани, что клинически проявляется склонностью к развитию фиброзных контрактур. При псориатическом артрите также отмечается формирование паннуса, но в меньшей степени, чем при ЮИА.

Выраженность морфологических изменений при псориатическом процессе зависит от локализации суставного процесса и длительности болезни. Чем более выражен синовит, тем морфологически он в большей степени отличается от ЮИА.

Исходом описанных изменений может быть фиброзный, а затем и костный анкилоз.

#### ***Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит***

Характеристика понятия Артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 мес болезни. Выделяют 2 варианта:

- персистирующий олигоартрит — поражение 1–4 суставов в течение всей болезни;
- распространившийся олигоартрит — поражение 5 и более суставов после 6 мес болезни. Диагноз олигоартикулярного ЮИА не может быть установлен при наличии:
  - псориаза (в т. ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
  - артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;

#### ***Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, рф-негативный***

Характеристика понятия Полиартикулярный ЮИА РФ-негативный — артрит с поражением 5 суставов в течение первых 6 мес болезни, тест на РФ

— отрицательный. Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-негативного не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в т. ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из перечисленных заболеваний у родственников первой линии родства;
- положительного РФ класса IgM минимум в 2 пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес;
- системного ЮИА у пациента.

***Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, рф-  
позитивный***

Характеристика понятия Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 мес болезни; тест на РФ — положительный в двух случаях в течение 3 мес. Диагноз полиартикулярного ЮИА РФ-позитивного не может быть установлен при наличии:

- псориаза (в т. ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
- артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
- системного ЮИА у пациента.

### *Системный ювенильный идиопатический артрит*

Характеристика понятия Артрит одного и более суставов, сопровождающийся или с предшествующей документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 нед в сочетании с одним или более нижеперечисленными признаками:

- кратковременная (летучая) эритематозная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гепатомегалия и/или спленомегалия; • серозит (перикардит, и/или плеврит, и/или перитонит). Диагноз сЮИА не может быть установлен при наличии:
  - псориаза (в т. ч. в анамнезе) у пациента или его родственников первой линии родства (родители, сибсы);
  - артрита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
  - анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства;
  - положительного РФ класса IgM минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес.

К настоящему времени достаточно детально изучены ряд вопросов клиники ювенильных артритов, полиморфизм их течения, отдельные механизмы иммунопатогенеза, «триггерная» роль инфекционных факторов в развитии хронической патологии суставов у детей. Однако в последние годы складываются новые представления о некоторых аспектах этиопатогенеза ювенильных артритов, меняются подходы к назначению патогенетической терапии, приоритеты в выборе средств этиотропного лечения в детском возрасте. Все это обуславливает необходимость с современных позиций пересматривать принципы клинической и лабораторной диагностики, рациональной патогенетической и этиотропной терапии, мониторинга

клинических и лабораторных показателей с целью достижения ремиссии и предотвращения неблагоприятного прогноза заболевания.

Изучение этиопатогенетической значимости инфекционных агентов в развитии и течении, особенностей клиники и лечения других нозологических форм ювенильных артритов, ассоциированных с инфекцией, возможно на примере реактивных артритов.

Следует отметить, что наиболее характерные формы ЮРА составляют менее половины всего контингента больных ювенильным ревматоидным артритом, так как существуют и менее выраженные формы. К таким можно отнести вариант системной формы, при котором не происходит трансформации процесса в полиартрит и рецидивирования болезни на всём её протяжении, т.е. многие годы заболевание протекает по-типу ревматоидного васкулита [47; 50]. Некоторые авторы полагают, что «субклинически» текущий иммунопатологический процесс развивается задолго до появления клинически очевидных признаков артрита [52; 54; 63; 84; 87].

Очевидна актуальность комплексного подхода в определении групп риска при диспансерном наблюдении детей страдающих ревматическими заболеваниями с использованием клиничко-инструментальных, лабораторных и иммунологических исследований. Однако механизмы становления аутоиммунного патогенеза ЮА довольно сложны и до конца не раскрыты.

Большинство авторов признают ведущую роль в патогенезе ЮА генетически детерминированный дисбаланс клеточного звена иммунной системы, частности, CD4<sup>+</sup>-, Th1-лимфоцитов, моноцитов (макрофагов) секретируемых ими про- и противовоспалительных цитокинов [10; 25; 26; 67]. Развитие заболевания связывают с аутоантителами к IgG и, возможностью его опосредования иммунными комплексами с привлечением полиморфно-ядерных лейкоцитов [23; 36].

Вопрос о соотношении и роли различных звеньев иммунокомплексного воспаления в патогенезе ЮРА остается дискуссионным.

Известно, что при ревматоидном артрите и, в том числе при ЮРА, чаще всего отмечаются сочетанные и генетически-обусловленные нарушения в основных звеньях специфического иммунитета [25; 26].

Антигены HLA-B27 в диагностике артропатий.

Антиген HLA-B27 это единственный антиген, который играет роль в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней. Его выявляют у 90% белых больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера . У здоровых представителей этой расы антиген HLA-B27 встречается всего в 8% случаев. Антиген HLA-B27 часто обнаруживают при ювенильном ревматоидном артрите, псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом и спондилитом , увеите и реактивном артрите , вызванном *Yersinia spp.* , *Chlamydia spp.* , *Salmonella spp.* , *Shigella spp.*

Определение антигена HLA-B27 проводят в следующих случаях:

- при необходимости исключить анкилозирующий спондилит у больного, родственники которого страдают этим заболеванием;
- для дифференциальной диагностики неполной формы синдрома Рейтера (без уретрита или увеита ) с гонококковым артритом ;
- для дифференциальной диагностики синдрома Рейтера, сопровождающегося тяжелым артритом, с ревматоидным артритом;
- при обследовании больных ювенильным ревматоидным артритом.

Если антиген HLA-B27 не обнаружен, анкилозирующий спондилит и синдром Рейтера маловероятны, хотя полностью исключить эти заболевания в таком случае нельзя.

Продукт гена HLA-B27 - антиген HLA-B27 - относится к молекулам главного комплекса гистосовместимости первого класса, MHC-I (MHC-major histocompatibility complex), которые участвуют в представлении пептидных антигенов для их распознавания Т-лимфоцитами.

Это важно для формирования иммунного ответа на чужеродные антигены. Набор HLA антигенов уникален для каждого человека. Гены MHC

I класса расположены в трех локусах (A, B и C) на коротком плече 6-ой хромосомы и отличаются высокой степенью полиморфизма. Установлено, что генетические вариации индивидуального набора этих антигенов связаны с разной восприимчивостью к различным заболеваниям.

Для гена HLA-B известно 136 аллельных вариантов. Частота встречаемости аллеля 27 локуса B (HLA-B27) варьирует в зависимости от географического региона и этнической группы; различают также субтипы HLA-B27.

Среди европейцев HLA-B27 встречается в среднем в 7-10% популяции. В то же время установлено, что его встречаемость значительно выше среди больных некоторыми заболеваниями. В 1973 году была установлена связь гена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом. Наличие HLA-B27 при этом заболевании выявляется почти у 90% пациентов. Вероятность развития спондилоартропатии у человека, который является носителем HLA-B27, в десятки раз выше, чем у человека без данного гена (риск развития у здоровых лиц, положительных по HLA-B27, составляет около 2%).

В настоящее время установлена связь этого гена и с другими заболеваниями. Антиген HLA-B27 выявляется у большинства лиц, заболевших серонегативными спондилоартропатиями. Это разнородная группа заболеваний, в которую входят: анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит, синдром Рейтера, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника, рецидивирующий увеит, ювенильный ревматоидный артрит. В клинической симптоматике всех этих заболеваний отмечается артрит периферических суставов и суставов осевого скелета, кроме того, при этих заболеваниях обычно не находят ревматоидный фактор и другие аутоантитела. Именно последний феномен позволяет назвать их «серонегативными». Совокупная встречаемость этих заболеваний в популяции составляет около 0,5%, что позволяет отнести их к часто встречающимся аутоиммунным заболеваниям.

Роль молекулы HLA-B27 в патогенезе серонегативных спондилоартропатий окончательно не установлена. Среди гипотез обсуждается роль архитектоники этой молекулы - особенностей конформационной укладки тяжелых цепей молекул HLA-B27, возможная роль молекулярной «мимикрии» чужеродных антигенов, презентруемых HLA-B27 (ряда бактерий желудочно-кишечного или урогенитального тракта) и собственных антигенов. В частности, в качестве соответствующих инфекционных триггеров HLA-B27-зависимых реактивных артритов, подтверждается роль *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*.

Клиническое подозрение на серонегативные спондилоартропатии у детей и взрослых требует иммуногенетического исследования наличия гена HLA B27. Этот тест не является определяющим исследованием, которое позволяет точно поставить диагноз, либо исключить его. Однако, учитывая низкую частоту встречаемости HLA-B27 в европейской популяции, его выявление у пациента при наличии клинических проявлений, соответствующих этой группе ревматических заболеваний, значительно увеличивает вероятность данного диагноза.

Следует заметить, что в отличие от количественных и качественных показателей иммунного статуса, в определенной степени изученных при ЮРА, в современной научной литературе недостаточно сведений о функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов крови при данном заболевании. Между тем, целесообразность исследования нейтрофилов при ЮРА обусловлена тем, что показатели функционального состояния этих клеток характеризуют активность патологического процесса и отражают его динамику [25; 26; 30].

### ***Иммунный ответ при ЮИА у детей.***

Механизмы активации иммунного ответа при разных субтипах ЮИА также отличаются. сЮИА в настоящее время рассматривают в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В развитии сЮИА ведущую роль играет активация врожденного иммунитета;

эффекторные клетки — макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела — не выявляются.

Первичный антиген не известен. Чужеродный антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В лимфоцитами и др.), которые, в свою очередь, презентуют его (или информацию о нем) Т лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с CD4+ лимфоцитами стимулирует синтез ими соответствующих цитокинов. Интер лейкин (ИЛ) 2, вырабатываемый при активации Th1, взаимодействует со специфическими ИЛ 2 рецепторами, что вызывает клональную экспансию Т лимфоцитов и стимулирует рост В лимфоцитов. Последнее приводит к массивному синтезу IgG плазматическими клетками, повышает активность естественных киллеров (NK) и активирует макрофаги. ИЛ 4, синтезирующийся Th2 клетками, вызывает активацию гуморального звена иммунитета (проявляется возрастающим синтезом антител), стимуляцию эозинофилов и тучных клеток, а также развитие аллергических реакций. Патологический процесс при ЮА начинается в синовиальной оболочке сустава с нарушения микроциркуляции и поражения клеток, выстилающих синовиальную мембрану. В ответ на это в организме больного образуются измененные IgG, которые воспринимаются собственной иммунной системой как аутоантигены. Иммунокомпетентные клетки, в том числе плазматические клетки синовиальной оболочки сустава, в ответ вырабатывают антитела — анти IgG. Эти антитела, названные ревматоидным фактором (РФ), в присутствии комплемента взаимодействуют с аутоантигеном, и происходит формирование иммунных комплексов. [6,14,37]

Циркулирующие иммунные комплексы оказывают повреждающее воздействие, как на эндотелий сосудов, так и на окружающие ткани. В первую очередь страдает синовиальная оболочка сустава, в результате чего развивается артрит. В синовиальной жидкости и тканях сустава при этом образуется избыточное количество провоспалительных цитокинов.

Активация синтеза таких цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ФНО) лежит в основе системных проявлений ревматоидного артрита. ИЛ 6 регулирует трансформацию В лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора, вызывает гипергаммаглобулинемию, способствует гиперпродукции белков острой фазы воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена.[4-8,25,32,45,84]

Велика вероятность того, что фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии РА) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур. Кроме того, ИЛ 17 стимулирует выработку RANKL (лиганд семейства ФНО), который способен активировать остеокласты и усиливать костную резорбцию. Таким образом, ИЛ 17 в целом вносит деструктивный вклад в развитие остеопороза при РА. Нарушение процессов остеогенеза различного происхождения сочетается с выраженными изменениями продукции таких цитокинов, как ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ФНО. Усиление новообразования сосудов (ангиогенез), возникающее вследствие действия на ткани цитокинов, также увеличивает деструкцию хряща.[4-8]

Таким образом, паннус, или «плащ», закрывающий поверхность суставного хряща, препятствует нормальным процессам обмена и усиливает деструкцию костнохрящевых образований.

**Патоморфология** ЮИА характеризуется хроническим негнойным воспалением синовиальных оболочек. При микроскопии в пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсины, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ревматоидном артрите распространяется по поверхности суставного хряща и

спаивается с ним (образование паннуса). По мере прогрессирования синовита происходят эрозия и постепенное разрушение суставного хряща. Стойкие повреждения суставного хряща при ювенильном ревматоидном артрите возникают позднее, чем при РА взрослых; более того, у многих детей с ЮРА стойкое поражение суставов никогда не формируется, несмотря на длительно протекающий синовит.[12,35,73]

Деструкция суставных структур чаще развивается у детей с положительной по РФ формой ЮИА или с формой, которая начинается с системных проявлений. Раз начавшись, процесс деструкции суставных структур может привести к эрозии костной ткани на субхондральном уровне, сужению «суставного пространства» (за счет потери суставного хряща), разрушению и спаиванию костей, деформациям, подвывихам или анкилозу суставов. Могут возникнуть теносиновит и миозит. В зонах костей, прилегающих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща. Ревматоидные узелки встречаются у детей реже, чем у взрослых, возникают главным образом у больных, имеющих РФ; характеризуются наличием фибриноидного материала, окруженного клетками хронического воспаления.

Со стороны плевры, перикарда и брюшины могут отмечаться явления неспецифического фибринозного серозита; хронический констриктивный перикардит возникает очень редко. Ревматоидная сыпь гистологически представлена умеренно выраженным васкулитом с немногочисленными воспалительными клетками, окружающими мелкие сосуды в субэпителиальных тканях. [4-8,12,25,34,48]

Развитие и прогрессирование ЮИА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные стимулы. Этот дисбаланс ведет к быстрой трансформации защитной острой

воспалительной реакции в хронический неконтролируемый прогрессирующий воспалительный процесс, затрагивающий все органы и системы организма ребенка, и в первую очередь — суставы.

### ***CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)-***

Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью родительской версии специального опросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire).

Этот опросник (30 вопросов) состоит из 2 разделов: оценка функционально-го статуса и уровня дискомфорта (боли) у больного. Функциональная активность больных оценивается по 8 следующим шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность».

Оценку проводят по 3 направлениям:

трудности при выполнении ежедневных действий, необходимость использования дополнительных приспособлений и/или помощи других лиц. На каждый вопрос существует 4 варианта ответов (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнить). При невозможности дать ответ на поставленный вопрос существует вариант ответа «нельзя оценить». Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — «0», максимальное — «3». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность пациента.

Эффективность терапии ЮА оценивается по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди).

Для оценки эффекта по АКР используются следующие показатели:

- число суставов с признаками активного воспаления;
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка;
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);

- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника SNAQ. Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя.[17,48,52]

### **Выводы к главе 1.**

ЮА относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов.

Ювенильный артрит (ЮА) является одним из достаточно распространенных воспалительных заболеваний соединительной ткани с поражением суставов, преимущественно по типу прогрессирующего симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮРА в разных странах равна 0,05–0,6 % [4,6,23].

ЮРА также представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку у 50 % детей в течение первых 10 лет болезни наступает тяжелая, обычно пожизненная инвалидность. ЮРА приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, к физической, психической, социальной дезадаптации детей. Поскольку исход заболевания во многом зависит от своевременной постановки диагноза и начала патогенетической терапии, вопросы дифференциальной диагностики заболевания на ранних стадиях приобретают особую актуальность

Однако в последние годы взгляд на ЮА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮА, что

позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов, так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮА. Уникальный механизм действия и максимально избирательное действие на иммунную систему, высокая частота достижения ремиссии болезни, развитие быстрого ответа на терапию свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования эффективности и безопасности биологических агентов у больных различными вариантами ювенильного артрита.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной и биологической терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента — позволяют изменить неблагоприятный прогноз этого заболевания.

## ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1.Материал исследования.

Работа проведена на базе кафедры Госпитальной педиатрии N2, в кардиоревматологическом отделении клиники ТашПМИ, за период с 2013 по 2016 гг. В исследование были включены 42 больных детей с установленным диагнозом ЮИА.

При выставлении диагноза и определении нозологической принадлежности заболевания у пациентов детского и подросткового возраста применялись терминологические обозначения ЮА, ЮРА, ЮХА. У больных с длительностью артрита не более 3х месяцев и как обще групповое обозначение использовался термин ЮИА.

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов

*Диагноз ЮИА*, предусматривал наличие артрита неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов (по классификации International League of Associations for Rheumatology, ILAR), в сочетании как минимум с 2 из 5 следующих признаков:

1. симметричный полиартрит с поражением верхних и нижних конечностей;
2. вовлечение мелких суставов кистей с типичными деформациями («ревматоидная кисть»);
3. деструктивный артрит;
4. наличие ревматоидных узелков;
5. позитивность по РФ (в титре 1:40 и выше).

Анализ амбулаторных карт наглядно иллюстрирует проблему трудностей в диагностике ЮИА, особенно на ранних этапах развития заболевания, поскольку официально диагноз ЮИА независимо от варианта его течения

был верифицирован в среднем через 1 год с момента появления первых клинических симптомов заболевания.

В различные по продолжительности периоды времени, более чем у половины наблюдаемых нами детей, у 21 (55,2%), ЮА предшествовали другие диагнозы, такие как: реактивный артрит у 11 (28%) детей, артропатии у 3 (7,8%), острый гематогенный остеомиелит у 1 (2,6%), лихорадка неясного генеза у 1 (2,6%), ушиб у 2 (5,2%), инфекционный артрит у 1 (2,6%), болезнь Рейтера у 2 (5,2%).

**Таблица 2.1.**

**Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=42)**

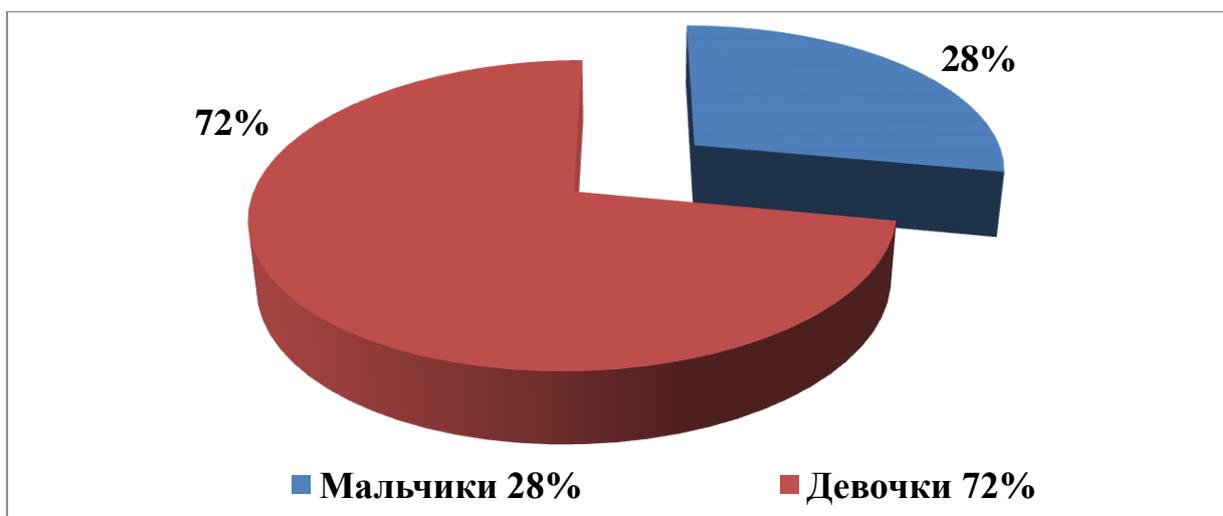
Характеристика	Общее число больных n=42
Соотношение мальчики/девочки	12:30 (28%-72%)
Средний возраст больных	10,9 ± 3,4 лет
Средний возраст начала заболевания	3,9 ± 4,4 лет
Средняя продолжительность заболевания	4,0 ± 3,2 лет

Таким образом, в нашем исследовании из 42 детей с диагнозом ЮА 72% составили девочки, соответственно в 2,5 раза меньше было мальчиков, что соответствует и литературным данным. Средний возраст больных составил  $10,9 \pm 4,7$  лет.

По данным литературы Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще болеют девочки. (Е.И. Алексеева. 2015.), что и определилось при нашем исследовании.

**Диаграмма 2.1.**

**Распределение исследованных больных по полу.**



С целью решения поставленных перед нами задач исследования больные дети были распределены в группы исследования. В соответствии с критериями классификации ЮА (ILAR, 2001) были выделены 3 группы больных в зависимости от варианта дебюта заболевания:

1 группа исследования -системный,

2 группа исследования –олигоартикулярный,

3 группа исследования – полиартикулярный.

Контрольную группу для проведения сравнительного анализа клинико-anamнестических данных составили 10 практически здоровых детей.

**Таблица 2.2.**

**Характеристика групп исследования.**

Группа	Форма заболевания	n/%	пол м/д	Возраст лет
1	Системный	8/19	4/4	3,9 ± 2,1 лет
2	Олигоартикулярный (с поражением 1-4 суставов)	14/33	3/11	13,3 ± 4,5 лет
3	Полиартикулярный (с	20/48%	5/15	14,2 ± 3,7 лет

	поражением 4 и более суставов)			
Всего		42/ 100	12/30	10,9 ± 3,4 лет

Таким образом, ЮА с системным началом (составил 19% случаев)

Развивается в более раннем возрасте,  $3,9 \pm 3,1$  лет.

Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой 1:1.

ЮА с олигоартикулярной формой заболевания (составил 33% случаев).

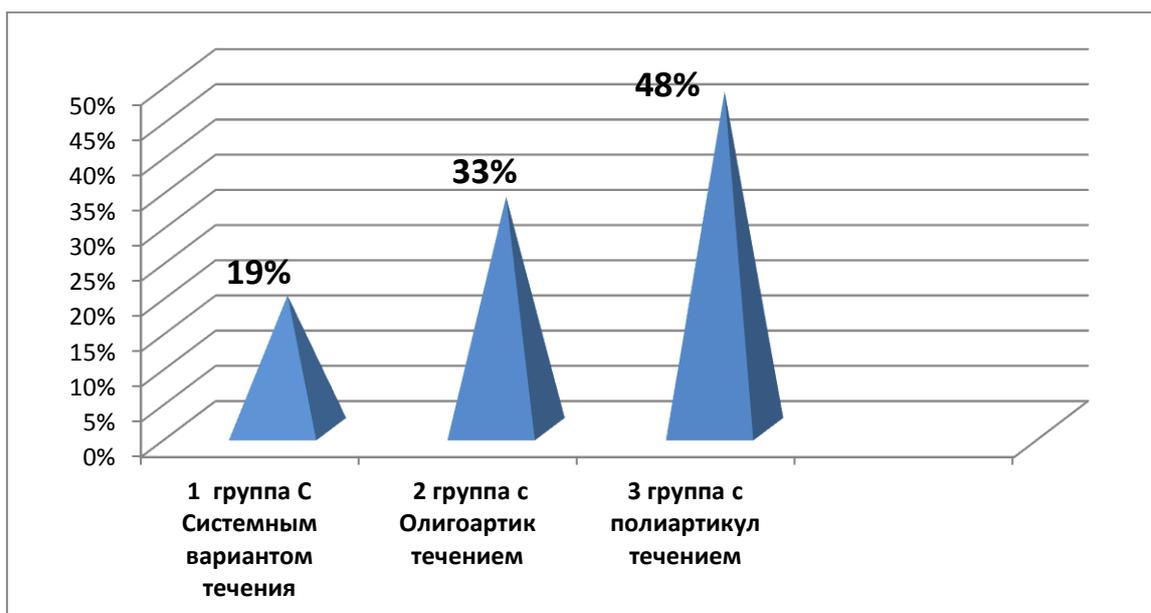
Развивался в возрасте  $13,3 \pm 4,5$  лет. Соотношение заболеваемости среди мальчиков и девочек составит 1:3,6.

ЮА с полиартикулярной формой заболевания, в нашем исследовании определилась в 48% случаев. Заболевание развивалось, чаще в подростковом в возрасте  $14,2 \pm 3,7$  лет.

Соотношение заболеваемости мальчиков и девочек составило 1:2,5.

**Диаграмма 2.2.**

**Распределение больных в группы исследования.**



## 2.2. Методы исследования.

Всем пациентам было проведено общепринятое в ревматологии клиничко-лабораторное, инструментальное обследование, произведена оценка активности заболевания, наличие ремиссии, состояния здоровья с учетом клинического, функционального статусов.

За детьми с ЮА наблюдение осуществлялось каждые 3 месяца амбулаторно или путем повторных госпитализаций с выполнением обследований при включении, через 6 – 12 – 24 месяца.

*При клиническом обследовании детей с ЮИА* учитывали медицинский и семейный анамнез, преморбидный фон, оценку варианта дебюта ЮРА. Проводили осмотр, пальпацию всех групп суставов. Оценивали цвет кожи над суставом, местную температуру, функцию, наличие отёка и боли. Проверяли объём пассивных и активных движений в суставах. Суставные изменения регистрировали в начале заболевания, затем через каждые 6 месяцев на протяжении от трех до 5 лет в катамнезе. Использовали следующие качественные и количественные показатели суставного синдрома:

I. Болезненность при пальпации, возникшая в ответ на стандартное по силе (побеление фаланги 1 пальца руки исследователя) надавливания на каждый из 26 суставов в области его суставной щели. Оценку боли проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В труднодоступных для пальпации суставах (тазобедренных, шейного отдела позвоночника, таранно-пяточных и предплюсневых) болезненность оценивали посредством активных и пассивных движений (Мазуров В.И. и др. 1999; Кац Я.А. и др. 2000). Количественная оценка боли определялась числом суставов, в которых выявлялось болезненность при пальпации (суставной счёт).

Каждая из трёх множественных групп суставов (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые и плюсневые) рассматривались для данной конечности как единый сустав.

2. Оценку припухлости проводили визуально и измерением окружности в 28 суставах, а так же анализом причин деформации суставов по Е.Ю.Просвинову,2003. При необходимости определяли индекс припухлости (ИП).
3. Местную температуру оценивали над всеми поражёнными суставами и принимали за положительную оценку повышение местной температуры хотя бы над одним с уставом.
4. Ограничение функции (подвижности) суставов оценивали по амплитуде движений в градусах, характеризующей объём движений.
5. Продолжение утренней скованности выражали в часах или минутах.
6. Степень активности процесса оценивали по 0, I, II, III (Майданнику В.Г., 1999). Функциональную недостаточность суставов (ФНС) оценивали в виде 3-х степеней: I, II и III.

#### ***Лабораторные исследования.***

Биохимические исследования крови: общий белок и его фракции; билирубин общий, прямой, непрямой; холестерин, ЛДП, ГГТ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, кальций, железо, креатинин, СРБ, РФ.

#### ***Иммунологический метод.***

При возможности — иммунологический анализ крови (концентрация СРБ, IgA, IgM, IgG, комплимент, ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к ДНК, анти-О-стрептолизин, антистрептогиалуронидазы, антицитоплазматические антитела, антитела к кардиолипинам).

Во всех случаях артрита, продолжающегося более двух недель, необходимо определять антинуклеарные АТ.

1.1. Выявление антигена хламидий в эпителиальных клетках, полученных в результате соскобов из уретры и конъюнктивы, а также в синовиальной жидкости (прямой иммунофлюоресцентный анализ и др.).

1.2. Выявление антител к антигенам хламидий в сыворотке крови и в синовиальной жидкости (реакция связывания комплемента, прямая и непрямая иммунофлюоресценция):

острая фаза хламидиоза или обострение хронического процесса — наличие иммуноглобулин (Ig) M в течение первых 5 дней, IgA — в течение 10 дней, IgG — через 2–3 нед;

реинфекция или реактивация первичной хламидийной инфекции — повышение уровня IgG, определяются IgA, могут быть единичные IgM;

хроническое течение хламидиоза — наличие постоянных титров IgG и IgA;

бессимптомное течение хламидиоза, персистенция возбудителя — низкие титры IgA;

перенесенная хламидийная инфекция — низкий титр IgG.

1.3. Выявление антител к бактериям кишечной группы в сыворотке крови (при помощи реакции прямой гемагглютинации и реакции связывания комплемента).

### ***Инструментальное обследование***

Рентгенологическое исследование пораженных суставов. Выявляет остеопороз, деструктивные изменения костных структур, изменение суставной щели, целостность суставных поверхностей костей, составляющих сустав, наличие эрозий, узурации суставных поверхностей, кисты, очаги некроза костной ткани, подвывихи, переломы, остеофиты, кальцинаты и др.

Необходимо одновременное исследование симметричных суставов.

При подозрении на спондилоартрит показано исследование крестцово-подвздошных сочленений, даже при отсутствии клинических проявлений их поражения.

Ультразвуковое исследование суставов. Позволяет определить количество синовиальной жидкости, выявить патологию мягких тканей, сухожилий (разрывы, тендовагинит), глубокорасположенных сумок (бурсит), хряща.

Рентгеновская компьютерная томография. Позволяет оценить состояние костных структур. Помогает в дифференциальной диагностике туберкулеза костей, остеомиелита, опухолей костей.

Магнитно-резонансная томография. Выявляет изменения мягких тканей (хрящ, мениск, связки, сухожилия, синовиальная оболочка, синовиальные сумки). Проведение МРТ суставов показано при подозрении на патологию мягких тканей, при травматических повреждениях хряща, менисков.

Таким образом, диагноз выставляли на основании классификации ЮИА Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001), в соответствии с которой выделяют следующие варианты заболевания:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный;
- ювенильный псориатический артрит; • артрит, ассоциированный с энтезитом;
- недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какой-либо категории или отвечающий критериям более чем двух из представленных категорий).

### ***Рентгенологическая стадия***

(Штейнброккер О., 1988)

I. Эпифизарный остеопороз,

II. Эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии

III. Деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах

IV. Критерии III стадии с фиброзным или костным анкилозом

### **Функциональный класс (ФК)-**

ФК-I класс. Полностью сохранены профессиональная деятельность (учеба в школе) и самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.).

ФК-II класс. Умеренное ограничение профессиональной деятельности, но полное сохранение самообслуживания

ФК-III класс. Лишение способности выполнять профессиональную деятельность и умеренное ограничение самообслуживания.

ФК-IV класс. Утрата возможности самообслуживания и необходимость постороннего ухода.

### **Выводы к главе 2.**

Работа проведена на базе кафедры Госпитальной педиатрии N2, в кардиоревматологическом отделении клиники ТашПМИ, за период с 2013 по 2016 гг. В исследование были включены 42 больных детей с установленным диагнозом ЮА.

В нашем исследовании определилось, что ЮА с системным началом составил 19% случаев, развивается в более раннем возрасте,  $3,9 \pm 3,1$  лет.

Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой 1:1. ЮА с олигоартикулярной формой заболевания составил 33% случаев.

Развивается в возрасте  $13,3 \pm 4,5$  лет. Соотношение заболеваемости среди мальчиков и девочек составит 1:3,6.

ЮА с полиартикулярной формой заболевания, в нашем исследовании определилась в 48% случаев. Заболевание развивалось, чаще в подростковом в возрасте  $14,2 \pm 3,7$  лет. Соотношение заболеваемости мальчиков и девочек составило 1:2,5.

Всем пациентам включённым в исследование было проведено общепринятое в ревматологии клинико-лабораторное, инструментальное обследование, произведена оценка активности заболевания, наличие ремиссии, состояния здоровья с учетом клинического, функционального статусов.

За детьми с ЮА наблюдение осуществлялось каждые 3 месяца амбулаторно или путем повторных госпитализаций с выполнением обследований при включении, через 6 – 12 – 24 месяца.

## **ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

### **3.1. Клинико-функциональные особенности дебюта и течения ЮИА у детей с различной степенью активности заболевания.**

Анализ амбулаторных карт наглядно иллюстрирует проблему трудностей в диагностике ЮИА, особенно на ранних этапах развития заболевания, поскольку официально диагноз ЮИА независимо от варианта его течения был верифицирован в среднем через 1 год с момента появления первых клинических симптомов заболевания.

В различные по продолжительности периоды времени, более чем у половины наблюдаемых нами детей, у 21 (55,2%), ЮИА предшествовали другие диагнозы, такие как: реактивный артрит у 11 (28%) детей, артропатии у 3 (7,8%), острый гематогенный остеомиелит у 1 (2,6%), лихорадка неясного генеза у 1 (2,6%), ушиб у 2 (5,2%), инфекционный артрит у 1 (2,6%), болезнь Рейтера у 2 (5,2%).

Анализируя данные анамнеза болезни, у 16 (42,1%) больных были выявлены возможные триггерные факторы манифестации первых клинических проявлений ЮИА.

Среди них, у 9 (23,6%) детей заболеванию предшествовали острые инфекции различной этиологии (ОРВИ, ангина, бронхит, ветряная оспа), у 6 (15,7%) больных – травматическое повреждение суставов, а у 3 (7,8%) пациентов, по мнению родителей, переохлаждение.

Отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям при СФ установлена у 5 (13,3%) детей, при СВФ у 8 (22,2%) детей. У 7 (19,4%) больных имела место лекарственная или пищевая аллергия. В анамнезе у 5 (13,3%) ребенка отмечались оперативные вмешательства и травмы.

Сопутствующие заболевания были выявлены почти у всех больных ЮРА. Среди внесуставной патологии у больных ЮРА наиболее часто встречалась ортопедическая – у 9 (25%) пациентов, заболевания ЛОР-органов – у 11 (30,5%) детей, заболевания органов пищеварения – у 6 (16,5%) человек, эндокринная патология – у 5 (13,3%) детей, патология сердца и сосудов – у 3 (8,2%) ребенка, патология органа зрения отмечалась у 4 (11,1%) больных.

**Таблица 3.1.**

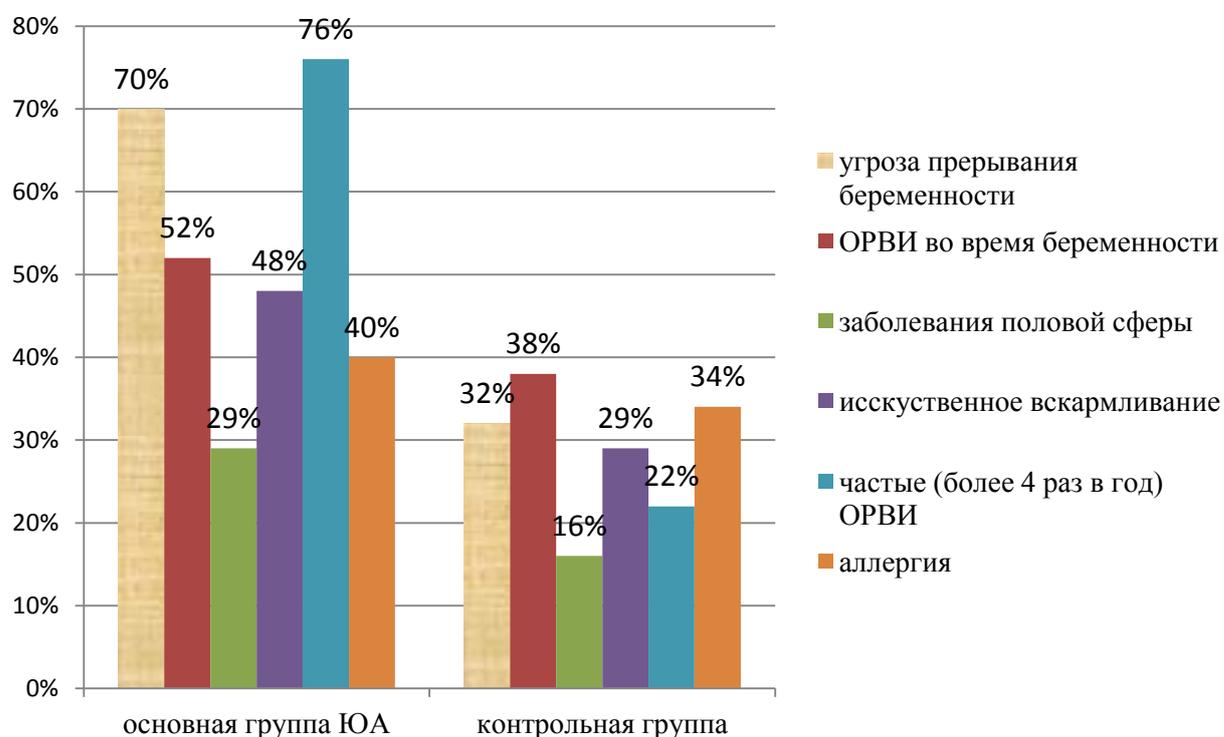
**Частота встречаемости ревматических заболеваний у родственников пробанда в 3 поколениях.**

Заболевания ревматической природы	Системный		Олигоартикулярный		Полиартикулярный		Контроль	
	N=8	%	N=14	%	N=20	%	N=10	%
ЮРА			1	7	3	15	1	10
РеА			2	14	2	10	-	
Ревматизм	1	12	2	14	1	5	-	
Болезнь Бехтерева			1	7	-		-	
Артропатии	1	12			4	20	1	10
Всего	2	24%	6	43%	10	50%	2	20%

Уже давно было обращено внимание на роль генетических факторов при ЮИА, в частности в нашем исследовании при анализе данных семейного анамнеза установлено, что частоты встречаемости ревматических заболеваний и заболеваний иммунопатологической природы определилось, что частота наследования при полиартикулярной форме ЮИА определилась в 50%, при олигоартикулярной в 43%, а при системном варианте ЮА семейная отягощенность соответствовала показателям контрольной группы. Изучение анамнестических данных позволило сделать результаты по преморбидному фону у исследованных детей.

**Диаграмма 3.1.**

**Сравнительные данные преморбидного фона основной и здоровой групп детей.**



Таким образом, вышеперечисленные факторы встречались достоверно чаще ( $p < 0,1$ ) в группе с ЮИА, что дает основание считать их значимыми в преморбидном фоне для развития болезни.

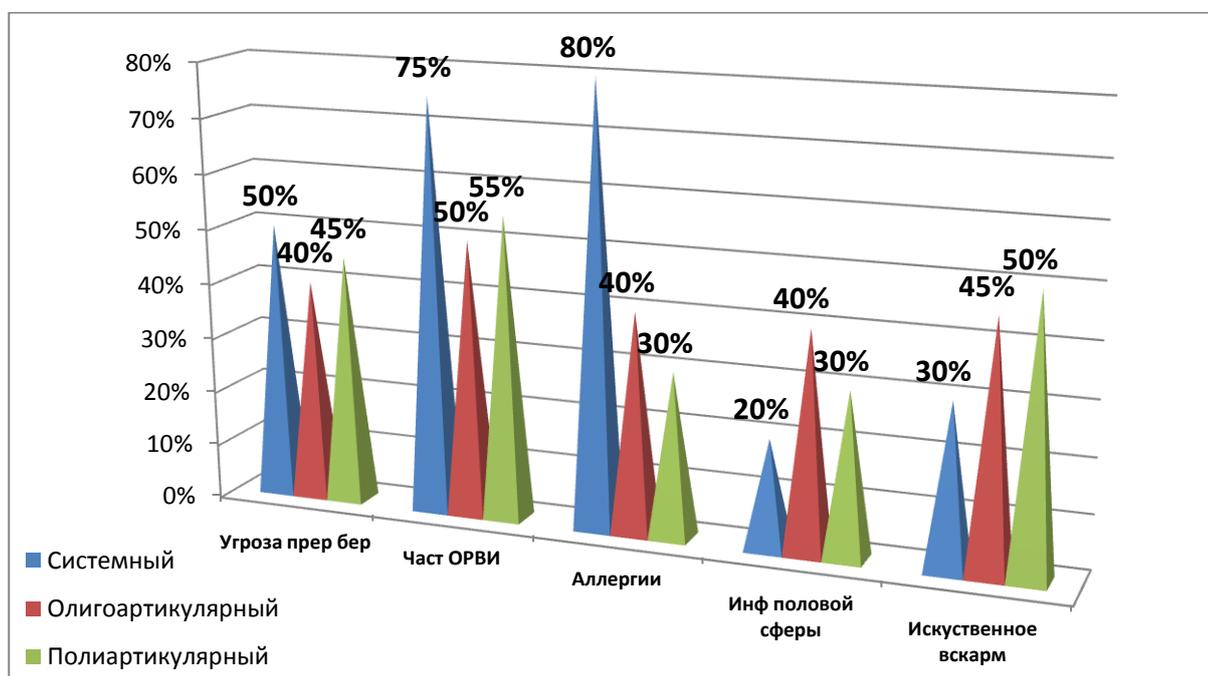
При оценке перинатального анамнеза нами отмечено, что матери детей, страдающих ЮИА, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез в виде медицинских аборт до настоящей беременности, а также страдали до, или во время беременности, различными инфекционными заболеваниями половой сферы (уреаплазмоз, хламидиоз, гарденелез, носительство ЦМВ, ВПГ и др.). У большинства матерей, дети которых страдают ЮИА, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля, настоящая беременность протекала с ОПГ-гестозом, угрозой прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией, а в родах асфиксией плода.

Кроме этого, 31% этих матерей (против 14% в контроле) во время беременности наблюдались с анемией легкой или средней степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Практически 30% детей из группы больных ЮИА не получали грудное молоко вообще, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой здоровых детей. В целом удельный вес детей, получивших естественное вскармливание до 1 года, был также достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группе детей, страдающих ЮИА, чем в группе контроля (46% и 63% соответственно).

Анализ частоты встречаемости патологических факторов в преморбидном фоне в различных вариантах ЮИА определился следующим образом.

### Диаграмма 3.2.

**Анализ частоты встречаемости патологических факторов в преморбидном фоне в различных вариантах ЮИА**



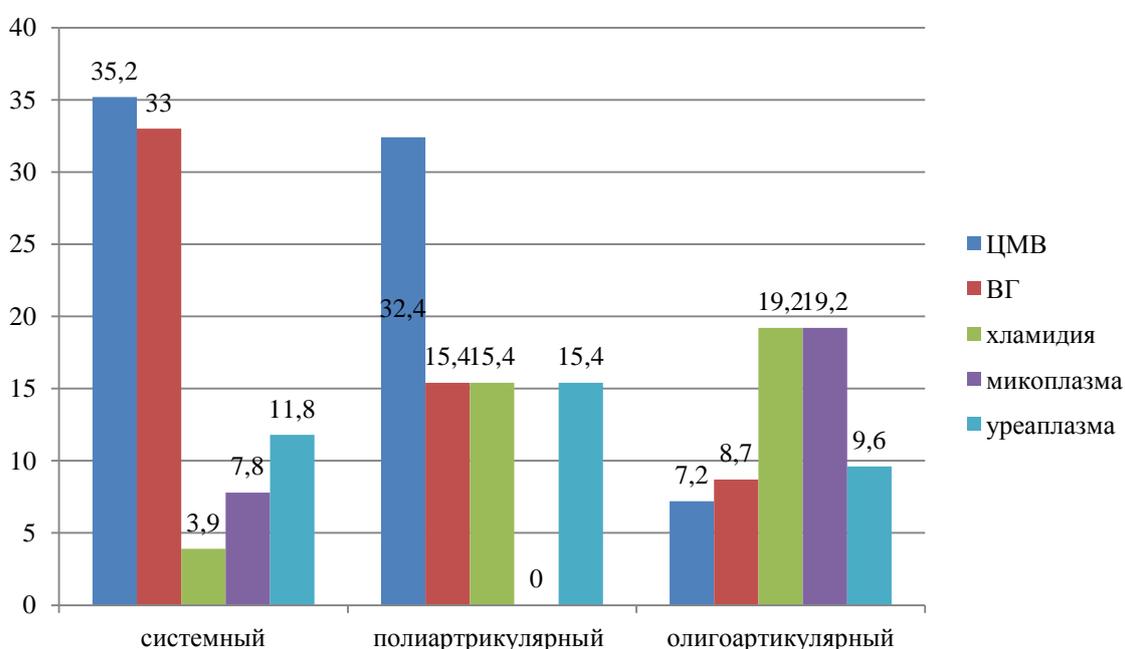
Сравнение частоты факторов по методу Пирсона, выявил достоверную разницу в следующих показателях по вариантам ЮИА: угрозы прерывания беременности, ОРВИ в период беременности, так же частые

ОРВИ и аллергии у детей при системном варианте, инфекции половой сферы у родителей детей с олигоартикулярным вариантом.

Проведенные исследования ИФА и ПЦР к вирусным и бактериальным антигенам показали, что у большинства детей с ЮА выявлялось либо носительство, либо активная инфекция. Среди вирусных инфекций чаще определялось носительство цитомегаловируса (ЦМВ), затем вирусов герпеса.

**Диаграмма 3.3.**

**Частота выявления внутриклеточной инфекции при различных вариантах ЮИА.**



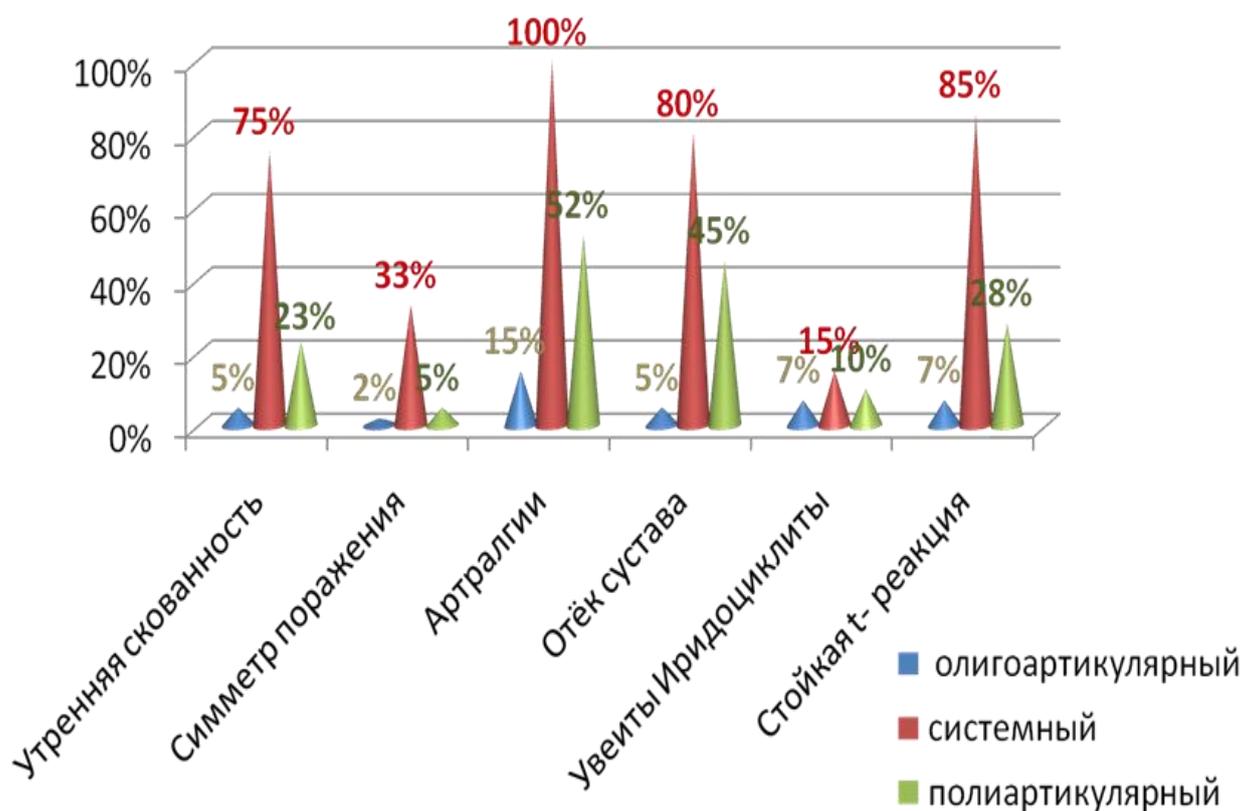
Наибольшая частота ЦМВ инфекции определялась в группе с системным вариантом – у (35.2% в этой группе) больных, при этом, в активной форме она была у (17,6%), в полиартрикулярном она обнаруживалась у - 32,6% этой группы, в активной форме у (6,9%) больных. Аналогичный факт обнаружился и по герпетической инфекции, которая встречалась почти у каждого третьего больного в группах системного варианта – у (33%) и полиартрикулярного варианта – (32%) больных.

Носительство внутриклеточной инфекции: микоплазменной инфекции и хламидий у детей с системным вариантом и полиартрикулярным вариантом

ЮА, напротив, отмечалось соответственно в пять и в два реже, чем у детей с персистирующим олигоартритом - 46,3%.

**Диаграмма 3.4.**

**Анализ клинических данных в группах исследования.**



При клиническом обследовании в группах исследования больных с ЮИА выделены следующие признаки:

Утренняя скованность в группе с системной формой в 75%, а в группе исследования с полиартрикулярной формой в 23% случаях, с олигоартрикулярной формой болезни в 5% случаях, симметричность поражения суставов наоборот в группе с системной формой ЮИА в 54%, также наличие артралгий больше проявлялись в группе исследования с СВФ в 82,3% в сравнении с СФ в 80%.

Однако ревматоидные узелки, поражения глаз в виде увеитов, иридоциклитов, стойкая температурная реакция в дебюте заболевания чаще отмечалась при системной форме ЮИА.

Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсины, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ЮИА распространяется по поверхности суставного хряща и с ним спаивается. Образуется паннус. По мере прогрессирования синовита развивается эрозия, и постепенно разрушается суставной хрящ, а впоследствии и костная ткань.

Проспективное наблюдение за нашими пациентами с ЮИА на ранних сроках показало, что в дебюте болезни небольшое преобладание пациентов с олигоартритом сохранилось, однако с течением времени у 43% больных отмечалось количественное прогрессирование, в группах с СВФ ЮРА полиартикулярный вариант стал доминирующим (78,1%-72,9%).

Определенный интерес представила эволюция моно-олигоартрита на разных этапах.

В динамике системные признаки у пациентов с СВФ болезни практически не рецидивировали, либо появлялись в редуцированном виде, а спустя годы присутствовали лишь у 3%.

Дальнейшая тяжесть состояния у большинства пациентов с системным ЮРА была обусловлена развитием полиартикулярного суставного синдрома, который формировался в течение первых лет болезни, что делает похожим данный вариант ЮРА на полиартикулярный.

Следует отметить, что в последние годы среди системных проявлений болезни отмечена редкая заинтересованность серозных оболочек.

Такой важный диагностический признак как симптом утренней скованности и имеющий существенное значение для взрослых больных РА, у половины детей с ЮИА в дебюте болезни отсутствовал. Если утренний дискомфорт все же был, то длительностью более часа встречался лишь у

небольшого числа (54,3%) больных, а в дальнейшем число пациентов со скованностью в суставах и ее длительность еще уменьшались. У пациентов, длительно болеющих ЮИА, скованность выявлялась у 11,5% во 2 группе и у 14,7% в 3й. Жалобы на наличие скованности предъявляли, в основном, больные с СВФ в 80,5% случаях при полиартикулярном РФ позитивным ЮРА. Можно предположить, что длительная скованность является одним из ранних маркеров развития полиартикулярного ЮИА. Хотя этот факт и не обсуждается в литературе, по нашему мнению, данный симптом имеет важное дифференциально-диагностическое значение для ранней верификации ЮРА. Причем, по-видимому, важен не столько сам факт ее присутствия, сколько ее длительность.

Ревматоидные узелки (РУ) были выявлены у 1 больного с ранним ЮИА через 2 года наблюдения, и у 3 взрослых больных, что подчеркивает крайнюю редкость встречаемости этого симптома при ЮА.

Увеит в группе с СФ ЮИА развился у 18,2%, а при СВФ в 32,5% случаях больных практически одновременно с артритом. Поражение глаз не ассоциировалось с малым числом вовлеченных в процесс суставов, возрастом и полом, как это всегда считалось, и не было характерным для больных с системными проявлениями.

Последнее наблюдение подтверждает данные литературы, свидетельствующие о казуистически редкой заинтересованности органов зрения при системном ЮИА (S.Guillaume, 2000; F.Zulian, 2002; S.L.Bowyer, 2003; P.E.Carvounis, 2006 и др.).

Развитие увеита четко ассоциировалось с наличием антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови. В первые годы наблюдения еще у двух больных присоединился увеит, а у двух уже сформировались осложнения (катаракта). При увеличении длительности заболевания процент больных, перенесших увеит, возрос (36,4% во 2 группе и 25,3% в 3 группе). У всех поражение глаз развилось в пределах детского возраста в среднем через 5,7 лет после артрита. Однако сроки колебались от 1 года до 5 лет. Эти данные

подтверждают факт сохранения риска развития глазной патологии у больных ЮИА, который с возрастом уменьшается.

На это же указывается и в литературе, свидетельствующей о наибольшей частоте присоединения увеита в первые 5 лет после артрита и постепенном снижении риска по мере увеличения длительности болезни (В.М. Ansell, 1976; J.J.Calabro, 1989; В.И. Пуринь, 1999; К.Kotaniemi, 2001).

По данным обзора литературы определилось, что частота увеитов и других поражений глаз при системных и синдромных заболеваниях у детей варьирует от 2 до 27,4% [25].

Среди них «ревматическое» поражение составляет около 56%. Увеиты этой группы чаще, чем увеиты другого происхождения, приводят к осложнениям, в том числе, к слепоте (9,2%) или инвалидности по состоянию органа зрения (27%).



Рисунок 3.4.  
Острый передний увеит, характеризующиеся покраснением глаз, светобоязнью, болью

Интересной и обнадеживающей особенностью ЮИА при олигоартикулярной форме ЮИА являлось отсутствие серьезной заинтересованности внутренних органов, что делает заболевание более благоприятным в прогностическом плане. Касаясь самого опасного, угрожающего жизни осложнения – амилоидоза внутренних органов, который в прежние годы являлся основной причиной смерти больных.

Наиболее выраженной активностью заболевания была у больных системным и полиартикулярным по дебюту и течению ЮИА.

Установлено, что высокая активность и агрессивное течение ЮИА характерно для детей с СВФ течения, с возможностью развития

аллергосептического и классического варианта Стилла, которое в нашем исследовании проявились; наследственной отягощённостью в 22,2%, выраженностью клинических проявлений, утренней скованностью в 100% стойкой температурой в дебюте заболевания в 80%, поражением глаз в виде увеита и иридоциклита в 30% случаях.

Существенным показателем прогрессирования заболевания следует считать степень рентгенологических изменений в суставах. Однако, как известно, в педиатрии в настоящее время не существует стандартизованного метода оценки рентгенологической стадии заболевания, и детские ревматологи пользуются разработанной для взрослых классификацией О. Steinbrocker. Опыт показывает, что деструктивные изменения у детей с ЮИА развиваются на более поздних стадиях болезни. По наблюдениям S.Prahalad, M.H.Passo у многих больных ЮА эрозии в области суставов кистей и стоп не определялись даже при 10-15 летнем течении болезни. В нашем исследовании в группе раннего ЮИА эрозии как основной рентгенологический маркер начинающейся суставной деструкции и прогрессии выявлялись у 18,2% через 2 года наблюдения, они были единичны и определялись преимущественно в суставах запястья и мелких суставах кистей у больных с полиартритом.



Рисунок 3.5.  
Рентгенологические изменения (эрозии, анкилозы, подвывихи) при длительности СВФ ЮРА.

Нами также констатировано, что с нарастанием деструктивных изменений в костях и суставах было связано развитие вторичного остеоартроза (у 68% во 2й группе и у 45,6% в 3й группе при всех вариантах ЮИА), который наряду с активным артритом, а чаще уже без него, являлся причиной выраженного дискомфорта у больного.

Данная проблема представляется крайне важной, так как недостаточно решена у больных с первично воспалительным заболеванием суставов, поскольку не имеется четко отработанной схемы терапевтического или другого воздействия у подобных больных.

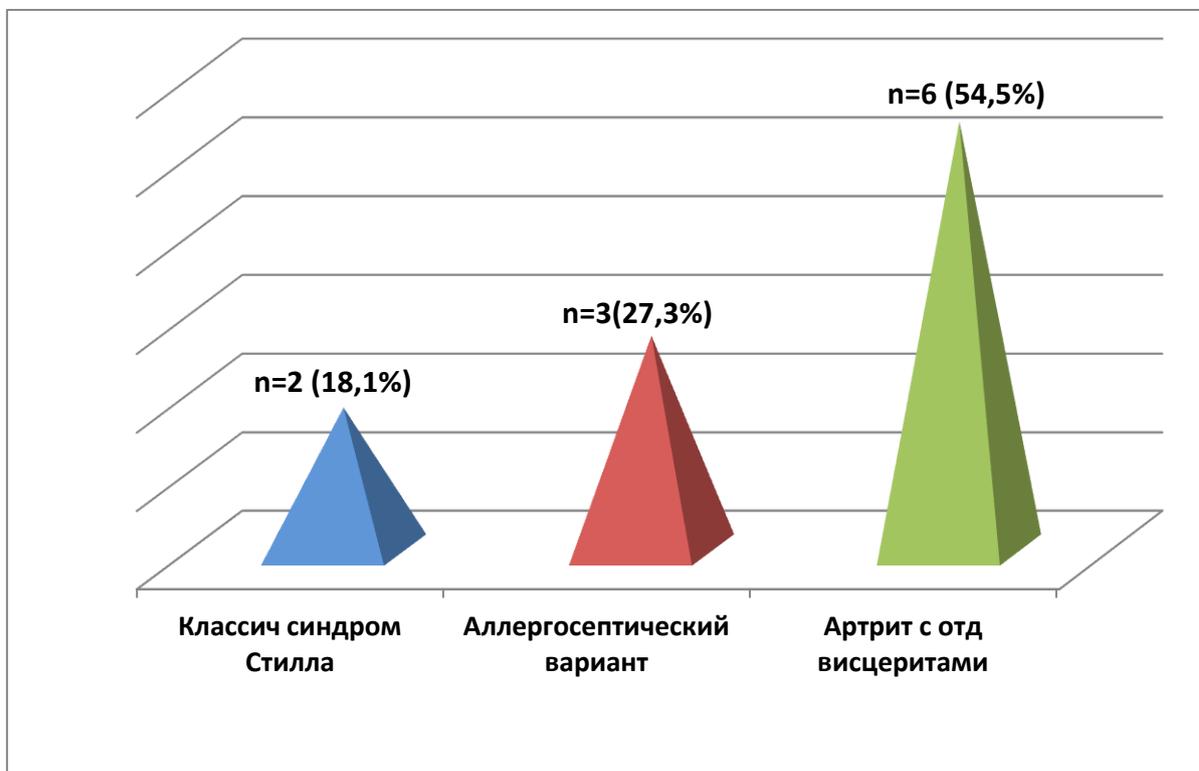
При анализе вариантов течения ЮИА при СВФ, определилось что в 18,1% протекает в виде классического варианта Стилла, в 27,3% случаях как аллергосептический вариант, и в 54,5% случаях как артрит с отдельными висцеритами.

### **3.2. Роль иммунологических факторов в развитии ювенильных идиопатических артритов.**

Механизмы активации иммунного ответа при разных субтипах ЮИА также отличаются. сЮИА в настоящее время рассматривают в большей степени не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В развитии сЮИА ведущую роль играет активация врожденного иммунитета; эффекторные клетки — макрофаги и нейтрофилы, аутоантитела — не выявляются. Такие внесуставные проявления, как лихорадка, сыпь, тромбоцитоз, анемия, остеопороз, а также синтез острофазовых белков (СРБ и амилоида), при системном артрите связывают с гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 6 и 1. При других вариантах ЮИА активируется приобретенный иммунитет; эффекторными клетками являются Т и В лимфоциты.

**Диаграмма 3.6.**

**Диагностическая значимость иммунологических показателей  
клеточного и гуморального звена иммунной системы у детей с ЮИА.**



ЮИА- это хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и частым развитием инвалидности у детей (И.Е. Шахбазян, Е.И. Алексеева, 2005). Одним из вариантов ЮИА без системных проявлений является полиартикулярный ЮИА серонегативного (без ревматоидного фактора) и серопозитивного (с наличием РФ) подтипов.

Наряду с этим можно выделить варианты течения ЮИА связанные с провоцирующими инфекционными агентами.

Проведенное исследование общего анализа крови у 36 больных ЮИА показало, что у большинства детей выявлены отклонения лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса. В ходе

обследования у больных ЮИА, в ОАК был отмечен достоверно более низкий уровень эритроцитов, который составил  $4,01 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$  ( $p < 0,3$ ) по сравнению со здоровыми детьми. При СВФ ЮИА и при 2 степени активности воспалительного процесса выявлено их наименьшее количество  $3,74 \pm 0,18 \times 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ) и  $3,80 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Изменения содержания гемоглобина были незначительные и достоверно не отличались.

Статистически значимо повышалось общее количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов до  $8,76 \pm 2,48 \times 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ) и  $9,27 \pm 2,91\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно при 2 степени активности воспалительной реакции. Отмечался достоверно более высокий уровень сегментоядерных лейкоцитов, по сравнению с КГ, который составил  $74,4 \pm 3,8\%$  (КГ –  $62,2 \pm 2,99\%$ ;  $p < 0,01$ ). При определении содержания лимфоцитов выявлено достоверное снижение данного показателя у больных со 2 степенью активности заболевания – КГ-  $23,4 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,05$ ); и у больных с СВФ –  $16,9 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,01$ ). Выявлено максимальное статистически значимое повышение СОЭ у больных с СВФ ЮИА до  $42,25 \pm 9,1$  мм/час ( $p < 0,05$ ), при СФ ЮИА до  $16,9 \pm 2,5$  мм/час ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 3.3.**

**Показатели периферической крови у детей с ЮИА в дебюте болезни**

Варианты ЮА	Нв	лейкоциты $10^9$				тромб	СОЭ
	г/л	общ.	п/я	с/я	лимф.	$10^9$	мм/час
Системный n-8	96,8 $\pm 15,8^*$	22,25 $\pm 3,8^*$	8,87 $\pm 1,3^*$	74,14 $\pm 3,8^*$	16,9 $\pm 2,5^*$	498,25 $\pm 108^*$	42,25 $\pm 9,3^*$
Олигоартикулярный n-14	107,5 $\pm 17,8$	10,12 $\pm 4,9$	3,62 $\pm 1,1$	62,8 $\pm 8,7$	33,4 $\pm 4,7$	248 $\pm 46,5$	21,75 $\pm 4,1^*$
Полиартикулярный РФ+ (n-7)	109 $\pm 10,4$	9,87 $\pm 3,1$	4,25 $\pm 1,03$	62,2 $\pm 8,5$	33,4 $\pm 4,2$	333 $\pm 28,8^*$	32,75 $\pm 5,7^*$

Полиартикулярный РФ- (n-13)	110,4 ±13,4	10,62±2,2	4,37±0,74	63,7 ±6,8	31,6 ±3,8	232,75 ±56,5	21,25 ±6,8*
Примечание: *- p<0,01 с нормой							

Таким образом, можно сделать заключение, что у детей, страдающих ЮИА, в ОАК имелись изменения показателей (повышение СОЭ, уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов), свидетельствующие о воспалительном процессе. Наиболее выраженные лабораторные изменения наблюдались у больных с СВФ заболевания и при нарастании активности ревматоидного воспаления. Снижение содержания лимфоцитов в крови, по-видимому, связано с накоплением их в синовиальной оболочке.

Важную роль в иммунопатогенезе ЮИА играют В-лимфоциты, ответственные за гуморальные иммунные реакции и продукцию антител [15, 75]. В-клетки могут выступать в качестве антигенпредставляющей клетки (АПК), захватывать антиген и презентировать его Т-лимфоцитам и тем самым способствовать активации CD4 + Т-лимфоцитов по Th-1 типу. В-клетки синтезируют провоспалительные цитокины, а также ревматоидный фактор (РФ), который определяется в сыворотке крови у 60-75% больных ЮРА. Это особый макроглобулин, который является антителом к Fc-фрагменту Ig G изменившего свои свойства под влиянием вируса или другого агента и воспринимается собственной иммунной системой как аутоантиген. В результате антигенной стимуляции, В-клетки трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины (Ig A, M, G), а последние, в свою очередь, соединяясь с антигеном, образуют иммунные комплексы (ИК) - антиген-антитело. Их количество в крови повышается и приводит к активизации системы комплемента. В результате начинается миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов в синовиальную жидкость. Нейтрофилы фагоцитируют ИК с последующим высвобождением

протеолитических лизосомальных ферментов и других медиаторов воспаления (простогландинов, кининов, гистамина, серотонина). Эти вазоактивные вещества вызывают повреждение сосудов микроциркуляторного русла и развитие синовита. Продолжающееся воспаление стимулирует пролиферацию синовиальной оболочки с формированием паннуса, наползающего на суставной хрящ. Часть ИК проникает в сосудистое русло и разносится током крови, вызывая поражение других органов [15, 23].

**Таблица 3.4.**

**Иммунологические показатели в группах исследования в зависимости от клинического течения заболевания.**

Показатель	Системный	Олигоарт икулярны й	Полиартикул ярный	Норма
CD3 Т- лимфоциты (%)	68.97±5.11*	51.27±.11	63.00±2.09*	50.25±4.59
CD19 В- лимфоциты (%)	8.15±0.29*	7.15±0.239	8.74±1.02*	7.04±0.78
CD4 Т-хелперы (%)	35.50±4.28*	29.50±3.28	34.47±1.87*	28.47±2.84
CD8 Т- цитотоксические лимфоциты (%)	24.53±3.25*	18.53±1.25	23.29±1.43*	17.01±1.55
IgA (г/л)	1.62±0.21*	1.44±0.51	1.40±0.07	1.43±0.11
IgM (г/л)	1.42±0.11	1.40±0.6	1.45±0.08	1.35±0.07
IgG (г/л)	9.12±0.39	9.52±0.39	9.29±0.41	9.63±0.42

Среди показателей общего клеточного иммунитета у детей с ЮИА, только показатели CD3 имели достоверные отличия от нормы и в зависимости от

формы заболевания имели тенденцию к увеличению ( $N=50.25\pm 4.59\%$ ; полиартикулярная форма ЮИА  $-63.00\pm 2.09\%$ ; суставная форма ЮИА  $-68.97\pm 5.115\%$ ), при показателях олигоартикулярной формы ЮИА, соответствующей показателям нормы, что подтверждало гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Однако показатели CD3 и CD8 у детей с ЮИА были достоверно выше ( $P<0,05$ ), нормы.

При анализе иммунологических показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы у детей с ЮРА, показатели CD3 – Т лимфоциты имели достоверные отличия от нормы и в зависимости от формы заболевания имели тенденцию к увеличению ( $N=50.25\pm 4.59\%$ ; полиартикулярная форма ЮИА  $-61.00\pm 2.09\%$ ; системной форма ЮИА  $-68.97\pm 5.115\%$ ), что подтверждало гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Показатели CD3- Т лимфоциты, и CD8- цитотоксические лимфоциты у детей с ЮИА были достоверно выше ( $P<0,05$ ), нормы. У детей системной формой ЮИА имеет место значительное нарушение Т-клеточного звена иммунитета за счет преобладания CD4+ Т-лимфоцитов 1 типа клеток, свидетельствующее о системности патологического процесса уже на ранних стадиях заболевания, в отличие от изменений при олигоартикулярной и полиартикулярной формах ЮИА, где изменялись незначительно и кратковременно только показатели, характеризующие неспецифический ответ. Дисбаланс Т-лимфоцитов сопровождался изменениями содержания иммуноглобулинов сыворотки крови. Отмечались наиболее значимые изменения в сторону увеличения IgA; IgM; IgG при суставно-висцеральных формах заболевания.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наряду с РФ и АНФ у детей с ранним ЮИА с равной или большей частотой выявляются также и другие иммунологические маркеры – CD3- Т лимфоциты, и CD8- цитотоксические лимфоциты. Частота повышения и уровни концентраций этих показателей были выше, чем у здоровых детей, но

ниже, чем у взрослых больных РА и сопоставимы что свидетельствует о возможной схожести ЮИА с последним. Несмотря на низкую чувствительность, АЦЦП обладает высокой специфичностью для диагностики ЮИА (самостоятельной нозологической единицы в рамках ЮА), что особенно важно на начальном этапе формирования болезни. Раннее обнаружение CD3- Т лимфоциты, и CD8- цитотоксические лимфоциты изолированно или в комбинации с РФ может указывать на вероятность формирования полиартикулярного суставного синдрома, который чаще всего приводит к развитию значительной функциональной недостаточности суставов, что является поводом для раннего назначения активной, нередко агрессивной терапии с целью предотвращения инвалидизации. Роль CD3- Т лимфоцитов, и CD8- цитотоксических лимфоцитов в ранней диагностике ЮА остается не совсем понятной, что требует продолжения исследований в этом направлении. Однако выявленная значительная корреляция CD3- Т лимфоцитов, и CD8- цитотоксических лимфоциты с клинико-лабораторными параметрами воспалительной активности может служить основой для использования данного показателя при мониторинге активности и оценке эффективности лечения.

Таким образом, массивированные неконтролируемые реакции иммунной системы организма приводят к развитию хронического воспаления, к необратимым изменениям в суставах, внесуставным проявлениям (в том числе к полиорганной недостаточности), к инвалидизации больных.

### **3.3. Клинико лабораторные показатели при ранней диагностике ЮИА у детей.**

Изучение картины ЮА, ассоциированного с внутриклеточной инфекцией выявила особенности клинической картины артрита: длительное течение, олигоартритный вариант поражения суставов, характерный болевой синдром, вовлечение периартикулярной ткани и глаз.

Суставной синдром. При системном варианте с олигоартритом или отсроченным суставным синдромом — олиго-, реже ограниченный полиартрит, как правило, симметричное поражение. Поражаются преимущественно крупные (коленные, тазобедренные, голеностопные) суставы. Преобладают экссудативные изменения, в более поздние сроки развиваются деформации и контрактуры. Практически у всех больных в среднем на 4-м году болезни (а иногда и раньше) развивается коксит с последующим асептическим некрозом головок бедренных костей. В ряде случаев суставной синдром отсроченный и развивается через несколько месяцев, а иногда и лет после дебюта системных проявлений. Ребенка беспокоят артралгии и миалгии, усиливающиеся на высоте лихорадки.

Особенности. Диагноз системного варианта ЮА устанавливается при наличии артрита, сопровождающегося или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум двух недель в сочетании с двумя и более признаками: сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия. Сопровождается изменениями в анализах крови: лейкоцитоз от умеренного до высокого, нейтрофилез, гипохромная анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровней IgA, IgM, IgG, СРБ, ЦИК.

Суставной синдром при симметричном олиго- или полиартрит с поражением крупных и мелких суставов (коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп), включая височно-челюстные сочленения и шейный отдел позвоночника или асимметричный олигоартрит. Структурные изменения в суставах развиваются в течение первых 6 месяцев болезни с формированием анкилозов в мелких костях запястья уже к концу первого года болезни. У части пациентов развивается деструктивный артрит, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

Особенности. Развивается в возрасте от 1 года до 15 лет. Чаще болеют девочки. Начало — подострое, хроническое. Сопровождается изменениями в

анализах крови: умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровней IgA, IgM, IgG, СРБ, ЦИК, у части детей выявляется РФ, АНФ. Имеется риск развития увеита.

Суставной синдром при олигоартикулярной форме заболевания. Развивается через 1,5–2 недели после перенесенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диареи, вызванной иерсиниями, сальмонеллами, шигеллами и др. Характерно асимметричное поражение суставов, чаще нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп; развитие одностороннего сакроилеита, тендовагинита пяточного сухожилия и подошвенного фасциита, периоститов пяточных бугров.

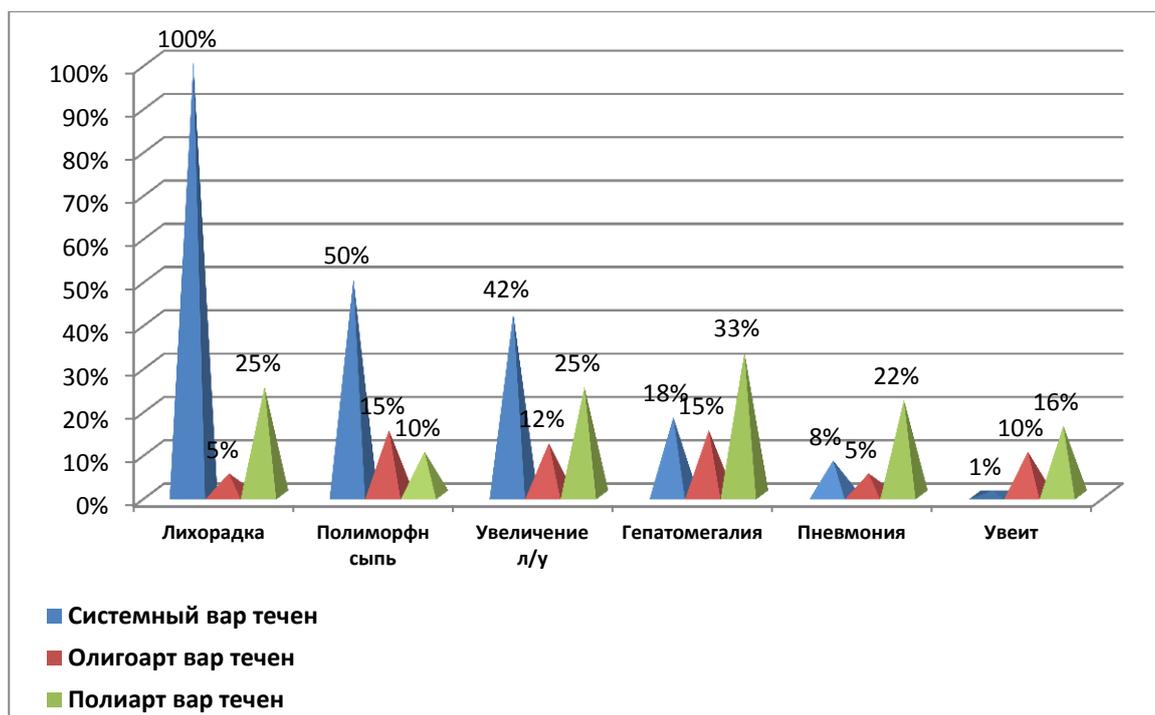
Внесуставные проявления заболевания в дебюте ЮА у наблюдаемой группы пациентов были разнообразны и касались, в основном, системного варианта течения заболевания. Так, при системном варианте дебюта болезни лихорадка присутствовала у всех 38 (100%) больных, анемия – у 19 (50%), полиморфная сыпь – у 21 (55%), увеличение лимфатических узлов – у 16 (42%). Вторичное поражение сердца в виде перикардита и эндокардита отмечено у 8 (21%) детей, интерстициальный нефрит развился также у 9 (23%), гепатомегалия у 7 (18%) и пневмонит у 4 (10,5%) пациентов. У одного больного с системным вариантом заболевания в дебюте имел место геморрагический синдром.

Ревматоидные узелки не обнаруживались ни при одном из клинических вариантов течения заболевания.

Увеит был диагностирован у 3 (7,8%) детей в дебюте ЮА, при этом у 4 пациентов (10,5%) с олигоартритом и лишь у 1 больного (2,6%) с полиартикулярным вариантом заболевания. В течение последующего времени (от 1 года до 3-х лет) еще у 5 больных (4 ребенка с олигоартритом и 1 с полиартритом) также развился увеит. Следует отметить, что при системном варианте ЮИА увеит не встречался вообще.

Диаграмма 3.5.

**Внесуставные проявления ЮИА в группах исследования.**



По нашим данным РФ обнаруживался (14%) пациентов, наибольшее количественное содержание его было в группе полиартикулярного серопозитивного варианта. Проводилась оценка корреляционной зависимости РФ с ФК, с уровнем СОЭ на момент обнаружения, рентгенологической стадией. В системном варианте, РФ четко коррелировал с воспалительной активностью в крови ( $r=0,77$ ), при РФ+ полиартикулярном варианте – с количеством пораженных суставов ( $r=0,68$ ).

Таким образом, у больных ювенильным артритом выявляется высокая степень инфицированности смешанной вирусной инфекцией - у 98%, хламидийной инфекцией - у 74%, НР - у 75%. Антитела к бактериям кишечной группы в диагностическом титре выявляются у 45% детей с ювенильными артритами.

При рентгенологическом обследовании определились стадии по Steinbrocker, в модификации А.А. Баранова, Л.К. Баженовой [2002].

Таблица 3.5.

### Рентгенологические стадии по Steinbrocker ЮИА

Варианты ЮИА	Рентгенологические стадии				
	0	1	2	3	4
Системный (n-8)	4 (50%)	2 (25%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-
Олигоартрикулярный ( n-14)	3 (21%)	9(64%)	2(14%)	-	-
Полиартрикулярный РФ+ (n-7)	-	1 (14%)	2 (28%)	3 (43%)	1 (14%)
Полиартрикулярный РФ- (n-13)	4 (31%)	6 (46%)	2 (15%)	1 (8%)	-

Для общей оценки рентгенологических изменений в группе детей с ЮА приемлемым был метод Ларсена: изучили корреляцию между динамикой РС по наиболее пораженному суставу и активностью болезни оцененной по СОЭ и СРБ в динамике за 1 год у 18 пациентов с ремиссией. Проведено сравнение двух линий регрессии:  $r = 0.750$  ( $p < 0.05$ ), проверка совпадения линий регрессии составила  $F = 7.475$  ( $p = 0.010$ ). Одновременно изучили корреляцию между динамикой РС по Ларсену и активностью болезни оцененной по СОЭ и СРБ, при этом зависимости длительности ремиссии от количественного поражения суставов не установлено. Это подчеркивает необходимость периодической визуализации суставов, при которой могут обнаруживаться новые измененные суставы, несмотря на период ремиссии.

По результатам исследований, есть сведения, что в самом начале заболевания при помощи рентгенографии можно выявить лишь 10-15% эрозий, видимых при МРТ [Bukhari M.A., Wiles N.J., Lunt M. et al., 2003; Goekoop-Ruiterman Y.P., 2005].

Анализ частоты поражения различных групп суставов у детей с ЮА в дебюте заболевания показал, что более чем в половине 22 (57%) случаев наших наблюдений первыми поразились коленные суставы, на 2-м месте

голеностопные 8 (21%), затем лучезапястные и мелкие суставы кистей 4 (по 10,5%). Крайне редко, или редко, в патологический процесс вовлекались локтевые суставы, а также суставы шейного отдела позвоночника.

Из всех обследованных нами больных детей с ЮА, рентгенологические изменения в суставах у 55% пациентов характеризовались умеренно выраженным эпифизарным остеопорозом, что соответствует I рентгенологической стадии, в 34% случаев определена II, а в 9% - III рентгенологическая стадия. Лишь у 1 (2,6%) больного с полиартикулярным поражением суставов при рентгенологическом исследовании отмечалось формирование фиброзного анкилоза, что соответствует IV стадии.

Функциональные изменения суставов, в соответствии с критериями Штейнброккера (Cassidi J.T. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company, 2002. P. 819), в подавляющем числе случаев находились в пределах первых двух степеней. При этом II степень функциональной недостаточности в 90% случаев отмечалась у пациентов с полиартикулярным дебютом ЮА, что несколько чаще, чем при олигоартикулярном (90% против 64%) и достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при системном. Лишь у 2-х больных (9%) с системным, и 2-х (10%) с полиартикулярным вариантом болезни, имело место ограничение функциональной способности суставов, ограничивающее самообслуживание, что соответствует III степени. IV класс функциональных нарушений не выявлен ни у одного больного.

Из 42 больных, у 12 (28,5%) с артритами коленных суставов были затруднения в дифференциальной диагностике между реактивным артритом и дебютом ЮА, которым проведено МРТ.

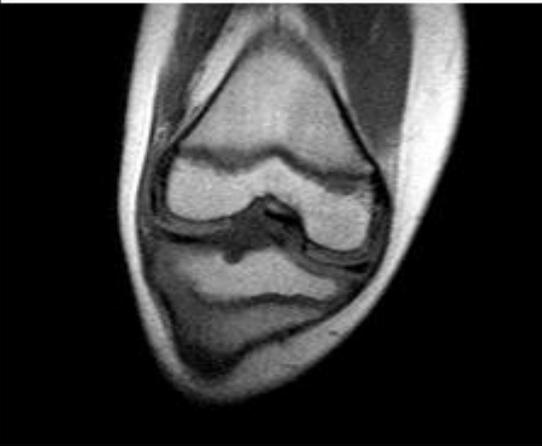
Диагноз ЮА был заподозрен у 8 пациентов, реактивный артрит у 4 пациентов, им проводилось МРТ коленных суставов.

У 6 (50%) исследуемых детей подтверждены морфологические изменения, характерные ревматоидному поражению: утолщение синовиальной оболочки, сужение суставной щели, неровности поверхностей,

накопление жидкости, узуративные деструкции, из них у 4 (33%) при ультразвуковом исследовании суставов не обнаружены данные патологические изменения, и у двух детей узурация субхондральной кости, выявленная МРТ, при рентгенологическом исследовании была сомнительной (рис.3.1).

Рис. 3.1.

### МРТ картина ЮИА.

	<p>Утолщение синовиальной оболочки, сужение суставной щели, неровности поверхностей, накопление жидкости, узуративные деструкции</p>
--	--

	<p>Умеренно выраженный эпифизарный остеопороз.</p>
---	--

Таким образом, проведенные исследования показали, что признаки воспаления на МРТ присутствуют при всех видах артритов. Благодаря высоким контрастным характеристикам можно определить начальные мелкоочаговые или диффузные изменения в суставе.

Нами проанализированы показатели крови в дебюте болезни для выявления особенности течения заболевания и динамики терапии.

Таблица 3.6.

**Показатели крови у детей с ЮА в дебюте болезни**

Варианты ЮА	Нв	лейкоциты 10 <sup>9</sup>				тромб	СОЭ
	г/л	общ.	п/я	с/я	лимф.	10 <sup>9</sup>	мм/час
Системный n-8	96,8 ±15,8 *	22,25 ±3,8*	8,87 ±1,3*	74,14 ±3,8*	16,9 ±2,5*	498,25 ±108*	42,25 ±9,3*
Олигоартикулярный n-14	107,5 ±17,8	10,12 ±4,9	3,62 ±1,1	62,8 ±8,7	33,4 ±4,7	248 ±46,5	21,75 ±4,1*
Полиартикулярный РФ+ (n-7)	109 ±10,4	9,87 ±3,1	4,25 ±1,03	62,2 ±8,5	33,4 ±4,2	333 ±28,8*	32,75 ±5,7*
Полиартикулярный РФ- (n-13)	110,4 ±13,4	10,62 ±2,2	4,37± 0,74	63,7 ±6,8	31,6 ±3,8	232,75 ±56,5	21,25 ±6,8*
Примечание: *- p<0,01 с нормой							

Как демонстрирует таблица 3.6, анемия характерна практически во всех группах, но наиболее выражена она при системном варианте 96,8±15,8 (p<0,01).

Повышенное количество тромбоцитов (498,25±108) и нейтрофильных лейкоцитов (83,1±3,45) в исследуемой группе было достоверно при системном артрите (p<0,01) по сравнению с нормой и другими вариантами. Иммунный статус больных этой группы по сравнению с другими вариантами характеризовался снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, выраженным лейкоцитозом со сдвигом формулы в сторону увеличения незрелых гранулоцитов (8,87±1,3).

В значениях Ig G, M определялось повышение показателей, а уровень повышения был отличительным в зависимости от варианта ЮА (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

**Уровни иммуноглобулинов по вариантам ЮИА**

Варианты ЮА	Иммуноглобулины		
	Ig A	Ig G	Ig M
Системный вариант n-4	1,8±0,13*	21,4±0,81* *	1,9±0,60*
Полиартикулярный РФ, n + 5	1,6±0,05*	21,2±0,62* *	1,1±0,05*
Полиартикулярный РФ-, n 8	1,4±0,50*	17,3±0,90*	1,4±0,08**
Олигоартикулярный вариант n -7	1,4±0,13*	12,3±0,58*	1,4±0,10*
*- p<0,02 от нормы, ** - p<0,05 от других вариантов			

О выраженных изменениях содержания иммуноглобулинов, в частности JgG, при системном варианте, указывается и в литературе [Баранов А.В., Баженова Л.К. 2002; С.О. Салугина 2009;].

Таким образом, при системном варианте ЮА превалирующим является общая иммунная реакция с увеличением неспецифических иммуноглобулинов класса G и высоким содержанием циркулирующих иммунных комплексов, т.е. малоспецифическая гипериммунная реакция с потенциалом на специфическое ревматоидное поражение. В этом отношении немалую роль играют T-регуляторные клетки, снижение функции которых приведут к массивному увеличению аутореактивных клеток, вследствие нарушения механизмов инактивации [Groux H., 2001; Zhang Z.X., Yang L., Young K.J. et al., 2000 и др.].

### Выводы к главе 3.

Уже давно было обращено внимание на роль генетических факторов при ЮА, в частности в нашем исследовании при анализе данных родословных установлено, что в 43% случаев у обследованных нами детей, страдающих ЮА, выявлена семейная отягощенность по развитию заболеваний ревматической природы (РА, ревматическая болезнь сердца, деформирующий остеоартроз, болезнь Бехтерева и др.; p<0,3). Кроме этого у

детей с ЮА достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля, в генеалогическом анамнезе встречались различные заболевания, имеющие отношение к иммунопатологии: онкологические у (23%), эндокринные у (21%), аллергические у (19%) пациентов. Учитывая, что заболевание наблюдалось у мужчин-родственников пробанда по материнской линии и у «больного» отца (деда) все его дочери были здоровы, предполагается, что ЮА у детей наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу наследования, а частота наследования при различных клинических формах заболевания проявилась по разному.

Наибольшая частота ЦМВ инфекции определялась в группе с системным вариантом – у (35,2% в этой группе) больных, при этом, в активной форме она была у (17,6%), в полиартикулярном она обнаруживалась у - 32,6% этой группы, в активной форме у (6,9%) больных. Аналогичный факт обнаружился и по герпетической инфекции, которая встречалась почти у каждого третьего больного в группах системного варианта – у (33%) и полиартикулярного варианта – (32%) больных.

Носительство внутриклеточной инфекции: микоплазменной инфекции и хламидий у детей с системным вариантом и полиартикулярным вариантом ЮА, напротив, отмечалось соответственно в пять и в два реже, чем у детей с персистирующим олигоартритом - 46,3%.

Внесуставные проявления заболевания в дебюте ЮИА у наблюдаемой группы пациентов были разнообразны и касались, в основном, системного варианта течения заболевания. Так, при системном варианте дебюта болезни лихорадка присутствовала у всех 38 (100%) больных, анемия – у 19 (50%), полиморфная сыпь – у 21 (55%), увеличение лимфатических узлов – у 16 (42%). Вторичное поражение сердца в виде перикардита и эндокардита отмечено у 8 (21%) детей, интерстициальный нефрит развился также у 9 (23%), гепатомегалия у 7 (18%) и пневмонит у 4 (10,5%) пациентов. У одного больного с системным вариантом заболевания в дебюте имел место геморрагический синдром.

Ревматоидные узелки не обнаруживались ни при одном из клинических вариантов течения заболевания.

Увеит был диагностирован у 3 (7,8%) детей в дебюте ЮА, при этом у 4 пациентов (10,5%) с олигоартритом и лишь у 1 больного (2,6%) с полиартикулярным вариантом заболевания. В течение последующего времени (от 1 года до 3-х лет) еще у 5 больных (4 ребенка с олигоартритом и 1 с полиартритом) также развился увеит. Следует отметить, что при системном варианте ЮА увеит не встречался вообще.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа проведена на базе кафедры Госпитальной педиатрии N2, в кардиоревматологическом отделении клиники ТашПМИ, за период с 2016 по 2018 гг. В исследование были включены 42 больных детей с установленным диагнозом ЮИА.

В нашем исследовании определилось, что ЮИА с системным началом составил 19% случаев, развивается в более раннем возрасте,  $3,9 \pm 3,1$  лет.

Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой 1:1.

ЮИА с олигоартикулярной формой заболевания составил 33% случаев, развивается в возрасте  $13,3 \pm 4,5$  лет. Соотношение заболеваемости среди мальчиков и девочек составит 1:3,6.

ЮИА с полиартикулярной формой заболевания, в нашем исследовании определилась в 48% случаев. Заболевание развивалось, чаще в подростковом в возрасте  $14,2 \pm 3,7$  лет. Соотношение заболеваемости мальчиков и девочек составило 1:2,5.

Всем пациентам включённым в исследование было проведено общепринятое в ревматологии клинико-лабораторное, инструментальное обследование, произведена оценка активности заболевания, наличие ремиссии, состояния здоровья с учетом клинического, функционального статусов.

За детьми с ЮИА наблюдение осуществлялось каждые 3 месяца амбулаторно или путем повторных госпитализаций с выполнением обследований при включении, через 6 – 12 – 24 месяца.

При проведении анализа частоты встречаемости ревматических заболеваний и заболеваний иммунопатологической природы показал, что частота наследования при полиартикулярной форме ЮИА определилась в 50%, при олигоартикулярной в 43%, а при системном варианте ЮИА семейная отягощенность соответствовала показателям контрольной группы. Генетическую детерминированность определяли по антигену HLA-B27.

Данное исследование было проведено у 24 исследуемых, и были получены нижеследующие результаты.

Анализ преморбидного фона показал, что у большинства матерей наблюдаемых детей 26 (70%) беременность протекала с угрозой прерывания в первом триместре; 1 (2,3%) перенесла коревую краснуху; 28 – ОРВИ (66%); каждая шестая женщина болела хроническим пиелонефритом (16%); 5 (11%) – страдали различными заболеваниями половой сферы (трихомониаз, гарденелез, хламидиоз и др.), при этом наиболее часто они встречались у матерей детей с олигоартикулярным вариантом ЮИА – 4 (16%). Половина детей 20 (48%) с ЮА получали искусственное вскармливание. Среди детских инфекций наиболее часто встречалась ветряная оспа – (28%). Часто болеющими ОРВИ были дети с системным и олигоартикулярным вариантом (86% и 74% соответственно).

Аллергические реакции были достаточно частыми спутниками ЮИА с системным вариантом – более чем у половины (63%) детей выявлялись те или иные гиперреактивные состояния. Дополнительно мы изучили вероятность анамнестических событий во взаимосвязи между собой и определили корреляцию. На основании проведения опроса здоровой группы, составившего 10 анкет, мы выбрали данные анамнеза, отличавшиеся с группой детей с ЮИА: ниже, представлена частота обнаружения неблагоприятных факторов.

Из 42 больных, у 12 (28,5%) с артритами коленных суставов были затруднения в дифференциальной диагностике между реактивным артритом и дебютом ЮА, которым проведено МРТ.

Диагноз ЮИА был заподозрен у 8 пациентов, реактивный артрит у 4 пациентов, им проводилось МРТ коленных суставов. У 6 (50%) исследуемых детей подтверждены морфологические изменения, характерные ревматоидному поражению: утолщение синовиальной оболочки, сужение суставной щели, неровности поверхностей, накопление жидкости, узуративные деструкции.

Таким образом, проведенные исследования показали, что признаки воспаления на МРТ присутствуют при всех видах артритов. Благодаря высоким контрастным характеристикам можно определить начальные мелкоочаговые или диффузные изменения в суставе.

Установлено, что высокая активность и агрессивное течение ЮРА характерно для детей с СВФ течения, с возможностью развития аллергосептического и классического варианта Стилла, которое в нашем исследовании проявились; наследственной отягощённостью в 22,2%, выраженностью клинических проявлений, утренней скованностью в 80,5% стойкой температурой в дебюте заболевания в 75,6%, поражением глаз в виде увита и иридоциклита в 32,4% случаях.

У детей, страдающих ЮРА, в ОАК имелись изменения показателей (повышение СОЭ, уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов), свидетельствующие о воспалительном процессе. Наиболее выраженные лабораторные изменения наблюдались у больных с СВФ заболевания и при нарастании активности ревматоидного воспаления. Снижение содержания лимфоцитов в крови, по-видимому, связано с накоплением их в синовиальной оболочке.

Среди показателей общего клеточного иммунитета у детей с ЮРА, только показатели CD3 имели достоверные отличия от нормы и в зависимости от формы заболевания имели тенденцию к увеличению (N–50.25±4.59%; СФ ЮРА –63.00±2.09%; СВФ ЮРА – 68.97±5.115%), что подтверждало гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Однако показатели CD3 и CD8 у детей с ЮРА были достоверно выше ( $P<0,05$ ), нормы.

При анализе иммунологических показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы у детей с ЮРА, показатели CD3 – Т лимфоциты имели достоверные отличия от нормы и в зависимости от формы заболевания имели тенденцию к увеличению (N–50.25±4.59%; СФ ЮРА – 61.00±2.09%; СВФ ЮРА – 68.97±5.115%), что подтверждало

гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Показатели CD3- Т лимфоциты, и CD8- цитотоксические лимфоциты у детей с ЮРА были достоверно выше ( $P < 0,05$ ), нормы.

Таким образом, выявленные иммунологические изменения свидетельствовали об активации гуморального звена иммунной системы, что проявлялось повышением уровней Ig M и Ig G. Наиболее выраженные изменения соответствовали более высокой степени активности заболевания и более тяжелому, системному варианту её течения. И даже в период клинической ремиссии иммунологические показатели у больных ЮРА отличались от аналогичных показателей здоровых детей, что свидетельствовало о нестойкой лабораторной ремиссии и несоответствие клинической картине.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что длительная антигенная стимуляция, генерализация патологического процесса и повышенная активность воспалительной реакции, истощая функциональные возможности иммунной системы, способствовали нарушению регулирующего влияния клеточного звена и активации гуморального иммунитета у детей, страдающих ЮРА, что согласуется с данными литературы [22].

У 3 детей (8,8%) детей с СФ ЮРА, и у 6 детей (16,6%) с СВФ. ЮРА – РФ-позитивный. Такая закономерность сохранялась во всех возрастных группах детей. При РФ- позитивных случаях ЮРА чаще отмечалось быстро прогрессирующее течение болезни, тогда как при РФ –негативном и системном течениях ЮРА отмечалось медленно прогрессирующее течение болезни.

Таким образом, полученные исходные данные выявили изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов, выражающиеся в увеличении относительного содержания общего количества Т-лимфоцитов преимущественно за счет хелперно–индукторной субпопуляции и уменьшении количества киллерно–супрессорных лимфоцитов, повышении

уровня NK– клеток и В–лимфоцитов. При нарастании активности воспалительного процесса, наряду с относительным повышением хелперной активности, наблюдалась тенденция к уменьшению количества естественных киллеров, относительному повышению ИРИ и незначительному увеличению содержания В–лимфоцитов, что свидетельствовало об активации как Т–, так и В– клеточного звеньев иммунитета. При системном варианте ЮРА изменения в иммунограмме были более выраженными, что свидетельствовало о генерализации ревматоидного процесса. При увеличении длительности заболевания отмечалось уменьшение количества лимфоцитов, возможно, в результате истощения функциональных возможностей иммунной системы.

Выявленные иммунологические изменения свидетельствовали об активации гуморального звена иммунной системы, что проявлялось повышением уровней Ig M и Ig G. Наиболее выраженные изменения соответствовали более высокой степени активности заболевания и более тяжелому, системному варианту её течения. И даже в период клинической ремиссии иммунологические показатели у больных ЮРА отличались от аналогичных показателей здоровых детей, что свидетельствовало о нестойкой лабораторной ремиссии и несоответствии лабораторных данных клинической картине.

Нами проанализированы показатели крови в дебюте болезни для выявления особенности течения заболевания и динамики терапии. Повышенное количество тромбоцитов ( $498,25 \pm 108$ ) и нейтрофильных лейкоцитов ( $83,1 \pm 3,45$ ) в исследуемой группе было достоверно при системном артрите ( $p < 0,01$ ) по сравнению с нормой и другими вариантами. Иммунный статус больных этой группы по сравнению с другими вариантами характеризовался снижением относительного и абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, выраженным лейкоцитозом со сдвигом формулы в сторону увеличения незрелых гранулоцитов ( $8,87 \pm 1,3$ ).

В значениях Ig G, M определялось повышение показателей, а уровень повышения был отличительным в зависимости от варианта ЮА.

Таким образом, при системном варианте ЮА превалирующим является общая иммунная реакция с увеличением неспецифических иммуноглобулинов класса G и высоким содержанием циркулирующих иммунных комплексов, т.е. малоспецифическая гипериммунная реакция с потенциалом на специфическое ревматоидное поражение.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что высокая активность и агрессивное течение ЮИА характерно для детей с системным ЮИА (сЮИА) течения, с возможностью развития аллергосептического варианта, которое в нашем исследовании проявилось; наследственной отягощённостью в 22,2%, выраженностью клинических проявлений, утренней скованностью в 80,5% стойкой температурой в дебюте заболевания в 75,6%, поражением глаз в виде увита и иридоциклита в 32,4% случаях.

2. При анализе иммунологических показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы у детей с ЮРА, показатели CD3 – Т лимфоциты имели достоверные отличия от нормы и в зависимости от формы заболевания имели тенденцию к увеличению (N–50.25±4.59%; сЮИА – 61.00±2.09%; полиартикулярной формой ЮИА – 68.97±5.115%), что подтверждало гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Отмечались наиболее значимые изменения в сторону увеличения СРБ и IgM; IgG при сЮИА.

## НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

У детей с системной формой ЮИА имеет место значительное нарушение Т-клеточного звена иммунитета за счет преобладания CD4+ Т-лимфоцитов 1 типа клеток, свидетельствующее о системности патологического процесса уже на ранних стадиях заболевания, в отличие от изменений при сЮИА, где изменялись незначительно и кратковременно только показатели, характеризующие неспецифический ответ. Дисбаланс Т-лимфоцитов сопровождался изменениями содержания иммуноглобулинов сыворотки крови. Отмечались наиболее значимые изменения в сторону увеличения IgM; IgG при суставно-висцеральных формах заболевания.

Для детей с ЮИА характерна заинтересованность практически всех звеньев иммунной системы. Учитывая ведущую роль аутоиммунного компонента при ЮИА иммунологические исследования актуальны не только для изучения патогенеза ЮИА, но и для совершенствования ранней диагностики, прогнозирования течения и терапии этого заболевания.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

№	Наименование трудов	Рукописи или печатные	Наименование издательства или журнал (год, №)	Фамилии соавторов
1	2	3	4	5
1.	Роль различных факторов в формировании патологического процесса у детей с ювенильным ревматоидным артритом	Статья	«Педиатрия» Научно-практический журнал, № 1-2 / 2015. С. 37-40.	Мусажанова Л.Х., Каиббекова Г.К
2.		Тезис	Республика илмий-амалиянжуман «Педиатрия сохасида ёш олимлар ютуклари» Ташкент, 14 апреля 2017.- С.238-239.	
3.		Тезис	Республика илмий-амалиянжуман «Педиатрия сохасида ёш олимлар ютуклари» Ташкент, 14 апреля 2018.- С.213-214.	

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

### **I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М.Мирзиёева.**

### **II. Основная литература.**

1. Баранов А. А., Алексеева Е. И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с.
2. Баранов А. А., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Карагулян Н. А., Литвицкий П. Ф., Митенко Е. В., Слепцова Т. В., Фетисова А. Н., Чистякова Е. Г., Тайбулатов Н. И., Морев С. Ю. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12: 37–56.
3. Насонова В.А., Фоломсева О.М., Амирджанова В.Н. и др. "Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994-1998 гг.) Ж. Научно-практич. ревматол., 2000, 2, 4-12.
4. J.T. Cassidy, R.E. Petty, Juvenile Rheumatoid Arthritis. In Textbook of pediatric rheumatology, New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo, 1990, 113-220.
5. G. Fink. A proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritis of childhood. The J. Rheumat., 1995, 22, 1567-1569.
6. J. Manners. Classification and nomenclature of juvenile arthritis and issue arising Proceeding 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. APLAR 2000. May, 21-26, 2000 Beijing, China. Organized by Chinese Rheumatology Association Gsi. 07, 40-43.
7. R.E. Petty, T.R. Southwood, J. Baum et al. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997. J. Rheumat., 1998, 25, 10, 1991-94.
8. R. Petty. Classification of childhood arthritis: 1897-1997. Rev. Rhum., 1997, 64, suppl 10, 161-162.

9. T.R. Southwood. New classifications of juvenile idiopathic arthritis Scand. J. Rheumatology, 2000, 29, suppl. 114, 28th Scand. Congress of Rheumatol. Abstracts from the meeting in Turku, Finland, 7-10 Sept. 2000. AS4.

#### Summary

4. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии / Э.Р. Агабабова // Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. - С. 74-82.

5 Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. // Серия. Аутоиммунные болезни. Москва. 2002.- 130 с.;

6. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит . - Самара, 2005. -214 с.

7. Насонов Е.Л. Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях/ Е.Л. Насонов // Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. - С. 28-45.

Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Под общ. ред. А.А.Баранова. - М.: ВЕДИ, 2007. - 368с.

Алексеева Е.И., Литвицкий А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. - М.: Медицина, 2006. - 286с. Багацкая Н.В. Генетические признаки в прогнозировании задержки полового развития у мальчиков-подростков // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - Вип.2. - С. 63-66.

Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. - М.: Медицина, 1989. - С. 100-141.

Білявська Ю.В. Особливості клініки та діагностики ревматоїдного артриту на ранніх стадіях у хворих // Український ревматологічний журнал. - 2007. - №2 (28). - С. 66-68.

Бойко Я.Є. HLA<sup>A27</sup> у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом: Клінічна оцінка 72 хворих // Укр. ревм. журн. - 2007. - №2 (28). - С. 61-64.

Власенко М.В. Дерматогліфічні показники як генетичний маркер схильності до дифузного нетоксичного зоба у підлітків // Ендокринологія. - 2007. - Т.12, №1. - С. 68-72.

Герцог О.А., Сенников С.В., Коненкова Л.П. и др. Полиморфизм генов IL1B(+3953) и TNFA(-308) в патогенезе ревматоидного артрита - 2005. [Электронный документ]. (<http://www.cytokines.ru>). Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, 1973. - 141с.

Гусева И.С., Сорокина Т.Т. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакториальной патологии // Вопр. антропологии. - 1998. - №89. - С. 43-48. Костюрина Г.Н., Лебец И.С., Коломиец А. М. и др. Хронические артриты у детей и подростков. - Х.: Основа, 2002. - С. 4-56.

Лебец И.С. Значение наследственного фактора при воспалительных заболеваниях суставов у подростков // Вестник проблем биологии и медицины. - 1996. - №4. - С. 62-69.

Мякоткин В.А., Мошнина М.А., Алексеева Л.И. и др. Поиск генов предрасположенности к ревматоидному артриту // Вестник РАМН. - 2003. - №7. - С. 27-30.

Хаджави О. Клинико-генетические аспекты ревматоидного артрита. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Кишинеу, 2008. - 30с.

Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Ювенильный ревматоидный артрит: клинико-иммуногенетическая структура // Российский педиатрический журнал. - 1998. - №2. - С. 12-16.

Cummins H., Midlo Ch. Finger prints palms and soles: An introduction to dermatoglyphics. - New York, 1961. - 236p.

Loesch D. Sprawie nomenclature i metod badania dermatoglifow // Folia Morph. - 1969. - Vol.28, №1. -97p.

### **III. Дополнительная литература.**

8. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Н Автореф. дисс. д.мл. М, 2000. - 48 с.

9. Алексеева Е., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. -М, 2002.-127 с.

10. Ансея Б. Ревматические болезни у детей. — М.: Медицина, 1983. — 248 с.

11. Артамонова В.А. Основные принципы лечения инфекционного неспецифического полиартрита у детей: II Автореф. Дисс. к.м.н. — М., 1969. -24 с.

12. Артамонова В.А., Шахбазян И.Е., Буркина З.П. Особенности течения ревматоидного артрита в раннем детском возрасте // Вопр. Ревмат. — 1981.1.-С. 26-28.

13. Анастасисв В В. Механизм действия иммуноглобулинов для Внурпуз^i нош введения. // Сборник научных статей. — Н.Новшрод, 1998. — С. 4-12.

14. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Шувалова М.П., Сырцова Л.Е. Проблемы ревматических болезней у детей в Российской Федерации. Росс. Педиатрический Журнал.- 2003., №5. - с. 4 - 10.;

15. Бзарова Т.М, Алексеева Е.И. Рост и его Нарушений при ювенильном ревматоидном артрите. // Вопросы современной педиатрии. 2003. -Т. 2; .1.-С. 38-42.

16. Борисова Л.М., Маяшенкова Е.В. Особенности лечения гуморальных иммунодефицитов. // V национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М, 1998. - С. 29-30.
17. Воронцов И.М Ювенильный ревматоидный артрит. // Иммунология и иммунопатология детского возраста. Рук. под ред. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтшцева М: Медицина, 1996. - С. 271-280.
18. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надирова П.П. Сочетание малых доз кортикостероидов и метотрексата в лечении ревматоидного артрита // Тезисы III Съезда ревматологов России. 11ауч.-практич. ревматол. -2001-№3.-31 с.
19. Гузов И.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении ревматоидного артрита Клин: Медицина, 1985. — 5. - С. 24-28.
20. Гусев Д.Е. Влияние глюкокортикоидов на прогрессирование ревматоидного артрита Автореф. дисс. к.м.н. М., 1997. - 29 с.
21. Данченко О.В., Гурговой Б.Л., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Применение иммуноглобулина для профилактики внутриутробной инфекции у беременных с генитальным герпесом. // IV национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М., 1997. — 217 с.
22. Джейсоы Д. Ювенильный хронический артрит. Клиническая ревматология. Под ред. Каррея. — М.: Медицина, 1990. С. 124-194.
23. Долгополова А.В., Бисярина В Л, Алексеев ЛС. и др. Разработка критериев диагностики раннего ЮРА. // Вопр. ревмат. —1979.—№ 3. — С. 3-7.
24. Далгополова А.В., Яковлева А.А., Исаева Л. А Проект классификации Ювенильного ревматоидного артрита. // Вопр. Ревмат. 1980. — № 3. -С. 52-54.
25. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Лозовская Л.С., Косддеева С.Т., Алексеева Е.И., Исаева К.Б Эффективность внутривенного иммуноглобулина при системных формах ювенильного ревматоидного артрита. // Российский педиатрический журнал. —1998. — С. 21-25.

26. Жданова Л.И., Лозовская Л.С., Таболин В.А. Противовирусная эффективность иммуноглобулина и виферона у детей с врожденными пороками сердца. // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М., 1997. - 219 с.
27. Исаева К.Б. Использование внутривенного иммуноглобулина в комплексном лечении алергосепсиса Висслера-Фанкони и системных форм ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2000. — Автореф. дисс. к.м.н. — 24 с.
28. Кельцев В.Л. Ревматоидный артрит у детей. — Изд. Саратов, унив-та, Самарский филиал, 1991. — 144 с.
29. Кузьмина Н.Н. Педиатрические основы рабочей классификации и номенклатуры ревматических заболеваний. // Детская ревматология. — 1995.1.-С. 3-16.
30. Кузьмина Н.Н., Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты. // Научно-практич. ревматол. 2000. № 1. - С. 35-41.
31. Кузьмина Н.Н., Шох Б.П., Никишина И.П. Современный взгляд на системную ГЛЮкОкОрТмкОСТС^\*1днук> ТСрайК» НрИ ЮВеНИЛЬНОМ рСВМЗТОИД-ном артрите. // Науч.-практич. ревмагол. — 2000.—№ 2. — С. 56-62.
32. Лыскина Г.А., Трофимова В.В. Применение преттяряггт "нутршзептплх гаигуноглобулинсБ в комплексном лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей. — М.: Педиатрия, 2000. Хі 2. - С. 62-67.
33. Максимов А.А. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамцдом в плановом комплексном лечелгп: uz рехнді стадии системного ювенильного ревматоидного артрита. // Автореф. дисс. . к.м.н. - М., 1992.-25 с.
34. Мияовддова О.В., Шамардина А.В., Молодовская Э.В. Иммуноглс5ул;л: для внутривенного введения в терапии иммунной тромбоцпопениче-ской

- пурпуры у детей. // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М., 1998. — 298 с.
35. Марканова А.М. Сравнительная эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата в лечении больных олигоартркулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. — М, 2001. — 22 с.
36. Мелихова Н И. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: Медицина, 1991.-208 с.
37. Мартин Т.Д. Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина //Тер. Архив.-1996. -10: 83-88.
38. Михельс Х. Наблюдается ли ренессанс глюкокортицидной терапии? // Науч.-практич. ревматол. 2000. - № 2. - С. 63-66.
39. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. - М.: «М-Сити», 1996. 345 с.
40. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. - М, 2000.-128 с.
41. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды в ревматологии: 50 лет применения. // Русск. Мед. Журн. 1999. - Т. 7, 8. - С. 363-370.
42. Насонов Е. Л., Соловьев С.К., Шайков А.В., Богданова МВ. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии. // Клиническая фармакология и терапия. -1995. 4:44-49.
43. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М., 1998. - 312 с.
44. Насонова В .А. Инфекционные артропатии в ревматологии. It Тер. арх., 1994. — № 5. С. 3-7.
45. Насонова В. А., Астапенко М. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. АМН СССР. -М.: Медицина, 1989. 592 с.
46. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. НПВП-иццуцированные гастропатии у детей с ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. // Науч.-практич. ревматол. — 2000. — № 1. С. 42-48.

47. Райнер Х. Бергер, Стефания М., Боден-Бергер, Юрген Ц., Фролих. Иммуноглобулины для внутривенного введения. *Medizinische klinik*, 1995. — 9:520-526.
48. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. — 520 с.
49. Роит А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. — 268 с.
50. Руководство по деггег.ей артрологии. Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Яковлевой. — Ленинград: Медицина, 1987. — 333 с.
67. Салугина, С.О. Первичный (идиопатический) синдром Висслера-Фанкони у детей (клинико-лабораторная характеристика) / С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина // Научно-практическая ревматология. 2005. - № 3. - С. 110.
68. Салугина, С.О. Ревматические заболевания и поражения глаз у детей / С.О. Салугина, Л.А. Катаргина, А.В. Старикова // Научно-практическая ревматология. 2004. - № 1. - С. 78-81.
69. Семенова, О.В. Функциональная способность детей, страдающих ювениль-ным идиопатическим артритом, по данным 10-летнего наблюдения / О.В. Семенова, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология. 2005. - № 3. - С. 112.
70. Семенова, О.В. Эволюция ювенильного идиопатического артрита у детей через 10 лет от дебюта заболевания / О.В. Семенова, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология. 2005. - № 3. - С. 112.
71. Сиротина, Г.В. Распространенность ревматических жалоб и последствий ревматической лихорадки у девочек-подростков г. Оренбурга / Г.В. Сиротина, Г.Г. Багирова // Научно-практическая ревматология. 2004. - № 2. - С. 23-24.
72. Системная автоматизация работы медико-генетического центра / А.И. Романенко, К.В. Карпов, Д.В. Воронин и др. // Инновационные технологии медицины XXI века: матер, первого Всерос. науч. форума. -М., 2005. С. 216-218.

73. Слизовский, Н.В. Низкая частота выявляемое™ HLA-B27 антигена при ювенильных артритах в Северо-Западном регионе Российской Федерации и Санкт-Петербурге / Н.В. Слизовский, И.М. Воронцов // Научно-практическая ревматология. 2005. - № 3. - С. 115.
74. Соколова, Л.В. Экспертная система дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей / Л.В. Соколова, Е.М. Фуремс / Информационные технологии в здравоохранении. 2002. - № 8-10. - С. 14-15.
54. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Глюкокортикостероиды. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. // Серия «Аутоиммунные болезни». N.I, Novartis, 2000. - С. 70-83.
55. Соловьев С.К. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда (пульс-терапия). // Методические рекомендации. М., 1999. — №9-10.
56. Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. — Смоленская государственная медицинская академия, 1997. 64 с.
57. Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит и микробиоценоз кишечника. // Тер. Архив. 1994. - № 5. - С. 17-21.
58. Худолсева Е.Ю. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения метилпреднизолона и дипроспана у детей с ювенильными хроническими артритами. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2000. - 25 с.
59. Шайков А.В., Кузьмина И.И. Проблема ювенильного ревматоидного артрита на современном этапе. // Клин, ревмат. — 1994. — № 2. — С. 12-14.
60. Шахбазян И.Е. Суставно-висцеральная форма ревматоидного артрита у детей и ее эволюция. // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — 1979.
61. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.Л. Баранова, Л.Т.С. Баженовой. М: Медицина, 2002. - С. 271-310.

62. Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Протокол лечения ювенильного ревматоидного артрита. // *Международ. жур. мед. практики*, 2000.—№ 4. — С. 9-11.
63. Шахбазян И.Е., Колобова Е.С., Алексеева Е.И. Эффективность человеческого иммуноглобулина в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита. // *Российский педиатрический журнал*. —1998.—№ 2.
64. Шахбазян И.Е., Колобова Е.С., Исаева К.Б. Иммуноглобулин Октагам в комплексном лечении ювенильного ревматоидного артрита // V национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. — М, 1998. -326 с.
65. Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн. Ревматические болезни. В кн. Руководство по внутренним болезням. Под ред. В.А. Насоновой и Т.П. Бунчука.—М.: Медицина, 1987. — с. 304.
66. Яковлева А.А. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Руководство по детской артрологии. Под ред. МЛ. Студеникина и А.А. Яковлевой. — Ленинград: Медицина, 1987. — С. 96-155.
67. Adebajo A.O., Hall MA. The use of intravenous pulses methyl-prednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheumatol.* - 1998. - Vol. 37. - P. 1240-1242.
68. Ahsan N., Wiegand L.A., Abendroui C., Manning E.C. Acute renal failure following immunoglobulin therapy. // *Am J.Nephrol.* 1996. - Vol. 16(6). -P. 532-536.
69. Aicardi G., Milam S., Imbimbo B. et al. Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoids in pre-pubertal sick children: an interim long-term analysis. *Calcif. Tissue Int*, 1991. - Vol. 48. - P. 283-287.
70. Al-Awadhi, Dale P., McKendry R.I.R. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. // *J.Rheumatol.* 1993. - 20: 1121-1125.
71. Anderson C.L.: Human IgG Fc receptors. // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1989. Vol. 53. -P. 563-571.

72. Anderson J.P., Anderson U.G. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. // *Immunology*. — 1990. — Vol 71.—P. 372-376.
73. Antonelli MS., Moreland L.W., Brick J.E. Herpes zoster in patients with RA treated with weekly, low dose methotrexate. // *Am.J.Med.* 1991. - 90: 295-298.
74. Ansell B.M. Overview of the side effect of corticosteroid therapy. // *Clin. Exp. Rheumatol.* -1991. Vol. 9,6. - P. 19-20.
75. Ansell B.M., Bywaters E.G.L. Growth in Still's disease. II *Ann. Rheumatol. Dis.* 1956. - Vol. 15. - P. 295-319.
76. Arvidsson N.G., Gudbjornsson B., Larsson A., Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. // *Ann Rheumatol. Dis.*, — 1997. — Vol. 56. P. 27-31.
77. Bacon M.C., White P.H. A new approach to the assessment of growth in juvenile rheumatoid arthritis, // *Arthr. Rheum.* 1987. - P. 39,192.
78. Badley B.M.D., Ansell B.M. Fractures in Still's disease. // *Am. J. Med.* -1960.- Vol. 19.-P. 135-141.
79. Bagdasarian A, Tonetta S., Harel W., Mamidi R., Uemura Y. IVIG adverse reaction: potential role of cytokines and vasoactive substances. // *VoxSang.* — 1998. Vol. 74 (2). - P. 74-82.
80. Baggot J.E., Morgan S.L., Ha T-S., et al Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. // *Biochem. J.* — 1992. — 282: 197-203.
81. Baggot J.E., Morgan S.L., Ha T-S., et al Antifolates in rheumatoid arthritis: a hypothetical mechanism of action. // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993. — 11 (Suppl. 8): S. 101-105.
82. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994. - Vol. 13. - P. 806-813.
83. Balsan S., Stem D., Bourdeau A et al Effect of long term maintenance therapy with a new glucocorticoid deflazacort on mineral metabolism and statural growth. // *Calcif. Tissue Int* 1987. - 40. - P. 303-309.

84. Bardare M, Corona F., Rognoni MG. Therapy of juvenile rheumatoid arthritis.  
// *Minerva Pediatr.* 1992. - 44. - Vol. 5. - P. 211-221.