

- deformity in rheumatoid arthritis J Rheumatol. 2003 Nov;30(11):2356–64.
26. van der Leeden M., Fiedler K., Jonkman A.[ et al.] Factors predicting the outcome of customised foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. J Foot Ankle Res. 2011 Feb 10;4:8.
27. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В.[ и др.] Комплексная программа реабилитации больных ранним ревматоидным артритом, включающая локальную воздушную криотерапию, лечебную гимнастику, эрготерапию, ортезирование и образовательный проект. Вестник восстановительной медицины. 2012;52(6):47–54.
28. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В. и др. Комплексная этапная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;(1):44–50.
29. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):398–406.
30. Surnov A., Karateev D., Orlova E. Efficiency of customized foot insoles in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(6 Suppl 3):1034.
31. Orlova E., Karateev D., Denisov L.[et al.] Comparative efficiency of four rehabilitation programs for patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(Suppl 2):375–6.

## ROLE OF ORTHOSES IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Orlova E.V.

V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology (FSBSI “V.A.Nasonova SRI R”), Moscow, Russian Federation

The study evaluates effectiveness of orthoses in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. According to the results, the use of knee, ankle and wrist orthoses within 6 months reduces pain syndrome, swollen joint count, improves motion activity, functional status and patients' quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, orthoses, rehabilitation.

## К ВОПРОСУ О ПАТОМОРФОЗЕ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Е.А.Ошлянская, И.В.Дудка

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г.Киев, Украина

*Проведенный ретроспективный анализ особенностей клинических проявлений и течения ювенильных артритов на протяжении трех десятилетий продемонстрировал наличие их патоморфоза. Выявлено уменьшение части детей с системными артритами, снижение общей активности болезни и тяжести ее течения, уменьшение частоты выявления висцеральных поражений (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания), общевоспалительного (боль, гипертермия) и суставного (уменьшение числа пораженных суставов и отдаленных осложнений) синдромов. Патоморфоз заболевания обусловлен интенсификацией и более ранним назначением лечения.*

*Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, клинические проявления*

Ювенильные артриты являются самой распространенной и потенциально инвалидизирующей патологией среди ревматических заболеваний. Многочисленные научные исследования и достижения фармакотерапии последних десятилетий существенно изменили представления детских ревматологов о терапевтической тактике, течении и прогнозе этой группы заболеваний. Посто-

янно совершенствуются и представления о патогенезе ювенильных артритов, предполагается изменение их действующей классификации, все больше внимание уделяется персонализации лечения.

**Целью** данного анализа было изучение клинических особенностей современного течения ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) и

изменение в течение последних десятилетий факторов их неблагоприятного течения.

**Материалы и методы.** По данным анализа отчетов научно-исследовательских работ отделения заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМНУ», за предыдущие годы были ретроспективно проанализированы особенности клинического течения и различия в оценке маркеров неблагоприятного прогноза у больных ювенильными артритами за периоды 1987–1996гг., 1997–2004гг. (ювенильный ревматоидный артрит – ЮРА) и 2005–2012гг. (ЮИА). За это время наблюдался 401 больной ЮРА/ЮИА. Проанализировано синдромальное течение болезни (суставной синдром, висцеральные поражения, конституциональные черты заболевания, данные лабораторных исследований) и доступные данные катмнеза заболевания. Описываемые периоды примерно совпадали с внедрением в практику здравоохранения (1987–1996гг.) использования средств базисной терапии и генно-инженерных препаратов биологического действия (2005–2012гг.).

При анализе патоморфоза заболевания мы столкнулись с определенными трудностями, которые имели объективные и субъективные причины: за это время произошли изменения терминологии, были уточнены критерии диагноза, созданы новые классификации ювенильных артритов, что затрудняло формирование сравнительных когорт. Кроме того, в последние годы в Украине поэтапно был увеличен возраст наблюдения детей педиатрами с 14 до 18 лет, тогда как возрастное ограничение установления диагноза осталось неизменным (дебют до 16 лет). В то же время были внедрены новые диагностические технологии, способствующие более точному распределению больных по субвариантам течения.

**Результаты работы.** Проведенные исследования свидетельствовали о существенном улучшении течения ювенильных артритов на протяжении последних трех десятилетий. Если возрастные пики дебюта и гендерное соотношение существенно не отличались в разные годы наблюдения, то проведенный анализ распределения больных в зависимости от активности болезни показал, что частота выявления высокой активности воспалительного процесса прогрессивно уменьшалась. Так в 1980–1990-х гг. с III степенью активности заболевания был госпитализирован 21 больной (16,15%), что было достоверно ( $P < 0,05$ ) выше, чем в 2000-х гг., когда максимальная активность заболевания при поступлении в клинику отмечена только в 4,0% случаев.

Еще одной особенностью является снижение частоты выявления системности поражения. Так, если с суставно-висцеральной формой ЮРА за период с 1987 по 1996гг. госпитализировано 76,19% пациентов, то в 1997–2004гг. такие больные составляли 40,7%, а с 2005гг. отмечено существенное достоверное ( $P < 0,05$ ) снижение доли больных с системными артритами (табл.1). С нашей точки зрения, это можно объяснить с одной стороны тем, что ранее в клинику направляли больше тяжелых больных, с другой стороны, тем, что существенно отличались используемые критерии диагноза: в 1980–1990гг. – по Восточноевропейской классификации, в 2000 гг. – по классификации международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) [1].

При этом острое начало болезни также регистрировалось с меньшей частотой. Если в 80–90-е гг. при преобладании суставного поражения отмечалось острое начало заболевания у 26 (50%) больных, то в последнее десятилетие – только в 18 (17,8%) случаях ( $P < 0,05$ ).

В последние годы значительно реже наблюдается классический симптомокомплекс болезни Стилла, хотя, в целом, вовлеченность в патологический процесс внутренних органов в большей или меньшей степени выявлена в течение всего периода наблюдения у большинства (65,7%) больных. Возможно, уменьшение распространенности системных форм объясняется и улучшением диагностики аутовоспалительных заболеваний, которые раньше рассматривались в рамках диагноза аллергосепсиса Висслера-Фанкони.

Анализ частоты выявления определенных синдромов также отражал меньшую активность заболевания: снижение частоты регистрации болевого синдрома со 100% до 66% ( $P < 0,05$ ), гипертермии – с 71% до 26,52% ( $P < 0,05$ ), поражений желудочно-кишечного тракта – с 69,28% до 36,73% ( $P < 0,05$ ), сердечно-сосудистой системы – с 58,55% до 24,48% ( $P < 0,05$ ), органов дыхания – с 33,57% до 13,26%, печени – с 12,14% до 4,08% случаев.

Реже отмечаются и лабораторные признаки системности воспалительного ответа как при первой, так и при последующих, связанных с обострением заболевания госпитализациях: анемия (84,28% и 29,59%) ( $P < 0,05$ ), лейкоцитоз (82,14% и 7,34%) ( $P < 0,05$ ). Однако неизменными остаются частота выявления повышения СОЭ (59,28% случаев в 1980–1990-х и 52,04% в 2000-х гг.) и СРБ (66,42% и 55,1% соответственно), что свидетельствует об их большей значимости в определении активности ЮИА.

Существенно изменилась оценка и характеристика суставного синдрома. Если в 1980 – начале 2000-х гг. число пораженных суставов у одного ребенка в среднем колебалось от  $3,77 \pm 0,88$  до  $11,5 \pm 0,95$  при суставной форме ЮРА в зависимости от активности воспалительного процесса, и от  $4,48 \pm 1,11$  до  $14,3 \pm 1,02$  при суставно-висцеральной форме ЮРА при I и III степенях активности соответственно, то в настоящее время среднее число пораженных суставов составляет  $3,8 \pm 3,1$ . Используемые в рутинной практике и отмечаемые в медицинской документации современные индексы активности ЮИА (JADAS), учитывающие только активные синовиты, к сожалению, не позволяет сопоставлять эти показатели.

Если в 90 гг. прошлого века суставной синдром с моно- или олигоартикулярным поражением (пауциартриты) встречался у 67% больных в первые 3–4 года от дебюта заболевания и в дальнейшем трансформировался в полиартритический, то в последние годы такой тенденции не отмечено. В настоящее время среди 54 детей, наблюдающихся в клинике по поводу олигоартритов, 64,8% имеют стойкую ремиссию болезни (31 пациент – медикаментозную, а 4 – безмедикаментозную) в течение 1–5 лет.

В последние годы отмечена тенденция к уменьшению частоты регистрации общей кахексии у больных ЮИА и уменьшение степени выраженности региональных мышечных гипотрофий. Если в XX в. выраженные ее проявления наблюдались у 19,23% пациентов с суставной и у 11,53% детей с суставно-висцеральной формой заболевания, которые в большинстве случаев имели среднюю и высокую активность болезни, то в последние годы выраженная гипотрофия мышц регистрировалась преимущественно при полиарттикулярном поражении и только у 6,9% пациентов среди всех больных, что можно объяснить более ранним установлением диагноза и назначением терапии, меньшей продолжительностью активного воспалительного процесса, уменьшением частоты назначения и длительности курсов глюкокортикоидной терапии и повсеместным внедрением ранних реабилитационных программ с обязательной кинезотерапией. Меньшее количество выраженных миогипотрофий среди обследованных больных с системными вариантами ЮИА/суставно-висцеральной формой можно объяснить маскировкой ее у пациентов синдромом экзогенного гиперкортицизма.

Степень деструктивных изменений в суставах непосредственно отражала рентгенологическая стадия болезни. Среди всех впервые госпитали-

зированных больных I рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу отмечалась, по нашим данным, у 74,61% детей, преимущественно, у пациентов с небольшим сроком от начала заболевания, II – у 14,61% больных, болеющих в течение  $29,75 \pm 22,0$  месяцев, III – у 10,76% пациентов с длительностью заболевания  $68,0 \pm 32,1$  месяцев. IV рентгенологическую стадию болезни мы не наблюдали. В процессе наблюдения за ребенком нарастание рентгенологической стадии отмечено практически у всех пациентов, что, возможно, объяснялось отсутствием повторных госпитализаций в наше учреждение детей с малоактивным заболеванием. Однако, если в 80–90 гг. прошлого столетия ее прирост составлял  $1,7 \pm 1,1$ , то в настоящее время  $1,1 \pm 0,3$ .

Частота выявления увеитов существенно не менялась на протяжении анализируемого периода (с 7,7% за все время до 2005 г. до 7,14% в последнее десятилетие). Более низкая частота их регистрации, чем во всей популяции больных с ЮИА, обусловлена концентрацией пациентов с увеитами в специализированных учреждениях.

Отмечена тенденция к уменьшению количества больных с выраженной задержкой линейного роста (наннизм), если раньше такие пациенты составляли 18,8% обследованных до 2004г., то среди наблюдающихся больных с 2005г. только в 9,18% случаев отмечается снижение роста более 3 у от возрастной нормы. Это объясняется использованием средств биологической терапии, что приводит к стероидсберегающему эффекту. В последнее десятилетие значительно меньше используется и терапия сверхвысокими дозами глюкокортикоидов.

Летальность до 2004г. составляла 1,7%, а после 2005г. умер лишь 1 пациент, наблюдавшийся в клинике (1,02%), что объясняется большей тяжестью течения заболевания у госпитализированных пациентов.

Проведенные с помощью специальной программы расчеты индивидуальных факторов риска и сопоставления их с характером течения заболевания позволили в 80–90 гг. выявить определенные количественно-учитываемые критерии тяжелого течения болезни: возраст начала заболевания, наследственность, отягощенная ревматическими заболеваниями, активность воспалительного процесса в дебюте заболевания, степень выраженности локального/системного остеопороза через 6–8 мес., степень функциональной недостаточности через 6–8 мес., постоянно повышенные показатели СОЭ, СРБ, б2-глобулина, поражение ретикулоэндотелиальной системы, поражение су-

ставов позвоночника, увеличение количества пораженных суставов в течение первых 6–8 мес. болезни, вовлечение в патологический процесс внутренних органов. Оценка разницы выборок проводилась методом Фишера, потенциальных маркеров высокого риска – путем патометрической процедуры распознавания Е.В.Гублера, информативности показателей – по формуле дивергенций С.Кульбака [2]. Были вычислены числовые коэффициенты значимости каждого фактора, если сумма баллов превышала 20, считалось возможным прогнозировать тяжелое течение болезни (порог процедуры Вальда для 99%-й вероятности). Однако внедрение новых методов ранней диагностики и лечения привело к исчезновению выявления значительного числа вышеперечисленных параметров, что сделало прогностическую оценку дальнейшего течения ЮИА таким способом малодостоверной.

Выделение понятия «раннего ЮРА» ACR открыло перспективу изучения и оценки иммунологических параметров в качестве прогностически значимых факторов течения заболевания. Проведенные нами в 2000 гг. исследования с использованием дискриминантного анализа позволили выявить следующие наиболее прогностически значимые лабораторные показатели: содержание ЦИК, степень выраженности моноцитоза, значение иммунорегуляторного индекса, титры антинуклеарных антител, содержание иммуноглобулина М, G, абсолютный лейкоцитоз, относительные содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов, активированных Т-лимфоцитов и содержание гемоглобина [3]. На основании их количественной оценки рассчитана функция, позволяющая с достоверностью 89,6% прогнозировать тяжелое течение заболевания. Однако ее использование также затруднено в связи с недостаточными возможностями исследования субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии при обследовании ребенка в дебюте заболевания.

Необходимо отметить, что в последнее время только у 10,89% всех пациентов с полиартикулярным и системным вариантами болезни отмечается непрерывно-рецидивирующее течение и тяжелая степень инвалидизации с формированием ФН III. Если за 1987–2005гг. 4 пациентам было проведено эндопротезирование тазобедренных суставов сразу после достижения ими 18-летнего возраста, то в последние 10 лет – ни одному. К сожалению, мы не имеем данных более отдаленного катамнеза.

Внедряемая сегодня тактика терапии до достижения цели подразумевает достижение ремиссии заболевания с отсутствием суставов с активным артритом, проявлений системности заболевания, увеита, нормализацией основных лабораторных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и общего состояния больного при его субъективной оценке пациентом.

Анализ проводимой в эти периоды терапии показал, что если среди наблюдавшихся до 2005г. больных ЮИА 64,44% пациентов получали системную глюкокортикостероидную терапию, то среди наблюдающихся сегодня – только 29,62%, причем более 2 лет продолжают ее лишь 16,6% пациентов. Если в 80гг. только половина пациентов получала лечение базисными болезнью-модифицирующими препаратами (причем чаще использовался далагил, только каждый пятый больной получал метотрексат, единичным пациентам назначался азатиоприн и препараты золота), то начиная с начала 1990-х гг. до 2004г. из 160 пациентов, данные о лечении которых есть в клиническом регистре, 86,9% получали метотрексат, 16,8% – азатиоприн, 7,4% – сульфасалазин, 65,8% – далагил в разные периоды наблюдения (один пациент мог получать последовательно 2–3 базисных препарата), комбинированную терапию двумя базисными средствами получали 3,12% пациентов. Из наблюдающихся с 2005г. в нашем отделении пациентов 89,79% детей в качестве стартовой базисной терапии назначался метотрексат (65,3% продолжают его получать), 9,18% – сульфасалазин (в 3,06% заменен на метотрексат), 2,04% – далагил (в течение дальнейшего наблюдения его получали 31,63% больных), в случаях неэффективности/непереносимости метотрексата в 5,1% он был заменен на азатиоприн, в 4,08% случаев – на лефлюномид. Комбинированную базисную терапию в последнее десятилетие пациенты с ЮИА не получали. Необходимо отметить, что среди наблюдающихся в нашем отделении больных ЮИА в течение последних 6 лет 19 пациентов (35,18%) получают генно-инженерные препараты биологического действия, из них 6 пациентов – тоцилизумаб (50% системных артритов) и 13 детей – адалимумаб (дети с полиартикулярным вариантом, хроническими двусторонними увеитами и поражением суставов осевого скелета).

Вышесказанное позволяет предположить, что уменьшение в последние годы количества пациентов с агрессивным течением заболевания, увеличение доли детей с менее выраженными проявлениями суставного синдрома можно объяснить внедрением в практику здравоохранения совре-

менных методов ранней диагностики, лечения и формированием нормативной базы (Утверждение Национального протокола) [4] по лечению ювенильных артритов.

**Выводы.** В последние десятилетия в результате повышения диагностических возможностей и достижения успехов в фармакотерапии наблюдается патоморфоз ювенильных артритов в виде уменьшения части детей с системными артритами, снижение общей активности болезни и тяжести ее течения, уменьшение частоты выявления висцеритов, количества пораженных суставов, частоты развития тяжелых осложнений. Наряду с этим, в результате видоизменения дефиниций с ЮРА на ЮИА наблюдается рост доли ювенильных олигоартритов, возмозно, требующих катанестического наблюдения для уточнения диагноза. Своевременный учет прогностически неблагоприятных факторов позволяет выделить группы пациентов, которым необходимо раннее назначение генно- инженерных препаратов биологического действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Krumrey-Langkammerer M. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis [текст] / Krumrey-Langkammerer M., Hafner R. // *J.Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28 (11). – P.2544– 2547.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Гублер Е.В. – Л.: Медицина, 1990. – 175с.
3. Ошлянська, О.А. Особливості патоморфозу тасучасного перебігу ювенільного ревматоїдного арт-

риту (Повідомлення 1, 2, 3) / О.А.Ошлянська, Л.І.Омельченко, І.В.Дудка // *Здоровье Украины.* – 2014. – №1 (28). – С.60–61; №2 (29). – С.24–24; тематичний номер «Ревматологія». – С.46–48.

4. Унифіциований клінічний протокол медичинської допомоги дітям, больним ювенільним артритом [текст] // *Здоровье Украины.* – 2012. – №4 (23).

#### ABOUT PATHOMORPHISM OF JUVENILE ARTHRITIS

**Oshlyanskaya Ye.A., Dudka I.V.**

Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A retrospective analysis of the clinical manifestations and course of juvenile arthritis for three decades has demonstrated the presence of their pathomorphism. Decreased number of children with systemic arthritis, decreased overall activity of the disease and the severity of its course, decreased frequency of visceral lesions (gastrointestinal tract, cardiovascular system, respiratory system), general inflammatory (pain, hyperthermia) and articular (decreased number of affected joints and long-term complications) syndromes were revealed. Disease pathomorphism is caused by the intensification and the earlier commencement of treatment.

**Keywords:** children, juvenile idiopathic arthritis, clinical manifestations.