

Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

### Ключові слова:

ювенільний ідіопатичний артрит, ILAR, класифікація, епідеміологія, патогенез, клініка, лікування, прогноз.

## ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА КЛАСИФІКАЦІЮ ТА ТЕРАПІЮ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

**Резюме.** За сучасними поглядами ювенільний ідіопатичний артрит — гетерогенна група захворювань із хронічним прогресуючим перебігом, що спричиняє швидку інвалідизацію дітей. Тривалий час для визначення ювенільного ідіопатичного артрити використовували широкий спектр термінів: хвороба Стілла, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний хронічний артрит. Протягом останніх років змінилися класифікаційно-термінологічні підходи до визначення цього захворювання у світі, а також парадигма його терапії.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — збірне поняття, що об'єднує різні форми артрити невідомої етіології, які дебютують у дітей віком молодше 16 років і тривають понад 6 тиж. Отже, цей термін є діагнозом виключення та об'єднує всі форми дитячого хронічного артрити невідомої етіології. Існують різні класифікаційні критерії для визначення певних клінічних підгруп ЮІА, що відповідали різним хворобам. Робоча група з розробки нових класифікаційних критеріїв ЮІА, очолювана спочатку Chester Fink, а потім Ross Petty, створила класифікаційну систему, яку International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) розглянула в 1997 р. (Petty R.E. et al., 2004). Мета цієї класифікації — уникнути попередніх відмінностей між північно-американською та європейською номенклатурами, а також створити однорідні групи пацієнтів із хронічним артритом для проведення фундаментальних і клінічних досліджень ЮІА. На сьогодні термін ЮІА використовують замість попередніх — ювенільний ревматоїдний артрит чи ювенільний хронічний артрит, що застосували у Північній Америці та Європі відповідно.

На ґрунті клінічних проявів хвороби протягом перших 6 міс ILAR визначила 7 категорій ЮІА (таблиця). Нова класифікація ILAR базується на сучасних знаннях і є зручною основою для міжнародних досліджень. Проте класифікація потребує подальшого консенсусного підтвердження, має внутрішні обмеження, властиві для будь-якої класифікації, що базується на клінічних критеріях (Ravelli A., Martini A., 2007).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ЮІА — найчастіша ревматична хвороба дитячого віку та основна причина інвалідизації дітей. Дослідження в різних країнах свідчать про різну поширеність ЮІА, яка становила від 16 до 150 випадків на 100 тис. дітей. Так, у Німеччині, за даними дослідницької групи Гарміш — Партенкірхен, щорічна частота нових випадків захворювання стано-

вить приблизно 7,4 та поширеність приблизно 16,5 на 100 тис. дітей. Проте існує думка, що дані щодо поширеності цього захворювання недооцінені (Wahn V. et al., 2001).

У країнах Західної Європи найпоширенішим варіантом ЮІА є олігоартрит (ОА), який зрідка виникає у Коста-Ріці, Індії, Новій Зеландії та Південній Африці, де переважає поліартрит (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006).

### ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Етіологія та патогенез ЮІА недостатньо вивчені та зрозумілі, найбільш імовірно, зумовлені впливом як генетичних чинників, так і довкілля (зовнішніми впливами). Крім цього, гетерогенність захворювання свідчить на користь гіпотези про неоднорідність факторів, що його зумовлюють.

Гіпотеза щодо ролі інфекційних етіологічних чинників у патогенезі ЮІА у генетично схильних осіб є привабливою, але поки що не доведеною. Результати першого масштабного дослідження у дітей з ЮІА свідчать про те, що декілька генів (принаймні один у HLA-регіоні) впливають на сприйнятливості щодо розвитку ЮІА (Thompson S.D. et al., 2004).

Асоціації варіантів ЮІА з HLA та з не-HLA молекулами вже описані, а деякі з них навіть підтверджені в наукових дослідженнях (Glass D.N., Giannini E.H., 1999; Thomson W., Donn R., 2002; Rosen P. et al., 2003; Pahalad S., 2004). ОА чітко асоціюється з HLA-антигенами. Позитивні асоціації ОА включають HLA-A2, HLA-DRB1\*11 (підтип HLA-DR5) та HLA-DRB1\*08. Однак частота HLA-DRB1\*04 і HLA-DRB1\*07 знижена. Поліартрит RF+ у дітей, як і у дорослих, асоціюється з HLA-DR4. При обстеженні 52 осіб європейської раси з поліартритом, у яких через 5 років від дебюту хвороби розвинулися ерозії суглобів, у 62% випадків виявили HLA-DR4. HLA-DR4 виявлено у 29% хворих на серонегативний поліартрит та у 27% здорових дорослих британської популяції (Clemens L.E. et al., 1983). При ентезитасоціюваному артриті (ЕАА) виявляли HLA-B27 у 76% па-

Класифікація та номенклатура ЮІА (Durban, 1997; Edmonton, 2001)

№ за/п	Діагноз	Визначення	Виняток
1	Системний артрит (СА)	Артрит з/або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад 2 тиж разом з однією та більше ознаками: 1) короткотривалий нефіксований еритематозний висип 2) генералізоване збільшення лімфатичних вузлів 3) гепато- і спленомегалія 4) серозит	-
2	ОА персистуючий	1) Артрит 1–4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби 2) артрит не більше 4 суглобів протягом усієї хвороби	1) Сімейний псоріаз, підтверджений дерматологами у осіб I та II ступеня спорідненості 2) сімейний анамнез, який підтверджує наявність HLA B27-асоційованих хвороб у осіб I і II ступеня спорідненості 3) П РФ+ 4) HLA B27-позитивні хлопці з початком артриту віком старше 6 років
3	ОА поширений	1) Артрит 1–4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби 2) артрит $\geq$ 5 суглобів після 6 міс хвороби	1) Відсутність позитивного тесту на ревматоїдний фактор у двох обстеженнях щонайменше протягом 3 міс 2) наявність СА
4	Поліартрит, позитивний ревматоїдний фактор (П РФ+)	Артрит >5 суглобів протягом перших 6 міс хвороби, асоційований з П РФ+ у двох тестах протягом 3 міс	1) П РФ+ 2) наявність СА
5	Поліартрит, негативний ревматоїдний фактор (П РФ–)	Артрит >5 суглобів протягом перших 6 міс хвороби, П РФ–	1) Обтяжений сімейний анамнез щодо псоріазу 2) П РФ+ 3) наявність ANA
6	ЕАА	1) Артрит і ентезити і/або із двома наступними ознаками: а) чутливість сакроілеальних з'єднань і/або запальний біль у спині б) наявність HLA B27 с) сімейний анамнез, який свідчить про підтвержені лікарями HLA B27-асоційовані захворювання у осіб I і II ступеня спорідненості д) передній увеїт, як правило, асоційований з бодем, почервоонінням і світлобоязню е) початок артриту у хлопців віком старше 6 років	1) П РФ+ 2) наявність СА
7	Псоріатичний артрит (ПА)	1) Артрит і псоріаз або 2) артрит і наявність двох наступних ознак: а) дактиліт б) зміни нігтів (синдром «наперстка», оніхолізіс) с) сімейний псоріаз, підтверджений дерматологом у осіб I ступеня спорідненості	-
8	Інші артрита	Артрита у дітей неясної етіології, які персистують 6 тижнів і: А – не відповідають повним критеріям жодної категорії або В – відповідають більш ніж одній із представлених категорій	-

цієнтів, у той час, коли частота в популяції становить приблизно 10% (Thomson W. et al., 2002).

Поліморфізм одного нуклеотиду (-174) в регуляторній ділянці гена інтерлейкіну (ІЛ)-6 є асоційованим із системним ЮІА (Fishman D. et al., 1998; Ogilvie E.M. et al., 2003).

При ЮІА виявляють ряд імунологічних порушень (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006), багато з яких подібні до імунологічних змін у дорослих, хворих на ревматоїдний артрит (РА). Однак ці зміни пов'язані з різними варіантами ЮІА (Murray K.J. et al., 1996; 1998). Запальний синовіт при ЮІА подібний до синовіту у дорослих (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Виявляють значну гіперплазію синовіальної оболонки, інфільтрацію її мононуклеарними фагоцитами, Т-, В-клітинами, макрофагами, дендритними, плазматичними клітинами (Gregorio A. et al., 2006; 2007). Внаслідок активації різних ензимів, зокрема металопротеїназ, запальний процес призводить до формуван-

ня панусу з розвитком ерозій хрящів (Gattorno M. et al., 2002).

Поліартрит RF+ у дітей є еквівалентним РА, RF+ у дорослих, має однакові патологічні зміни (Firenstein G.S., 2005). Як у дорослих, так і у дітей, у значній частки RF-позитивних пацієнтів виявляють антицитрулінові антитіла (antibodies against cyclic citrullinated peptide (Ferucci E.D. et al., 2005).

Дані декількох досліджень, присвячених ЕАА, свідчать про патогенетичний зв'язок із захворюваннями групи серонегативних спондилоартропатій (De Benedetti F. et al., 1991).

ANA, асоційовані з раннім ОА, спрямовані проти різних структур ядра, жодна з яких не є специфічною для ОА (Cassidy J.T. et al., 2005).

Проведено декілька досліджень для визначення концентрації цитокінів у крові та синовіальній рідині хворих на різні варіанти ЮІА. Їх результати суперечливі (De Benedetti F. et al., 1997; Murray K.J. et al., 1998). Потенційний терапевтичний ефект препа-

ратів, які інгібують фактор некрозу пухлин (ФНП), у багатьох пацієнтів підкреслює роль цього цитокіну в патогенезі ЮІА.

У дітей із системним варіантом ЮІА інший профіль запальної відповіді. У дітей із системним варіантом концентрація фагоцитспецифічних кальційзв'язуючих протеїнів (відомих як *calgranulins*) у сироватці крові у 20 разів вища, ніж у осіб з іншими запальними захворюваннями (Foell D., Roth J., 2004). Концентрація фактора інгібітора макрофагів у сироватці крові підвищена у хворих на ЮІА та найвища при системному ЮІА (Meazza C. et al., 2002). Концентрація ІЛ-18 також підвищена у хворих із системним ЮІА (Maeno N. et al., 2002). Концентрація циркулюючого ІЛ-6 підвищена у хворих із системним ЮІА та корелює з кількістю пошкодження суглобів (De Benedetti F. et al., 1991; 1994). Надмірна продукція ІЛ-6 може пояснювати різні позасуглобові прояви ЮІА, включаючи мікроцитарну анемію (Martini A. et al., 1994; Cazzola M. et al., 1996) та затримку росту у дітей з ЮІА (De Benedetti F. et al., 1997). Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що системний ЮІА може бути ІЛ-6-залежною хворобою (De Benedetti F., Martini A., 1998).

Результати лікування 11 осіб із системним ЮІА моноклональними антитілами до рецептора ІЛ-6 продемонстрували значне клінічне покращання та нормалізацію їх гострофазових показників (De Benedetti F., Martini A., 2005; Yokota S. et al., 2005). Крім цього, дані досліджень свідчать про ефективність терапії у 9 хворих із системним ЮІА рекомбінантним антагоністом рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1Ra). Результати цих досліджень подібні до результатів лікування пацієнтів із вродженими аутоімунними захворюваннями, зумовленими мутаціями у *NALP3/cryopyrin* гені (при яких підвищення рівня ІЛ-1 є патогенетичним фактором хвороб). Терапія ІЛ-1Ra пацієнтів із вродженими аутоімунними хворобами сприяє регресу клінічних проявів та нормалізації гострофазових показників. Ці захворювання, як і системний ЮІА, характеризуються підвищенням рівня ІЛ-6 в сироватці крові, який швидко нормалізується при лікуванні ІЛ-1Ra (Hoffman H.M. et al., 2004). Зв'язок з продукцією ІЛ-6 та ІЛ-1 у цих хворих не доведений, як і роль цих цитокінів щодо гетерогенності цього варіанта ЮІА.

Синдром активності макрофагів (САМ) характеризується надмірно стимульованою, однак неефективною імунною відповіддю, що нагадує інші форми гемофагоцитарних лімфогістіоцитозів, найбільш відомим серед яких є сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (Janka G., Zur Stadt U., 2005). Пошкодження окремих генетичних локусів пов'язані з вивільненням цитолітичних гранул з NK- та CD8-клітин, що асоціюється з сімейним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (Janka G., Zur Stadt U., 2005). Ці мутації є причиною тяжкого порушення цитотоксичної функції лімфоцитів, яке через ще невідомі механізми призводить до надмірної експансії цитотоксичними клітинами з гіперсекрецією прозапальних цитокінів (Janka G., Zur Stadt U., 2005).

## КЛІНІКА

Класифікація ІLAR визначає варіанти ЮІА, які є різними хворобами з чіткими клінічними рисами, а в окремих випадках мають різне генетичне підґрунтя (див. таблицю).

### Системний артрит (СА)

СА суттєво відрізняється від інших підтипів хвороби. Серед всіх варіантів ЮІА він становить приблизно 10%. Це захворювання виникає з однаковою частотою як у хлопчиків, так і в дівчаток різного віку. Пік захворювання відзначають у 2 роки. Діагноз СА встановлюють за наявності артриту, асоційованого зі щоденною гарячкою тривалістю понад 2 тиж, одного або більше таких критеріїв, як типовий нефіксований летючий еритематозний висип, який супроводжує підвищення температури тіла; гепато- чи спленомегалія; генералізована аденопатія або серозит. Міалгія та біль у животі можуть супроводжувати підвищення температури тіла. У 40% хворих артрит перебігає олігоартикулярно. У решти пацієнтів артрит є симетричним з ураженням великої кількості суглобів. Артрит може бути відсутнім у дебюті хвороби. За даними лабораторних обстежень у хворих на СА виявляють нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та концентрації С-реактивного білка, гіпертромбоцитоз, мікроцитарну анемію. Розвиток анемії пов'язаний із секвестрацією заліза в системі мононуклеарних фагоцитів, що індукується впливом ІЛ-6 (Martini A. et al., 1994; Cazzola M. et al., 1996).

У 5–8% дітей з СА виявляють САМ, який може загрожувати життю пацієнта. Для СА характерні раптовий початок тривалої гарячки, гепатоспленомегалія, панцитопенія, розвиток гострої печінкової недостатності та коагулопатії з геморагічними проявами та неврологічними симптомами (Mouy R. et al., 1996; Ravelli A. et al., 2005b). Лабораторні ознаки включають підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня натрію та суттєве зниження рівня феритину (Priour A.-M., Stephan J.L., 1994; Ravelli A., 2002; Saurenmann R.K. et al., 2006). У кістковому мозку виявляють численні, добре диференційовані макрофаги з ознаками активації гемофагоцитозу, що має значення для проведення диференційної діагностики. Завдяки ранній діагностиці та своєчасній терапії САМ можна запобігти негативним наслідкам (Sawhney S. et al., 2001).

Диференційний діагноз СА складний, особливо в дебюті ЮІА, та передбачає диференційну діагностику з бактерійними та вірусними інфекціями, зловласними новоутвореннями та іншими аутоімунними хворобами. У дітей, у яких системні прояви ЮІА відзначали ще до розвитку артриту, остаточний діагноз не верифікують до появи артриту.

### Олігоартрит (ОА)

ОА — це артрит 1–4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби. ОА становить 30–40% серед варіантів ЮІА. За класифікацією ІLAR критеріями виключення для ОА є псоріаз у осіб І і ІІ ступеня спорідненості;

обтяжений анамнез за HLA B27-асоційованими захворюваннями у родичів I і II ступеня спорідненості, ПРФ+ або виникнення захворювання у HLA B27-позитивних хлопців віком старше 6 років.

Хоча ОА належить, ймовірно, до гетерогенної групи хвороб, у більшості пацієнтів чітко визначена форма ОА (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Ця форма типова для дітей, але не діагностується у дорослих, характеризується розвитком асиметричного артриту, раннім віком дебюту хвороби (до 6 років), переважанням у осіб жіночої статі, високою частотою ANA+, високим ризиком розвитку іридоцикліту (хронічний негранулематозний передній увеїт). Гомогенність цієї групи хворих підтверджує наявність асоціації з певними HLA-алелями.

При ОА уражаються, як правило, суглоби нижніх кінцівок, а саме колінні суглоби, потім — гомілково-ступневі суглоби. У 50–60% випадків у дебюті хвороби виявляють пошкодження лише 1 суглоба, у 30% хворих уражені 2 суглоби. Променево-зап'ястні, ліктьові та окремі суглоби пальців кистей рук і стоп уражаються лише у 5–10% випадків. При ОА не відзначають пошкоджень кульшового і лопаткового суглобів. Гострофазові показники часто нормальні або незначно підвищені. Однак у деяких випадках показники ШОЕ можуть бути дуже високими. У 70–80% випадках виявляють у високих титрах ANA, їх наявність є фактором ризику розвитку іридоцикліту.

Класифікація ILAR виділяє 2 категорії ОА: персистуючий (з пошкодженням менше 5 суглобів протягом усієї хвороби) та поширений (артрит розвивається більше ніж у 4 суглобах через 6 міс хвороби). Більшість пацієнтів, хворих на персистуючий і поширений ОА, належить до однієї і тієї ж клінічної групи (Martini A., 2003). Доказами цієї гіпотези є те, що ANA-позитивні хворі, які становлять ці дві категорії, мають однакові клінічні параметри: вік дебюту хвороби, співвідношення статей, асиметричність пошкодження суглобів, частоту іридоцикліту (Ravelli A. et al., 2005a). Це свідчить, що поширений ОА є тією ж хворобою, що й персистуючий артрит, однак з тяжчим прогнозом. Ураження суглобів рук та високе ШОЕ в дебюті хвороби є предикторами еволюції в ОА поширений (Guillaume S. et al., 2000; Al-Matar M.J., 2002; Felici E. et al., 2005).

Іридоцикліт, який виявляють у 30% хворих, є характерною ознакою ОА. Початок іридоцикліту є поступовим латентним, а часто повністю безсимптомним, і це відрізняє його від болючого гострого іридоцикліту у пацієнтів з ЕАА. При ОА можуть бути пошкодженими одне або два ока. Іридоцикліт виявляють у менше ніж 10% хворих ще до розвитку артриту, а в більшості випадків іридоцикліт виникає пізніше. Як правило, іридоцикліт розвивається у осіб із ЮІА впродовж перших 5–7 років захворювання (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Перебіг іридоцикліту може бути рецидивуючим або хронічним і не корелювати з клінічним перебігом артриту. Найвищий ризик розвитку іридоцикліту відзначають у ANA-позитивних пацієнтів. Хронічний іридоцикліт може виникати у хворих з ПРФ–,

ПА, особливо за наявності ANA, і дуже рідко при інших варіантах ЮІА. Оскільки у 30% хворих іридоцикліт безсимптомний, пацієнтам з артритом необхідно постійно (кожні 2–3 міс) обстежуватися у окуліста із застосуванням щільної лампи.

### Поліартрит, позитивний ревматоїдний фактор (ПРФ+)

Для ПРФ+ характерний артрит з ураженням  $\geq 5$  суглобів протягом перших 6 міс хвороби та виявлення IgM-РФ у двох дослідженнях протягом 3 міс. Критерії виключення для ПРФ+ — відсутність позитивного тесту на РФ у двох обстеженнях щонайменше протягом 3 міс і наявність ознак СА. Серед усіх варіантів ЮІА ПРФ+ становить всього 5%. ПРФ+ — це ранній дебют дорослого РА (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006), який найчастіше діагностують у дівчаток-підлітків віком 9–11 років. Існують певні фенотипічні відмінності у перебігу ПРФ+ у дітей та дорослих, що зумовлено впливом захворювання на організм, який ще розвивається.

Типовий прояв цього варіанта ЮІА — симетричний поліартрит, що вражає суглоби верхніх і нижніх кінцівок. Можуть бути пошкодженими великі суглоби, як правило, колінні та гомілково-ступневі, проте у поєднанні з пошкодженням дрібних суглобів. Ревматоїдні вузлики, які рідко виникають при інших варіантах ЮІА, виявляють протягом 1-го року хвороби у класичних місцях (в ділянці ліктьового суглоба) у 30% хворих. Позасуглобові прояви розвиваються рідко, відзначають розвиток тяжкої недостатності аортального клапана, що часто потребує оперативного втручання (Leak A.M. et al., 1981).

Існують поодинокі повідомлення про дебют ПРФ+ з проявів ОА (Sailer M. et al., 1997). У цих хворих виявляють ранній ерозивний артрит. Залишається невідомим, чи особи цієї групи належать до хворих на серонегативний поліартрит, чи становлять окрему групу.

При проведенні лабораторних обстежень у хворих гострофазові показники можуть бути підвищеними або нормальними. У 75% дітей з ПРФ+ виявляють ANA+.

### Поліартрит, негативний ревматоїдний фактор (ПРФ–)

ПРФ– — артрит з пошкодженням  $\geq 5$  суглобів протягом перших 6 міс хвороби за відсутності IgM РФ. Приблизно у 20–30% дітей з ЮІА діагностують ПРФ–. Критеріями виключення є IgM-РФ+ та ознаки СА. Це захворювання становить більше гетерогенну групу, ніж ПРФ+ (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Розрізняють три окремі типи ПРФ–. Перший тип має риси раннього дебюту ЮІА, що нагадує ОА, за винятком кількості пошкоджених суглобів. Цей тип характеризується асиметричним артритом, раннім віком дебюту захворювання, переважанням у осіб жіночої статі, часто ANA+, підвищеним ризиком розвитку іридоцикліту і асоціацією з HLA-DRB1\*0801. Це свідчить про те, що ПРФ– та ОА — однакові захворювання, при яких ОА швидко трансформується в поліартрит, а отже, це різні

стадії одного варіанта захворювання (Ostrov B.E., 2004). Доказом цього є однакові клінічні характеристики ANA+ OA та ANA+ П РФ–, а також відмінність від ANA– П РФ– (Ravelli A. et al., 2005). Дослідження частоти різних підтипів захворювання в різних етнічних популяціях також підтверджує цю гіпотезу (Aggarwal A., Misra R., 1994; Arguedas O. et al., 1998). У країнах, де ANA+ OA з іридоциклітом розвивається рідко, еквівалентний П РФ– теж виявляють рідко (Ostrov B.E., 2004). Другий підтип П РФ– подібний до П РФ– у дорослих і характеризується наявністю симетричного синовіту великих і малих суглобів, дебютом хвороби в шкільному віці, підвищеним рівнем ШОЕ, ANA– та різними прогнозами захворювання. Третій підтип є відомою формою із «сухим» синовітом, при якій виявляють незначний набряк суглобів із характерною скутістю, розвитком згинальних контрактур на фоні нормального і дещо підвищеного ШОЕ (Ansell B.M., 1987; Ostrov B.E., 2004). Хворі цієї підгрупи часто рефрактерні до терапії і мають поганий прогноз.

### Ентезитасоційований артрит (ЕАА)

Для ЕАА характерна наявність артриту з ентезитом та двома з наступних ознак: сакроілеїт; наявність HLA B27; сімейний анамнез щодо HLA B27-асоційованих захворювань у осіб I і II ступеня спорідненості; гострий іридоцикліт; початок артриту у хлопців віком старше 6 років. Критеріями виключення є обтяжений сімейний анамнез щодо псоріазу, наявність РФ+ та виявлення ANA. Серед усіх варіантів ЮІА ЕАА становить приблизно 30%. Характерною ознакою ЕАА є асоціація ентезиту з артритом (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Більшість (80–90%) пацієнтів — HLA B27-позитивні. Ентезит виявляють при ЕАА у 50% хворих. Найчастішими місцями появи ентезиту є ахілове сухожилля, плантарна фасція, плеснева ділянка. Артрит відзначають у суглобах нижніх кінцівок, на відміну від інших підтипів ЮІА. Пошкодження кульшового суглоба є типовим для дебюту ЕАА. У половини хворих виявляють пошкодження менше 4 суглобів протягом всього перебігу хвороби, а у деяких хворих артрит прогресує і пошкоджує крижово-іліакальне і крижово-поперекове з'єднання та суглоби хребта (так звані осьові пошкодження), що нагадує клінічну картину анкілозуючого спондиліту. Рідкішим, але дуже типовим, є пошкодження грудинно-ключичного суглоба та суглобів середини стопи (тарзит). У кожного третього хворого з ЕАА — прояви дактиліту, тобто артриту цілого пальця кистей рук або стоп. При ЕАА часто відзначають позасуглобові симптоми. Іридоцикліт виявляють у 10–15% хворих. Типовим є пошкодження одного ока з гострою симптоматикою іридоцикліту — почервоніння, біль та світлобоязнь. Іридоцикліт при ЕАА швидко регресує при застосуванні місцевої терапії, рідко має віддалені ускладнення. Цю хворобу можна віднести і до групи серонегативних спондилоартропатій.

### Псоріатичний артрит (ПА)

Серед усіх варіантів ЮІА ПА становить 5–8%. Діагноз «ювенільний ПА» згідно з ILAR встановлюють за одночасної наявності артриту і типового

псоріатичного висипу або артриту (за відсутності висипу) з такими критеріями: сімейний псоріатичний анамнез у родичів I ступеня спорідненості, дактиліт і пошкодження нігтів. Критеріями виключення є РФ+ і наявність СА.

Визначення ювенільного ПА є суперечливим (Petty R.E., 1994). Цей варіант ЮІА є нечітко визначеною категорією (Martini A. et al., 2003). У більшості пацієнтів із критеріями ПА згідно з ILAR відзначають ранній дебют хвороби, асиметричний OA, ризик розвитку іридоцикліту. Вони часто є ANA+. Всі ці характеристики подібні до тих, що виявляють у дітей з OA. Основною відмінністю є те, що у хворих на ПА частіше виникає дактиліт і артрит малих і великих суглобів порівняно з дітьми з OA. У проспективних дослідженнях за участю пацієнтів із ПА у деяких дітей з'явилися ознаки ентезиту або сакроілеїту протягом наступного спостереження, що нагадувало дорослих хворих на ПА з розвитком пошкодження попереково-крижового відділу хребта (Hafner R., Michels H., 1996). Отже, пацієнти з поєднанням псоріазу з артритом не становлять окремої групи. Деякі аргументи свідчать про гетерогенність ПА. По-перше, ПА у дітей існує як окрема, недостатньо вивчена група захворювань. По-друге, при псоріазі підвищується ймовірність розвитку артриту. По-третє, поєднання псоріазу і артриту можуть бути не пов'язані (Martini A., 2003).

### Недиференційований артрит

До групи з діагнозом «недиференційований артрит» включають пацієнтів, які не відповідають критеріям включення до жодної категорії чи мають більше критеріїв однієї категорії.

### Прогноз ЮІА

Дослідження щодо вивчення прогнозу ЮІА свідчать про суперечливість отриманих результатів. Встановлено, що лише у 40–50% пацієнтів захворювання було в неактивній фазі або в стадії клінічної ремісії (Oen K., 2002; Ravelli A., 2004). Сучасні дослідження 437 дітей, яких спостерігали у динаміці впродовж щонайменше 4 років, показали, що лише у деяких (6%) епізодах утримується клінічна ремісія без лікування до 5 років (Wallace C.A. et al., 2005).

Протягом останніх 10 років визначено критерії несприятливого прогнозу ЮІА, що включають поширеність артриту, тяжке ураження суглобів в дебюті хвороби, симетричність артриту, ранні ураження променево-зап'ястних, кульшових суглобів, наявність РФ, персистуючу активність хвороби та ранні радіологічні зміни (Ravelli A., Martini A., 2003). Однак спроба визначити довготривалий прогноз для дітей з ЮІА залишається неуспішною.

СА може мати різний перебіг (Lomater C. et al., 2000; Cassidy J.T. et al., 2005; Singh-Grewal D. et al., 2006; Szer I.S. et al., 2006). Приблизно у половини пацієнтів із ЮІА відзначають моноциклічний або інтермітуючий перебіг захворювання із загостреннями та ремісіями. В цих випадках артрит супроводжується епізодами гарячки та регресує при досягненні контролю над системними проявами. Загалом

довготривалий прогноз для цих хворих є сприятливим. У іншій половині пацієнтів із СА виявляють постійний незмінний перебіг хвороби. У багатьох, але не у всіх випадках, системні прояви зникають, і основним проявом хвороби залишається артрит. Цей постійний перебіг хвороби є найтяжчим варіантом ЮІА і призводить до розвитку стійкої деструкції суглобів. САМ залишається найнебезпечнішим ускладненням цього варіанта та потребує швидкого терапевтичного реагування. Розвиток амілоїдозу нирок є рідкісним.

У хворих на ОА найкращий віддалений прогноз. Проте деякі дослідники повідомляють, що частота ремісії після 6–10 років перебігу ОА становить 23–47% (Guillaume S. et al., 2000; Oen K. et al., 2002).

Очікуваними є результати досліджень, що свідчать про наявність суглобових ерозій у хворих з поліартикулярним ЮІА (Guillaume S. et al., 2000). У дітей з іридоциклітом відзначають високий ризик розвитку таких ускладнень, як синехія задньої камери ока, стрічкоподібна дистрофія рогівки, катаракта і глаукома (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Прогноз іридоцикліту залежить від його вчасної діагностики і терапії.

Перебіг ПРФ+ у дітей, як і у дорослих, характеризується прогресуючим пошкодженням великої кількості суглобів з розвитком ранніх рентгенологічних змін, особливо у суглобах кистей рук і стоп. Через 5 років після дебюту захворювання клінічна картина характеризується наявністю тяжкого деформуючого артриту (Clemens L.E. et al., 1983). ПРФ– може мати різний перебіг, що ще раз підтверджує гіпотезу гетерогенності цього варіанта хвороби. Прогноз ПА (за критеріями ILAR) ще не встановлено. Загалом прогноз ПА несприятливий, характеризується пошкодженням більшої кількості дрібних суглобів, порівняно з хворими на ОА. Перебіг ЕАА теж є різним. У деяких пацієнтів розвивається прогресуюче пошкодження суглобів осового скелета.

Особливість хронічного артриту у дітей — його вплив на ріст кісток та розвиток суглобів (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Часто відзначають затримку росту і розвитку скелета внаслідок нерівномірного навантаження на зони росту кісток (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Мікрогнатія, різниця довжини ніг, аномалії розвитку кульшових суглобів є типовими прикладами цих ускладнень. У тяжких випадках, зокрема у пацієнтів із системним ЮІА, хвороба та її терапія (глюкокортикостероїди) є причиною затримки росту дітей та розвитку остеопорозу (Simon D. et al., 2002; Lien G. et al., 2005).

## ЛІКУВАННЯ

Лікування ЮІА полягає в поєднанні медикаментозної терапії, фізичної реабілітації та психологічної підтримки (Silverman E. et al., 2005a; Ravelli A., Martini A., 2007). На жаль, все ще немає лікарських засобів, які можутьвилікувати цю хворобу. Однак завдяки прогресу в терапії ЮІА прогноз цієї хвороби покращився. Мета лікування — досягнення повного контролю над хворобою, збереження фізичної

активності, забезпечення психологічного супроводу для дитини з ЮІА та запобігання віддаленим наслідкам хвороби чи терапії. Цієї мети досягають завдяки постійному спостереженню пацієнтів із проведенням моніторингу активності та терапії хвороби. Оскільки ЮІА не є однією хворобою, підходи до терапії залежать від варіанта захворювання.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були препаратами основної терапії протягом багатьох десятиліть, їх роль залишається важливою і нині. Лікування більшості хворих на ЮІА починається із застосування НПЗП. Лише деякі НПЗП схвалені для застосування у дітей. Найчастіше використовують диклофенак, напроксен, ібупрофен. Як правило, діти добре переносять ці препарати, а побічні ефекти у них виникають рідше, ніж у дорослих. Досвід застосування інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 у дітей незначний (Reiff A. et al., 2006). Мелоксикам як інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 має доведену ефективність і безпеку, що підтверджено у контрольованих дослідженнях (Ruperto N. et al., 2005a). У рандомізованому контрольованому дослідженні вивчена ефективність мелоксикаму в дозах від 0,125 до 0,25 мг/кг/добу у пацієнтів з ОА та поліартритом. Загалом мелоксикам був ефективнішим і безпечнішим, ніж напроксен. На початку хвороби часто застосовують внутрішньосуглобове введення стероїдів, таких як тріамцінолон. Воно має швидку дію і, найважливіше, попереджує зміни, що ведуть до деформацій кінцівок (вальгусні коліна, вторинні контрактури).

Пацієнти, в яких не досягнуто ефекту при застосуванні НПЗП, є кандидатами для більш агресивної терапії. Лікування глюкокортикостероїдами у середніх або високих дозах застосовують у дітей лише зі системним ЮІА, який не піддається контролю препаратами групи НПЗП. При інших варіантах ЮІА кортикостероїди використовують обережно у зв'язку з великою кількістю можливих побічних ефектів, зокрема припинення та сповільнення росту, що може знівелювати будь-які успіхи у покращанні функції суглобів. Доцільно застосовувати курси терапії глюкокортикостероїдами у низьких дозах, що дає можливість зменшувати вираженість болю та збільшувати об'єм рухів у суглобах хворих на тяжкий поліартрит, у яких очікують ефект від застосування базових препаратів (міст-терапія).

Метотрексат — основний препарат другої лінії для лікування персистуючого активного артриту у хворих на ЮІА, що ґрунтується на його високій терапевтичній ефективності та відсутності значних побічних ефектів (Wallace C.A., 1998; Ravelli A., Martini A., 2000). Позитивний ефект при застосуванні метотрексату відзначають, як правило, через 6–12 тиж від початку терапії. Ефективність метотрексату доведена ще в 1992 р. у контрольованому дослідженні із застосуванням метотрексату у дозуванні 10 мг/м<sup>2</sup> площі тіла 1 раз на тиждень (Giannini E.H. et al., 1992). Дані мультицентрового рандомізованого дослідження свідчать, що максимальний терапевтичний ефект метотрексату розвивається при застосуванні його парентерально у дозі 15 мг/м<sup>2</sup>

щотижня (Ruperto N. et al., 2004a). Супровідна терапія фоліевою чи фоліновою кислотою дозволяє попередити підвищення рівня амінотрансфераз (Hunt P.G. et al., 1997; Ravelli A. et al., 1999). Збільшення дози метотрексату до 30 мг/м<sup>2</sup> щотижня не підвищує його ефективність (Ruperto N. et al., 2004b).

Застосування біологічних методів лікування пацієнтів із ЮІА розширило терапевтичні можливості при ЮІА, який є резистентним до традиційної терапії. У контрольованому дослідженні хворих на поліартрикулярний варіант ЮІА доведено ефективність етанерцепту у дозі 0,4 мг/кг/добу 2 рази на тиждень у хворих, резистентних до метотрексату, або з побічними ефектами від його застосування (Lovell D.J. et al., 2000). Етанерцепт — єдиний інгібітор ФНП, який зареєстрований у світі для застосування у лікуванні дітей. Контрольовані дослідження (Ruperto N. et al., 2005b; 2006) інших інгібіторів ФНП, таких як інфліксимаб і адалімумаб, вже завершено. Повідомлення про ефективність етанерцепту та інфліксимабу у хворих на ювенільний спондилоартрит свідчать про можливість їх застосування у лікуванні цих хвороб (Ruperto N. et al., 2005b; 2006). Як правило, діти добре переносять інгібітори ФНП. Однак лікарям необхідно контролювати потенційні побічні ефекти цих препаратів при їх тривалому застосуванні. При терапії інгібіторами ФНП можлива реактивація туберкульозної інфекції. Тому перед початком лікування має бути задокументована негативна реакція Манту.

Декілька інших базових препаратів також можна застосовувати для лікування. Дані ряду досліджень свідчать, що сульфазалазин покращує перебіг артриту в групі хворих на ентезитасоційований ЮІА (van Rossum M.A. et al., 1998) та у хворих на ювенільну спондилоартритопатію (Burgos-Vargas R. et al., 2002). Проведено дослідження щодо ефективності застосування лефлуноміду при лікуванні поліартрикулярного ЮІА (Silverman E. et al., 2005b), проте досвід використання цього засобу досить обмежений. Ефективність лефлуноміду доведено у лікуванні хворих на РА. Результати клінічних досліджень підтверджують, що лефлуномід є безпечнішим, однак менш ефективним, ніж метотрексат. Через 16 тиж лікування лефлуномідом критеріям ефективності ACR 30 відповідали 68% хворих на ЮІА, при терапії метотрексатом — 89% хворих на ЮІА (Silverman E. et al., 2005c). Лефлуномід — хороший вибір для хворих, які не переносять метотрексат. Крім цього, лефлуномід можна застосовувати для терапії хворих на ЮІА, які не відповіли на лікування метотрексатом, а також перед початком біологічної терапії. Складним залишається вибір лікування при системному ЮІА. Лікування САМ полягає у швидкому застосуванні преднізолону та циклоспорину у високих дозах (Ravelli A. et al., 1996). При безперервному перебігу системного ЮІА часто спроби знизити дозу глюкокортикостероїдів викликають загострення хвороби, відновлення системних проявів та артриту. Препарати, які є інгібіторами ФНП, менш ефективні у лікуванні дітей із СА, ніж при лікуванні поліартриту (Quartier P. et al., 2003; Kimura Y. et al., 2005). Це зумовлено іншими змінами у цитокиновому профілі

дітей із СА. Для лікування резистентного до терапії СА рекомендовано талідомід (Lehman T.J. et al., 2004). У пацієнтів з дуже тяжким, постійно активним перебігом ЮІА використовують автотрансплантацію стовбурових клітин (De Kleer I.M. et al., 2004). В окремих випадках при розвитку амліоїдозу у хворих на ЮІА застосовують алкілюючі препарати (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Повідомлення щодо значного клінічного покращання у дітей із СА при застосуванні інгібіторів ІЛ-1 або ІЛ-6 свідчать про те, що ці цитокини (а не ФНП-α) є основними медіаторами запального процесу і лежать в основі патогенезу цієї хвороби (De Benedetti F., Martini A., 2005; Pascual V. et al., 2005; Yokota S. et al., 2005). Ефективність цих нових лікарських засобів дає надію, яку необхідно підтвердити контрольованими дослідженнями за участю хворих на рефрактерний системний ЮІА.

Важливе значення для успішного лікування хворих на ЮІА з іридоциклітом має рання діагностика ураження очей (Cassidy J.T. et al., 2005; Szer I.S. et al., 2006). Початкова терапія передбачає місцеве застосування глюкокортикостероїдів і мідріатики (у формі очних крапель). У резистентних до місцевої терапії хворих на ЮІА з іридоциклітом необхідно застосовувати системні глюкокортикостероїди. При тяжкому перебігу іридоцикліту застосовують метотрексат, циклоспорин та алкілюючі препарати. Однак контрольовані дослідження щодо ефективності цих препаратів при іридоцикліті не проведені. Ефективність етанерцепту при іридоцикліті не доведена (Reiff A. et al., 2001; Saurenmann R.K. et al., 2006). Поодинокі повідомлення щодо застосування інфліксимабу свідчать про його ефективність (Richards J.C. et al., 2005).

Результати інших досліджень свідчать, що застосування рекомбінантного гормону росту може бути ефективним для лікування тяжкої затримки росту у дітей з ЮІА (Simon D. et al., 2001; Saha M.T. et al., 2004).

Отримана протягом останніх років інформація про молекулярні механізми ревматичного запалення, про особливості цитокинової регуляції в системі імунітету та її роль у патогенезі запалення буде вести до подальших змін у класифікаційних підходах ювенільного артриту і, найголовніше, до принципових змін у схемах терапії цього захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

- Aggarwal A., Misra R.** (1994) Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol. Int.*, 14: 53–56.
- Al-Matar M.J., Petty R.E., Tucker L.B., Malleson P.N., Schroeder M.-L., Cabral D.A.** (2002) The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 46: 2708–2715.
- Ansell B.M.** (1987) Juvenile chronic arthritis. *Scand J. Rheumatol.*, 66: 47–50.
- Arguedas O., Fath A., Andersson-Gäre B., Porras O.** (1998) Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: a 2 year prospective study. *J. Rheumatol.*, 25: 1844–1850.

- Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., Pacheco-Tena C., Hernandez-Garduno A., Goycochea-Robles M.V.** (2002) A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 941–942.
- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al.** (2005) Textbook of pediatric rheumatology. 5<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Elsevier.
- Cazzola M., Ponchio L., De Benedetti F. et al.** (1996) Defective iron supply to erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*, 87: 4824–4830.
- Clemens L.E., Albert E., Ansell B.M.** (1983) HLA studies in IgM rheumatoid factor positive childhood arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 42: 431–434.
- De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A. et al.** (1997) IL-6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-1: a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J. Clin. Invest.*, 99: 643–650.
- De Benedetti F., Martini A.** (1998) Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin-6 mediated disease? *J. Rheumatol.*, 25: 203–207.
- De Benedetti F., Martini A.** (2005) Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum.*, 52: 687–693.
- De Benedetti F., Massa M., Pignatti P., Albani S., Novick D., Martini A.** (1994) Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 93: 2114–2119.
- De Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G.R., Martini A.** (1991) Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 34: 1158–1163.
- De Benedetti F., Ravelli A., Martini A.** (1997) Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 9: 428–433.
- De Kleer I.M., Brinkman D.M., Ferster A. et al.** (2004) Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1318–1326.
- Felici E., Novarini C., Magni-Manzoni S. et al.** (2005) Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 1805–1810.
- Ferucci E.D., Majka D.S., Parrish L.A. et al.** (2005) Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52: 239–246.
- Firestein G.S.** (2005) Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Harris E.D., Budd R.C., Firestein G.S. et al. (Eds.) *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 996–1042.
- Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al.** (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.*, 102: 1369–1376.
- Foell D., Roth J.** (2004) Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.*, 50: 3762–3771.
- Gattorno M., Gerloni V., Morando A. et al.** (2002) Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J. Rheumatol.*, 29: 1774–1779.
- Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al.** (1992) Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA – USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 326: 1043–1049.
- Glass D.N., Giannini E.H.** (1999) Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.*, 42: 2261–2268.
- Gregorio A., Gambini C., Gerloni V. et al.** (2006, 2007) Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 46: 308–313.
- Guillaume S., Prieur A.M., Coste J. et al.** (2000) Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 1858–1865.
- Hafner R., Michels H.** (1996) Psoriatic arthritis in children. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 8: 467–472.
- Hoffman H.M., Rosengren S., Boyle D.L. et al.** (2004) Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*, 364: 1779–1785.
- Hunt P.G., Rose C.D., McIlvain-Simpson G., Tejani S.** (1997) The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J. Rheumatol.*, 24: 2230–2232.
- Janka G., Zur Stadt U.** (2005) Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 82–88.
- Kimura Y., Pinho P., Walco G. et al.** (2005) Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 935–942.
- Leak A.M., Millar-Craig M.W., Ansell B.M.** (1981) Aortic regurgitation in seropositive juvenile arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 40: 229–234.
- Lehman T.J., Schechter S.J., Sundel R.P. et al.** (2004) Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J. Pediatr.*, 145: 856–857.
- Lien G., Selvaag A.M., Flato B. et al.** (2005) A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52: 833–840.
- Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al.** (2000) Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol.*, 27: 491–496.
- Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al.** (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 342: 763–769.
- Maeno N., Takei S., Nomura Y. et al.** (2002) Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease: comment on the article by Kawashima et al. *Arthritis Rheum.*, 46: 2539–2541.
- Martini A.** (2003) Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J. Rheumatol.*, 30: 1900–1903.
- Martini A., Ravelli A., Di Fuccia G., Rosti V., Cazzola M., Barosi G.** (1994) Intravenous iron therapy for severe anaemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lancet*, 344: 1052–1054.
- Meazza C., Travaglio P., Pignatti P. et al.** (2002) Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 46: 232–237.
- Mouy R., Stephan J.L., Pillet P. et al.** (1996) Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J. Pediatr.*, 129: 750–754.
- Murray K.J., Grom A.A., Thompson S.D. et al.** (1998) Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J. Rheumatol.*, 25: 1388–1398.
- Murray K.J., Luyrink L., Grom A.A. et al.** (1996) Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis. *J. Rheumatol.*, 23: 2116–2124.
- Oen K.** (2002) Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 16: 347–360.
- Oen K., Malleson P.N., Cabral D.A., Rosenberg A.M., Petty R.E., Cheang M.** (2002) Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J. Rheumatol.*, 29: 1989–1999.
- Ogilvie E.M., Fife M.S., Thompson S.D. et al.** (2003) The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children: a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families. *Arthritis Rheum.*, 48: 3202–3206.
- Ostrov B.E.** (2004) What is the significance of dry synovitis? *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2: 114–118.



**Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al.** (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.*, 201: 1479–1486.

**Petty R.E.** (1994) Juvenile psoriatic arthritis, or juvenile arthritis with psoriasis? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 12 (10): 555–558.

**Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.** (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. *J. Rheumatol.*, 31: 390–392.

**Prahalad S.** (2004) Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 16: 588–594.

**Prieur A.-M., Stephan J.L.** (1994) Macrophage activation syndrome in children with joint diseases. *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 61: 385–388.

**Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al.** (2003) Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum.*, 48: 1093–1101.

**Ravelli A.** (2002) Macrophage activation syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 14: 548–552.

**Ravelli A.** (2004) Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 22: 271–275.

**Ravelli A., De Benedetti F., Viola S. et al.** (1996) Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J. Pediatr.*, 128: 275–278.

**Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S. et al.** (2005a) Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.*, 52: 826–832.

**Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A. et al.** (2005b) Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr.*, 146: 598–604.

**Ravelli A., Martini A.** (2000) Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J. Rheumatol.*, 27: 1830–1833.

**Ravelli A., Martini A.** (2003) Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(31): 589–593.

**Ravelli A., Martini A.** (2007) Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet*, 369(3): 767–778.

**Ravelli A., Migliavacca D., Viola S., Ruperto N., Pistorio A., Martini A.** (1999) Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 17: 625–627.

**Reiff A., Lovell D.J., Adelsberg J.V. et al.** (2006) Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J. Rheumatol.*, 33: 985–995.

**Reiff A., Takei S., Sadeghi S. et al.** (2001) Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum.*, 44: 1411–1415.

**Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K., Manners P.** (2005) Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 33: 461–468.

**Rosen P., Thompson S., Glass D.** (2003) Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21: 650–656.

**Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al.** (2005a) Comparison of safety, efficacy, and pharmacokinetics for 3 and 6 mg/kg infliximab plus methotrexate therapy in JRA patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23 (37): 67 (abstr).

**Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al.** (2006) 48-week data from the study of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(11): 56 (abstr.).

**Ruperto N., Murray K.J., Gerioni V. et al.** (2004a) Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 50: 2191–2201.

**Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al.** (2004b) A randomized trial of parenteral methotrexate in intermediate versus higher doses in

children with juvenile idiopathic arthritis who failed standard dose. *Arthritis Rheum.*, 50: 2191–2201.

**Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E.D. et al.** (2005b) A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum.*, 52: 563–572.

**Saha M.T., Haapasari J., Hannula S., Sarna S., Lenko H.L.** (2004) Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J. Rheumatol.*, 31: 1413–1417.

**Sailer M., Cabral D., Petty R.E., Malleson P.N.** (1997) Rheumatoid factor positive, oligoarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 24: 586–588.

**Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B., Parker S. et al.** (2006) Tumour necrosis factor (alpha) inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology*, 45: 982–989.

**Sawhney S., Woo P., Murray K.J.** (2001) Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch. Dis. Child.*, 85: 421–426.

**Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al.** (2005) Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1655–1666.

**Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al.** (2005a) Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1655–1666.

**Silverman E., Spiegel L., Hawkins D. et al.** (2005b) Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular – course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52: 554–562.

**Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M.** (2002) Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 29: 1296–1300.

**Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M., Ruiz J.C., Czernichow P.** (2001) Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 14(6): 1483–1486.

**Singh-Grewal D., Schneider R., Bayer N., Feldman B.M.** (2006) Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis. Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum.*, 54: 1595–1601.

**Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N. et al.** (2006) Arthritis in children and adolescents. Oxford University Press, New York.

**Thompson S.D., Moroldo M.B., Guyer L. et al.** (2004) A genome-wide scan for juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum.*, 50: 2920–2930.

**Thomson W., Barrett J.H., Donn R. et al.** (2002) Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 41: 1183–1189.

**Thomson W., Donn R.** (2002) Juvenile idiopathic arthritis genetics – what's new? What's next? *Arthritis Res.*, 4: 302–306.

**van Rossum M.A., Fiselier T.J., Franssen M.J. et al.** (1998) Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum.*, 41: 808–816.

**Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I.** (2001) *Rheumatoische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.* GmbH, München.

**Wallace C.A.** (1998) The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.*, 41: 381–391.

**Wallace C.A., Huang B., Bandeira M., Ravelli A., Giannini E.H.** (2005) Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52: 3554–3562.

**Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al.** (2005) Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody

in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 52: 818–825.

## ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА КЛАССИФИКАЦИЮ И ТЕРАПИЮ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Я.Е. Бойко

**Резюме.** По современным понятиям ювенильный идиопатический артрит — гетерогенная группа заболеваний с хроническим прогрессирующим течением, обуславливающих быструю инвалидизацию детей. В течение продолжительного времени для определения ювенильного идиопатического артрита использовали широкий спектр терминов: болезнь Стилла, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит. В последние годы изменились классификационно-терминологические подходы к определению этого заболевания в мире, а также парадигма его терапии.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, ILAR, классификация, эпидемиология, патогенез, клиника, лечение, прогноз.

## EVOLUTION IN CLASSIFICATION AND TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Ya.E. Boyko

**Summary.** Currently, juvenile idiopathic arthritis is viewed as heterogenic group of diseases with chronic progressive activity that leads to rapid development of physical disability. For a long time juvenile idiopathic arthritis was described using different terms: Still's disease, juvenile arthritis, juvenile rheumatic arthritis, juvenile chronic arthritis. Over the last years, the world scientific views on the classification and terminology of juvenile idiopathic arthritis have significantly changed, as well as the treatment paradigm of this complex disease.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, ILAR, classification, epidemiology, pathogenesis, clinics, treatment, prognosis.

### Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна  
79035, Львів, вул. Дністерська, 27  
Львівська обласна дитяча спеціалізована  
клінічна лікарня  
E-mail: jboyko@ukr.net

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Зв'язок між ревматоїдним артритом та рівнями ерготіоніну в еритроцитах

Taubert D., Lazar A., Grimberg G., Jung N., Rubbert A., Delank K.-S., Perniok A., Erdmann E., Schomig E. (2006)

*Association of rheumatoid arthritis with Ergothioneine levels in red blood cells: a case control study.*

*J. Rheumatol.*, 33: 2139–2145.

**Мета.** Складова частина еритроцитів — ерготіонін (ЕТ) — пріоритетний фізіологічний субстрат органічного перенесення катіонів (ОПК) — на сьогодні розглядається в генетичних дослідженнях у зв'язку з можливістю розвитку ревматоїдного артриту (РА), проте біологічна роль ЕТ та ОПК залишається невідомою. Нами досліджувався зв'язок між концентраціями ЕТ в еритроцитах периферичної крові та виникненням РА.

**Методи.** Концентрація ЕТ в еритроцитах у пацієнтів з РА помірного ступеня активності (n=73) була зіставною з рівнями ЕТ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС, n=62), та остеоартрозом (ОА, n=148), останні розглядалися в контрольній групі пацієнтів з не-РА хронічними запальними захворюваннями. Кореляція між рівнями ЕТ в еритроци-

тах та рівнями ЕТ та ОПК мРНК в CD14+ моноцитах визначена у 10 здорових осіб.

**Результати.** Рівні ЕТ в еритроцитах були достовірно вищі у пацієнтів з РА, з середнім значенням 12,6 μмоль/л (8,1–18,3) порівняно з пацієнтами з ІХС 7,7 (5,0–12,0; p<0,001) та пацієнтами з ОА 7,8 (4,8–12,8; p<0,001). Поширення РА порівняно з контрольною групою не-РА-пацієнтів зростало із підвищенням концентрації ЕТ: з рівнем 0,23 (95% довірчий інтервал 0,13–0,41; p<0,001) у найнижчому квартилі рівнів ЕТ в еритроцитах пацієнтів з РА до 3,11 (95% довірчий інтервал 1,54–6,29; p=0,002) у найвищому квартилі.

Групова різниця у показниках ЕТ зберігалася після урахування антропометричних та клінічних показників (вік, стать, індекс маси тіла, тютюнопаління, тривалість захворювання, рівень гемоглобіну, С-реактивного протеїну, та супутня терапія), а також була незалежною від рівнів глутатіону еритроцитів, а поліморфізму гену ОПК. Рівні ЕТ в еритроцитах лінійно корелювали з концентрацією ЕТ (R<sup>2</sup>=0,936; p<0,001) та ОПК мРНК рівнів (R<sup>2</sup>=0,946; p<0,001) у клітинах CD14+.

**Висновок.** Випадки РА з помірною активністю пов'язані з нез'ясованою етіологією високим рівнем ЕТ в еритроцитах.