



www.printo.it/pediatric-rheumatology/UA/intro

Ювенільний Ідіопатичний Артрит

Версія 2016

1. ПРО ЮІА

1.1. Що це таке?

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є хронічним захворюванням, що характеризується тривалим запаленням суглобів. Типовим ознаками запалення суглобів є біль, набряк та обмеження рухів у суглобі. "Ідіопатичний" означає, що ми не знаємо причини захворювання, а "ювенільний" означає у даному випадку, що скарги з'явилися у віці до 16 років.

1.2. Що означає хронічне запалення ?

Захворювання називають хронічним, коли застосоване лікування не призводить до повноговилікування, а тільки до певного покращення стану хворого зі зменшенням скарг та покращення лабораторних показників.

Це також означає, що на момент постановки діагнозу неможливо сказати, як довго дитина буде хворіти.

1.3. Як часто зустрічається ЮІА?

ЮІА є порівняно рідкісним захворюванням: хворіють приблизно 1-2 дитини на 1.000 дітей.

1.4. Яка є причина цього захворювання?

Наша імунна система захищає нас від впливу різних інфекційних збудників таких як віруси та бактерії. Тому, вона повинна бути в

стані розпізнавати "своє" та "чуже", щоб знищити потенційно небезпечні чинники.

Вважається, що хронічний артрит є наслідком помилкової відповіді нашої імунної системи, що частково втратила здатність розпізнавати "своє" від "чужого" і внаслідок цього пошкоджує власні структури. Це механізм, котрий призводить до запалення, такого як, наприклад, запалення внутрішньої оболонки суглобу. Тому захворювання такі як ЮІА називають "автоімунними", що означає що імунна система діє проти власного організму.

Як при більшості хронічних запальних захворюваннях людини, механізми, що призводять до ЮІА є невідомими.

1.5. Це спадкове захворювання?

ЮІА не є спадковим захворюванням, котре би мало успадковуватися від батьків до дітей. Однак, існують окремі спадкові фактори, котрі роблять деяких людей схильними до захворювання на ЮІА (предиспозиція). Це питання у значній мірі є недослідженим. Є однозначною наукова думка про те, що це захворювання розвивається внаслідок комбінування генетичної предиспозиції та факторів зовнішнього середовища (імовірно інфекції). Не дивлячись на те, що генетична схильність існує, дуже рідко, можуть захворіти на ЮІА двоє дітей в одній сім'ї.

1.6. Як можна хворобу діагностувати?

Діагноз ЮІА ґрунтується на наявності персистуючого (постійного) артрити та після ретельного виключення інших захворювань. Для цього проводиться аналіз анамнезу хвороби, проводять клінічне обстеження та лабораторні дослідження.

Для діагностики ЮІА необхідно, щоб захворювання розпочалося до 16-річного віку, симптоми тривали більше 6 тижнів, а всі інші захворювання, що можуть спричиняти артрит, були виключені. 6-ти тижневий проміжок часу для діагностики ЮІА дає можливість виключити інші форми запалення суглобів, такі що, наприклад, розвиваються після вірусних інфекцій. Термін ювенільний ідіопатичний артрит охоплює всі форми персистуючого (постійного) артрити незрозумілого походження, які розвиваються у дитячому віці.

У термін ювенільний ідіопатичний артрит об'єднані різні форми відомих захворювань із запаленням суглобів (див. нижче). Діагноз ювенільного ідіопатичного артрити ґрунтується на наявності персистуючого артрити і ретельному виключенні інших захворювань. Для цього необхідним є збір анамнезу хвороби, клінічне обстеження і проведення лабораторних обстежень.

1.7. Що відбувається у суглобах?

У суглобовій капсулі є синовіальна оболонка. Це дуже тонка оболонка суглобу. При появі артрити ця оболонка стає товщою, оскільки перетворюється на тканинну, що містить велику кількість запальних клітин. Відбувається нагромадження синовіальної рідини всередині суглобу. Це призводить до набряку, болю, обмеження рухів у суглобі. Типовими проявами запалення є ранкове обмеження рухів у суглобі, яке розвивається після тривалого знерухомлення. Це особливо відчувається зранку (ранкова скутість).

Дитина часто пробує зменшити біль у суглобі, вибираючи для кінцівки положення, що є посередині між згинанням та розгинанням. Це називається вимушеним положенням, оскільки вибір такої позиції призводить до зменшення болю. Якщо таке положення буде утримуватися тривалий час (як правило більше 1 місяця), то ненормальна позиція призведе до вкорочення (контрактури) м'язів та сухожилів та до згинальної контрактури. Якщо артрити не лікувати належним чином, то це може призвести до пошкодження суглобу, що спричинено двома механізмами: 1. Суглобова оболонка стає дуже грубою та утворюється агресивна грануляційна тканина (так званий синовіальний паннус). 2. Відбувається виділення різних субстанцій, що призводить до втрати суглобового хряща та кісткового матеріалу. На рентгенограмах це виглядає як дефект кісткової тканини, так звані кісткові ерозії. Вимушене положення призводить до м'язової атрофії (зменшення м'язової маси) або здовження чи вкорочення м'язу та м'язких тканин, що призводить до формування згинальної контрактури.

2. РІЗНОМАНІТНІ ФОРМИ ЮІА

2.1. Чи існують різні форми захворювання?

Існують різні форми ЮІА залежно від кількості пошкоджених суглобів (олігоартикулярний або поліартикулярний ЮІА) та на підставі наявності наступних симптомів таких як гарячка, висипка та ін. (див. наступний розділ). Поділ на типи захворювання ґрунтується на наявності симптомів впродовж перших 6 місяців після початку захворювання. Йдеться про так звані початкові форми.

2.1.1. Системний варіант

Системний означає, що крім артриту є ще пошкодження різних внутрішніх органів.

Характерною ознакою системного ЮІА є наявність гарячки, висипки та важкого запалення різних органів у організмі, які передують появі артриту або розвиваються пізніше. Це призводить до тривалої, важкої гарячки та висипки, що супроводжується періодами підвищення температури. Серед інших можливих симптомів є м'язові болі, збільшення розмірів печінки, селезінки або лімфатичних вузлів та запалення серця (міокардит) та легень (запалення плевральної оболонки). Артрит, який пошкоджує 5 суглобів може бути на початку захворювання або з'явитися пізніше. Захворювання може виникати як у хлопців, так і у дівчаток, особливо часто хворіють маленькі діти та діти дошкільного віку.

У половини пацієнтів епізоди гарячки та запалення суглобів є тимчасовими. Такі пацієнти мають найкращий віддалений прогноз. У другій половині пацієнтів гарячка зникає, однак прояви артриту стають інтенсивнішими та важко піддаються лікуванню. Системна форма ЮІА становить менше 10% від усіх форм ЮІА. Вона є типовим захворюванням дитячого віку і рідко зустрічається у дорослому віці.

2.1.2. Поліартикулярний ЮІА

Поліартикулярний варіант характеризується наявністю артритів більше 5 суглобів впродовж перших 6 місяців захворювання, які не супроводжуються гарячкою. Залежно від результатів обстеження

крові на наявність ревматоїдного фактору, розрізняють дві форми: РФ- негативний та РФ- позитивний ЮІА.

РФ-позитивний поліартикулярний ЮІА: ця форма зустрічається у дітей дуже рідко (РФ-негативний поліартикулярний ЮІА: ця форма складає близько 15-20% серед всіх форм ЮІА. Будь який суглоб може бути пошкодженим, запалення розвивається у великих та дрібних суглобах.

При обох формах повинно проводитися планування лікування безпосередньо після встановлення діагнозу. Вважається, що раннє і належне лікування дає кращі результати. Однак, на ранніх стадіях захворювання важко прогнозувати терапевтичну відповідь. Відповідь на лікування у всіх дітей є різною.

2.1.3. Олігоартикулярний ЮІА (персистуючий або поширений)

Олігоартикулярний ЮІА є найбільш поширеною формою ЮІА, і становить майже 50% від усіх випадків. Хвороба характеризується пошкодженням менше 5 суглобів впродовж перших 6 місяців при відсутності проявів системного (всього тіла) запалення. Однією з особливостей захворювання є асиметричне пошкодження великих суглобів (наприклад, коліна і гомілково-ступневого суглобу). Іноді пошкоджується тільки один суглоб (моноартикулярна форма). У деяких пацієнтів кількість пошкоджених суглобів збільшується після перших 6 місяців до понад 5 суглобів; ця форма називається олігоартрит поширений. Якщо менше 5 суглобів є пошкодженими впродовж всієї хвороби, то її називають олігоартрит персистуючий. Олігоартрит спостерігають, як правило, у віці до 6 років і головним чином, у дівчаток. При своєчасному і правильному лікуванні, суглобовий прогноз у пацієнтів, у котрих захворювання обмежується пошкодженням небагатьох суглобів, є часто сприятливим. На противагу цьому, прогноз у пацієнтів із залученням більшої кількості суглобів з розвитком поліартриту є дуже різним.

У значної частини пацієнтів може виникнути ускладнення з боку очей. Наприклад, розвивається запалення судин у передній частині очного яблука (передній увеїт). Передня частина судинної оболонки складається з райдужної оболонки і циліарного тіла, тому ускладнення називається хронічним іридоциклітом або хронічним

переднім увеїтом. У деяких хворих на ЮІА повільно розвивається хронічний перебіг, не викликаючи будь-яких очевидних симптомів (таких як біль або почервоніння). Якщо передній увеїт залишиться непоміченим і не буде лікованим, то він прогресує і може призвести до серйозних пошкоджень очей. Таким чином, раннє виявлення цього ускладнення має величезне значення. Оскільки у дитини відсутнє почервоніння очей і дитина не скаржиться на погіршення зору, то передній увеїт може залишитися непоміченим батьками або лікарями. Фактори ризику для розвитку увеїту включають ранній початок ЮІА і позитивне виявлення ANA (антинуклеарні антитіла).

Таким чином, є вкрай важливим проходження дітьми регулярних обстежень у офтальмолога за допомогою спеціального пристрою, як щілинна лампа. Обстеження слід проводити з інтервалом у 3 місяці впродовж тривалого періоду.

2.1.4. Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит характеризується наявністю артриту, пов'язаного з псоріазом (псоріаз). При псоріазі йдеться про запальне захворювання шкіри з вогнищами, покритими лупою, які часто розміщуються на ліктях і колінах. Іноді можуть пошкоджуватися тільки нігті, або ж є позитивний сімейний анамнез з псоріазу. Пошкодження шкіри може розвинутися перед початком артриту або розвивається слідом за ним. Типові ознаки, які вказують на цей субтип ЮІА, є набряк всього пальця руки або ноги (так званий "сосископодібний палець" або дактиліт) і зміни на нігтях (поглиблення /точки). Також може бути, що родич першого ступеня (батько або брат) страждає від псоріазу. Оскільки, може розвинутися хронічний передній увеїт, рекомендовані обстеження у окуліста.

Прогноз є неоднозначним, оскільки терапевтична відповідь залежить від пошкодження шкіри та суглобів. Якщо пошкоджується менше, ніж п'ять суглобів у дитини з артритом, то лікування проводять так само як при олігоартикулярній формі. Якщо пошкодженими будуть більше п'яти суглобів, то лікування проводять як при поліартикулярній формі. Різниця у терапевтичній відповіді залежить від наявності артриту та псоріазу.

2.1.5. Ентезит-асоційований артрит

Найбільш поширеним проявом є артрит, що розвивається переважно у великих суглобах нижніх кінцівок, у поєднанні з ентезитами (запалення сухожиль). Ентезит означає запалення сухожиль, тобто місць кріплення сухожиль до кістки (часто є пошкодженими п'яткові кістки). Локальне запалення у цій ділянці пов'язане із сильним болем. Найчастіше зустрічаються ентезити на підшвах і біля п'яткової кістки у точці, у якій фіксується ахіллове сухожилля. Іноді у цих хворих розвивається гострий передній увеїт. На відміну від інших форм ЮІА, у даному випадку пошкодження очей супроводжується почервонінням та сльозотечею і світлобоязню, що робить його помітним. У більшості пацієнтів, лабораторні обстеження на HLA-B27 дає позитивний результат, цей тест, показує сімейну схильність до хвороби. Цією формою хворіють, зазвичай, хлопці, і, як правило, після 6 року життя. Перебіг цієї форми є дуже різним. У деяких пацієнтів хвороба приходить до ремісії, в той час, як в інших хворих поширюється на нижню частину хребта і з'єднання між крижовою і клубовою кістками, сакроілеальне з'єднання, що призводить до обмеження рухів під час згинання хребта. Ранковий біль у поперековому відділі хребта з супутньою скутістю вказує на запалення суглобів хребта. Ця форма має схожість зі запаленням хребта у дорослому віці, що називається анкілозуючим спондилітом.

2.2 Які причини лежать в основі хронічного іридоцикліту? Чи існує зв'язок з артритом?

Запалення очей (іридоцикліт), викликані помилкою реакції імунної системи, яка спрямована проти очей (аутоімунною). Точний механізм розвитку є невідомим. Це ускладнення переважно спостерігається у пацієнтів, у яких ЮІА розвивається у ранньому віці та позитивних до антинуклеарних антитіл (ANA).

Причини наявності зв'язку між очними захворюваннями та хворобами суглобів є невідомими. Однак, важливо пам'ятати, що артрит та іридоцикліт можуть перебігати незалежно один від одного і тому обстеження зі застосуванням щілинної лампи має здійснюватися регулярно, навіть, коли артрит регресував. Запалення очей може виникнути повторно та перебігати

безсимптомно навіть тоді, коли прояви артриту зменшилися. Перебіг іридоцикліту має періодичні загострення, незалежні від артриту.

Іридоцикліт зазвичай розвивається після появи артриту, але й може бути виявленим одночасно. Рідко може розвивається за деякий час перед артритом. Тоді йдеться про випадок із дуже несприятливим прогнозом, тому що захворювання протікає безсимптомно і може призвести до втрати зору.

2.3. Чи різняться захворювання у дітей та дорослих?

Як правило, так. Поліартікулярний з позитивним РФ, на частку якого припадає близько 70% випадків ревматоїдного артриту у дорослих виявляється тільки в 5% випадків ЮІА. Олігоартикулярна форма з раннім початком захворювання становить близько 50% випадків ЮІА і не зустрічається в дорослих. Системний артрит, який часто виникає у дітей, у дорослих рідко зустрічається.

3. ДІАГНОЗ ТА ТЕРАПІЯ

3.1. Які лабораторні обстеження мають бути проведеними?

На момент постановки діагнозу крім обстеження суглобів і очей необхідно провести певні лабораторні тести, щоб краще визначити форму ЮІА та визначити ризик розвитку у пацієнта специфічних ускладнень, таких, як, наприклад, хронічний іридоцикліт.

Ревматоїдний фактор (РФ) являє собою антитіло, яке може бути виявлене за допомогою лабораторного тесту. Якщо тест є позитивним, і РФ виявляють впродовж тривалого часу у високих концентраціях, то це вказує на певний субтип ЮІА.

Антинуклерні антитіла (АНА), часто виявляють у пацієнтів із олігоартикулярним ЮІА з раннім початком захворювання. У цих хворих на ЮІА є високий ризик розвитку хронічного іридоцикліту, і вони повинні регулярно (кожні три місяці) проходити офтальмологічне обстеження за допомогою щілинної лампи.

HLA-B27 є клітинним маркером, котрий є позитивним у 80 % пацієнтів із ентезит-асоційованим артритом. На противагу цьому, його виявляють у лише 5-8 % здорових людей.

Також є корисним визначення швидкості осідання еритроцитів

(ШОЕ) або визначення С-реактивного білка (СРБ) для визначення загального рівня запального процесу. Однак діагноз та вибір лікування у більшій мірі ґрунтується на клінічних проявах, ніж на результатах лабораторних обстежень.

Залежно від обраної терапії необхідно проводити регулярні лабораторні обстеження (наприклад, загальний аналіз крові, дослідження функції печінки, аналіз сечі), щоб виявляти побічні ефекти лікування та можливі безсимптомні прояви токсичності медикаментів. Запалення в суглобі виявляють в основному при огляді, а іноді за допомогою методів візуалізації, таких як, ультразвукове обстеження. Крім того, слід регулярно здійснювати рентгенологічне обстеження або МРТ (магнітно-резонансна томографія) для оцінки стану здоров'я, темпів росту кісток, щоб відповідно корегувати лікування.

3.2. Як ми можемо ЮІА лікувати?

Не існує якогось специфічного лікування ювенільного ідіопатичного артриту. Метою лікування є пригнічення болю, втоми та скутості, попередження пошкоджень у суглобах та кістках, попередження деформацій для забезпечення нормальної рухової активності та нормального розвитку дітей зі всіма формами артриту. В останнє десятиліття досягнуто величезного прогресу у лікуванні ювенільного ідіопатичного артриту завдяки впровадженню нових ліків, так званих біологічних препаратів. Деякі діти можуть бути резистентними до лікування. Це означає, що, незважаючи на проведене лікування залишаються активними і запаленими суглоби. Хоча існують протоколи терапії для прийняття рішення щодо лікування, але вибір терапії має бути індивідуальним для кожної дитини. Дуже важливо, щоб батьки брали участь у виборі лікування.

Терапія базується, в основному, на призначенні медикаментів, які пригнічують системне запалення і/або запалення у суглобах. Крім цього, використовують реабілітаційні заходи для підтримки функції суглобів і запобігання деформацій.

Терапія є комплексною та потребує співпраці спеціалістів різних галузей (педіатрія, ревматологія, ортопедія, фізіо- та ерготерапія, очні захворювання).

У цьому розділі будуть описані сучасні стратегії лікування ЮІА.

Наступна інформація про окремі медикаменти знаходиться у розділі "Медикаментозна терапія". Прошу звернути увагу, що для кожної країни існує певний перелік затверджених медикаментів і що не всі перераховані медикаменти є доступними у всіх країнах.

Нестероїдні протизапальні препарати

Нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП, вважалися в минулому стандартом терапії для всіх форм ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) та для інших ревматичних захворювань дитячого та підліткового віку. Йдеться про симптоматичні препарати з протизапальним (для пригнічення запального процесу) і жарознижувачим (для зниження температури) ефектами. Симптоматичне лікування означає, що НПЗП не в змозі вплинути на хворобу, але допомагають контролювати запальні симптоми. Найчастіше використовують напроксен та ібупрофен. Аспірин є ефективним і недорогим, але сьогодні використовується рідко через ризик розвитку токсичності (отруєння) (системний вплив через високий рівень у сироватці крові, розвиток токсичності печінки, особливо при системному ЮІА). НПЗП, як правило, добре переносяться. Шлункові скарги, одні з найбільш поширених побічних ефектів у дорослих, у дітей зустрічаються рідко. Іноді один НПЗП є ефективнішим, а на лікування іншим у пацієнта немає ніякої відповіді. Поєднання різних НПЗП не рекомендується. Оптимальний ефект на запалення суглобів, що розвивається після кількох тижнів терапії.

Внутрішньосуглобові ін'єкції (внутрішньосуглобові введення)

Внутрішньосуглобові введення проводять тоді, коли в одному або декількох суглобах спостерігається висока активність захворювання, що ускладнює нормальну рухливість суглобів або у дуже болючі суглоби у дитини. Препаратом для внутрішньосуглобового введення є кортикостероїд тривалої дії. Переважно використовується для внутрішньосуглобового введення гексацетонід триамцинолону, оскільки він має тривалодіючий ефект (часто декілька місяців) з мінімальними системними проявами. Триамцинолону гексацетонід є препаратом вибору при олігоартикулярній формі, і може використовуватися у хворих з іншими формами ЮІА. Цей тип терапії може застосовуватися щодо

одного і того самого суглоба багато разів. Залежно від віку дитини, характеру пошкодженого суглоба і кількості суглобів до запланованого лікування, проводять ін'єкції в суглоб під місцевою анестезією або під загальним наркозом (зазвичай у дітей молодшого віку). Більше ніж 3-4 ін'єкції на рік в один та той самий суглоб не рекомендується проводити.

При необхідності або до початку дії інших призначених ліків, як правило, внутрішньосуглобові ін'єкції проводять у поєднанні з іншими видами терапії, щоб досягнути швидкого зменшення болю і скутості.

Медикаменти другої лінії

Препарати другого ряду використовуються у дітей із поліартритом, у котрих, незважаючи на терапію НПЗП і внутрішньосуглобовими введеннями кортикостероїдних препаратів, є прогресування хвороби. Препарати другого ряду додають до терапії НПЗП, яка зазвичай вже призначена. Ефект більшості препаратів другої лінії розвивається тільки після кількох тижнів або місяців їхнього застосування.

Метотрексат

Не існує ніяких сумнівів, що метотрексат як препарат другої лінії є медикаментом першого вибору для лікування дітей з ЮІА у світі. Профіль ефективності та безпеки метотрексату при багаторічному застосуванні були продемонстровані в багатьох дослідженнях. У медичній літературі встановлена ефективна максимальна доза (15 мг/квадратний метр поверхні тіла при застосуванні через рот або парентерально – зазвичай шляхом підшкірних введень). Таким чином, застосування один раз на тиждень метотрексату, особливо у дітей із поліартикулярним ЮІА, є препаратом вибору.

Метотрексат є ефективним у більшості пацієнтів. Він має протизапальну дію. З невідомих причин, приводить у деяких пацієнтів до затримки у прогресуванні захворювання або навіть до стихання хвороби. Метотрексат звичайно добре переноситься, однак, поява нудоти та підвищення активності печінкових трансаміназ є серед найбільш поширених побічних ефектів. Під час проведення лікування необхідно регулярно проводити лабораторні обстеження для того, щоб вчасно виявляти можливі побічні ефекти препарату (токсичність).

Метотрексат є схваленим у багатьох країнах для використання у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Рекомендується поєднувати застосування метотрексату з прийомом фолієвої кислоти, вітаміном, який знижує ризик розвитку побічних ефектів (особливо таких, які призводять до пошкодження печінки) .

Лефлуномід

Лефлуномід є альтернативою метотрексату та призначається дітям із непереносимістю метотрексату. Лефлуномід застосовують у вигляді таблеток. Ефективність такого лікування була продемонстрована в дослідженнях пацієнтів, хворих на ЮІА. Однак цей препарат є дорожчим, ніж метотрексат.

Салазопірин та Циклоспорин

Інші небіологічні медикаменти, такі як салазопірин, є ефективними для лікування ЮІА. Вони, як правило, гірше переносяться у порівнянні з метотрексатом. Досвід використання салазопірину є значно меншим, ніж досвід застосування метотрексату. На сьогоднішній день не проведені відповідні дослідження оцінки ефективності інших препаратів, зокрема, циклоспорину. Салазопірин і Циклоспорин у даний час використовуються рідше. Особливо у країнах, де біологічні препарати є широко доступними. Циклоспорин є важливим препаратом, який використовується в комбінації з кортикостероїдами для лікування синдрому активації макрофагів у дітей з системним ЮІА. При синдромі активації макрофагів йдеться про серйозне і потенційно життєвонебезпечне ускладнення системного ЮІА, яке розвивається внаслідок сильної активації системного запального процесу.

Кортикостероїди

Кортикостероїди є ефективними протизапальними препаратами, застосування котрих є обмеженим, оскільки їх довготривале використання супроводжується значними побічними ефектами, серед яких - остеопороз і зниженням темпів росту. Однак використання кортикостероїдів є важливим для лікування системних симптомів, які виявляються стійкими до інших засобів лікування, а також для лікування життєвонебезпечних системних ускладнень, а також в якості "місток-терапії" для контролю

активного захворювання до часу початку дії медикаментів другої лінії.

Топічні кортикостероїди (очні краплі) призначають для лікування іридоцикліту. У важких випадках можна вводити кортикостероїди в очне яблуко або призначати системні кортикостероїди.

Біологічні препарати

В останні роки впроваджено лікування біологічними препаратами , які відкрили зовсім нові терапевтичні перспективи. Лікарі використовують цей термін для препаратів, які отримані за допомогою біотехнології з генетично модифікованих організмів (біоінженерія) і, на відміну від метотрексату або лефлуноміду, діють , переважно, проти конкретних молекул (фактор некрозу пухлини або TNF, інтерлейкін 1, інтерлейкін 6 або Т-клітинні стимулюючі молекули). Доведено, що біологічні препарати можуть ефективно використовуватися для гамування типового запального процесу при ЮІА. На даний час існують різні біологічні препарати, які схвалені для використання у хворих на ЮІА (їхній перелік подано нижче).

Анти-ФНП-медикаменти

Анти-ФНП-медикаменти є речовинами, котрі ефективно пригнічують туморнекротичний фактор (ФНП), ключову речовину запального процесу. Вони можуть застосовуватися як монотерапія або у комбінації з метотрексатом і є ефективними у лікуванні більшості пацієнтів. Їх дія починається відносно швидко, і впродовж декількох років застосування і до цього часу вони виявилися безпечними (див. наступний розділ "Безпека"). Тим не менше, необхідні тривалі дослідження для виявлення можливих довготривалих побічних ефектів. Біологічні препарати, в тому числі різні види інгібіторів ФНП, є найбільш вживаними препаратами у лікуванні хворих на ЮІА, і вони значно різняться за способом та частотою введення. Так, Етанерцепт, наприклад, вводять один або два рази на тиждень, а адаліумаб вводять кожні два тижні підшкірно, в той час, як інфліксімаб вводять один раз на місяць шляхом внутрішньовенної інфузії. Інші препарати (наприклад, голіумаб і цертолізумаб пегол) все ще є у стадії апробації для застосування у дітей, є й інші молекули, які в даний час вивчаються у лікуванні дорослих, і, в майбутньому, можливо будуть

застосовуватися для лікування дітей.

Як правило, терапія анти-ФНП використовується майже при всіх формах ЮІА. Винятком є персистуючий олігоартрит, який зазвичай не потребує лікування біологічними препаратами. Застосування цих препаратів при системному ЮІА є обмеженим. Таким пацієнтам, як правило, призначають інші біологічні препарати, наприклад, такі як анти-ІL-1 (анакінра і канакіумаб) або анти-ІL-6 (тоцилізумаб). Анти-ФНП препарати використовують у вигляді монотерапії або в комбінації з метотрексатом. Як і усі препарати другої лінії, ці препарати слід застосовувати під суворим медичним наглядом.

Анти- CTL4-Ig (абатацепт)

Препарат абатацепт має інший механізм дії, котрий націлений проти групи білих кров'яних клітин, які називаються Т-лімфоцитами. На даний час він може бути використаний для лікування дітей з поліартритом, які не відповідають на терапію метотрексатом або іншими біологічними препаратами.

Анти-Інтерлейкін-1 (анакінра і канакіумаб) та анти-Інтерлейкін-6 (тоцилізумаб)

Ці медикаменти особливо ефективні для лікування системного ЮІА. Зазвичай лікування системного ЮІА починають з кортикостероїдів. Хоча кортикостероїди ефективні, проте можуть викликати побічні ефекти, зокрема, впливати на ріст. Якщо активність захворювання впродовж короткого часу (зазвичай кілька місяців) не контролюється кортикостероїдами, до лікування додають анти-ІL-1 (анакінра або канакіумаб) або анти-ІL-6 (тоцилізумаб), – ліки, які лікують як системні прояви (лихоманка), так і артрит. У дітей із системним ЮІА, системні прояви іноді спонтанно зникають, але зберігаються прояви артриту. У цих випадках, метотрексат можна вводити у вигляді монотерапії або в комбінації з анти-ФНП препаратами або абатацептом. Тоцилізумаб можна використовувати при системному і поліартикулярному ЮІА. Його ефективність було продемонстровано спочатку у лікуванні системного, а потім – поліартикулярного ЮІА, препарат може бути використаний у лікуванні пацієнтів, які не відповіли на метотрексат чи інші біологічні препарати.

Інші додаткові способи лікування

Реабілітація

Реабілітація є важливим компонентом лікування. Вона включає застосування відповідних вправ та при потребі використання суглобових шин для утримання суглобу у зручній позиції для попередження болю, скутості, вкорочення м'язів та суглобових деформацій. Реабілітація повинна розпочинатися відразу і застосовуватися регулярно, щоб поліпшити і зберегти здоровими суглоби та м'язи.

Ортопедичні операції

Основною підставою для проведення ортопедичних операцій є протезування суглобів (в основному кульшового і колінного суглобів) при наявності руйнування суглобу, а також хірургічне розслаблення м'язових тканин при тривалих контрактурах.

3.3 Чи існують які-небудь альтернативні / додаткові методи лікування?

Існує багато додаткових і альтернативних методів лікування, що може уводити в оману пацієнтів та їх родичів. Ви повинні ретельно подумати про ризики та користь таких методів лікування, оскільки їх користь є недостатньо обгрунтованою з погляду втрати необхідного часу, навантаження на дитину і вкладання невідповідних коштів. Якщо ви хочете спробувати додаткові та альтернативні методи лікування, обговоріть, будь ласка, цю можливість з Вашим ревматологом. При деяких методах цього лікування може відбуватися взаємодія зі звичайними ліками. Більшість лікарів не заперечують проти застосування альтернативних методів лікування, якщо Ви будете дотримуватися лікарських призначень. Це дуже важливо, щоб Ваша дитина не припиняла прийому прописаних ліків. Якщо медикаменти, такі як кортикостероїди, є необхідними для контролю за захворюванням, то їх відміна є небезпечною поки хвороба залишається активною. Будь ласка, обговоріть всі питання щодо застосування медикаментів із лікуючим лікарем Вашої дитини.

3.4. Коли починати лікування?

На даний час існують міжнародні та національні рекомендації, які допомагають лікарям та родинам зробити вибір лікування.

Нещодавно науковим товариством ревматологів США (Американський коледж ревматології (ACR)) опубліковані міжнародні рекомендації (www.rheumatology.org), і в даний час створюються наступні Європейським товариством з педіатрії та підліткової ревматології (дитячої ревматології Європейського товариства (PRES) (www.pres.eu).

Відповідно до цих рекомендацій лікування дітей з менш вираженою хворобою (декілька уражених суглобів), як правило, починають з НПЗП і ін'єкцій кортикостероїдів.

У лікуванні хворих з важким ЮІА (кілька уражених суглобів) спочатку призначають метотрексат (або рідше лефлуномід), і якщо не досягнуто достатнього ефекту, додають біологічне лікування (як правило, анти-ФНП) як монотерапію або в комбінації з метотрексатом. Дітям, які не відповідають на лікування метотрексатом або біологічними препаратами, або їх не переносять можна призначати інший біологічний препарат (інший анти-ФНП препарат або абатацепт).

3.5 Яке застосування передбачає перелік дозволених педіатричних медикаментів, показів до застосування, і майбутніх методів лікування?

Ще 15 років тому, застосування препаратів для лікування ЮІА, і багатьох інших захворювань у дитячому та підлітковому віці не були достатньо вивченими. Це означає, що лікарі призначали ліки на підставі власного досвіду або на основі досліджень, проведених на дорослих хворих.

Насправді, в минулому було важко проводити клінічні дослідження в галузі дитячої та підліткової ревматології. Це було зумовлено, з одного боку, відсутністю фінансування досліджень у дітей і, з іншого боку, через відсутність інтересу з боку фармацевтичної промисловості до малого і неприбуткового педіатричного ринку. Кілька років тому, ця ситуація різко змінилася. Причиною стало введення "Закону про кращі фармацевтичні препарати для дітей" у Сполучених Штатах і створення спеціального законодавства розвитку лікарських засобів для дітей (педіатричні правила) в

Європейському Союзу (ЄС). Ці ініціативи змушують фармацевтичні компанії вивчати також і у дітей медикаменти.

У США і ЄС у співпраці з двома великими мережами – Організацією міжнародних досліджень у дитячій та підліткової ревматології (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO на www.printo.it)), яка об'єднує більш ніж 50 країн по всьому світу, і Дослідницькою групою зі співробітництва у дитячій та підлітковій ревматології (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG на www.prcsg.org)) з Північної Америки, введені ініціативи позитивно вплинули на розвиток педіатричної та підліткової ревматології та, особливо, на розвиток нових методів лікування для дітей з ЮІА. Сотні сімей, що мають дітей хворих на ЮІА, які лікувалися в PRINTO- або PRCSG- центрах у всьому світі, взяли участь у цих клінічних випробуваннях, що дало можливість для всіх дітей з ЮІА отримати лікування за допомогою препаратів, які були спеціально апробованими. Іноді участь у цих дослідженнях передбачає використання плацебо (тобто, таблетки або розчину без діючої речовини), щоб переконатися, що досліджуваний медикамент приносить більше користі, ніж шкоди.

Завдяки цій науково-дослідницькій діяльності сьогодні є можливість застосовувати ряд препаратів у хворих на ЮІА. Це означає, що регулюючі органи в США (FDA), Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) і різних національних органів, які перевірили наукову інформацію, яка отримана з клінічних досліджень і це дало можливість отримати дозвіл фармацевтичним компаніям на випуск ліків, використання яких у лікуванні дітей є ефективним і безпечним.

До списку медикаментів спеціально призначених для лікування ЮІА відносяться метотрексат, етанерцепт, адалімумаб, абатацепт, тоцилізумаб і канакімумаб

В даний час вивчається багато інших медикаментів для лікування дітей. Таким чином, існує можливість того, що Ваш лікар може запропонувати Вашій дитині взяти участь у такому дослідженні. Існують інші препарати, які офіційно не схвалені для використання в ЮІА. До них належать різні НПЗП, азатіоприн, циклоспорин, анакінра, інфліксімаб, голімумаб і цертолізумаб. Ці препарати також можуть бути використані без затверджених показів для застосування (так зване, призначення поза затвердженими показами), і лікар Вашої дитини може запропонувати в певних

випадках їхнє використання, особливо тоді, коли інші методи лікування недоступні.

3.6. Які існують основні побічні ефекти терапії?

Медикаменти, що використовуються для лікуванні ЮІА, як правило, добре переносяться. Шлункова непереносимість є найбільш частим побічним ефектом НПЗП (які повинні вживатися разом з їжею), зустрічається у дітей рідше, ніж у дорослих. НПЗП можуть викликати підвищення в крові рівня певних ферментів печінки; але ці побічні від вживання ліків ефекти розвиваються, за винятком аспірину, рідко.

Метотрексат також добре переноситься. Нерідко спостерігаються побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як, наприклад, нудота і блювання. Для того, щоб відстежувати потенційну токсичність (пошкодження органів), важливо контролювати печінкові ферменти при проведенні звичайних обстежень крові. Найбільш поширеними змінами у лабораторних обстеженнях є збільшення печінкових ферментів, котрі після відміни препарату або зниження дози метотрексату знову нормалізуються. Введення фолінової або фолієвої кислоти є ефективним у зниженні частоти гепатотоксичності. Лише в окремих випадках зустрічаються реакції гіперчутливості до метотрексату.

Салазопірин досить добре переноситься. До найбільш поширених побічних ефектів належить поява висипання, шлунково-кишкових проблем, підвищення рівня трансаміназ (токсичність печінки) і лейкопенія (зниження рівня білих кров'яних клітин, що спричиняє ризик розвитку інфекційних ускладнень). Таким чином, необхідно проводити рутинні лабораторні обстеження при використанні як салазопірину, так і метотрексату.

Довготривале використання кортикостероїдів у високих дозах пов'язано з деякими серйозними побічними ефектами. Вони включають порушення темпів росту і остеопороз. Кортикостероїди у високих дозах викликають підвищене відчуття голоду, яке може призвести до ожиріння. Тому важливо, рекомендувати дітям їсти продукти, які задовольняють почуття голоду, але не збільшують калорійності харчового раціону.

Біологічні препарати - принаймні, в перші роки лікування - зазвичай

добре переносяться. Пацієнти повинні ретельно обстежуватися щодо виникнення можливих інфекцій або інших небажаних подій. Проте, слід ще раз наголосити, що існує обмежена кількість даних (тільки кілька сотень дітей взяли участь у клінічних дослідженнях) впродовж обмеженого періоду (біологічні препарати використовуються тільки з 2000 року). З цих причин, в даний час існують різні реєстри хворих на ЮІА, що допомагають проводити тривале спостереження за біологічним лікуванням дітей на національному (наприклад, у Німеччині, Великобританії, США та інших) і на міжнародному рівні (наприклад, Pharmachild, проект, що проводять PRINTO і PRES). Метою є моніторинг дітей з ЮІА, щоб вивчити, чи тривале (кількарічне застосування препарату) є безпечним.

3.7. Як довго має тривати лікування?

Лікування має продовжуватися доти, поки хвороба утримується. Тривалість хвороби не може бути передбаченою; в більшості випадків, ЮІА утримується від декількох до багатьох років. Перебіг ЮІА часто характеризується періодичним стиханням і повторним загостренням захворювання, що потребує проведення змін у терапії. Повне припинення лікування слід розглядати тільки тоді, коли проявів артриту немає впродовж певного часу ($\geq 6 - 12$ місяців). Тим не менше, не існує жодних доступних даних про можливе рецидивування захворювання після припинення прийому препарату. Зазвичай лікарі спостерігають за перебігом хвороби, поки дитина не стала дорослою, навіть якщо артрит не проявляється жодними симптомами.

3.8. Обстеження очей (за допомогою щілинної лампи): як часто та з яким інтервалом?

У пацієнтів із ризиком пошкодження очей (зокрема, в разі позитивного ANA) обстеження за допомогою щілинної лампи повинні проводитися принаймні кожних три місяці. Пацієнти, у яких спостерігався іридоцикліт, повинні обстежуватися частіше, відповідно до ступеня важкості пошкодження очей.

Хоча ризик розвитку іридоцикліту з часом зменшується, однак поява іридоцикліту може відбутися навіть через багато років після

початку артриту. Таким чином, доцільно, проводити офтальмологічні обстеження впродовж багатьох років, навіть тоді, якщо прояви артриту стихли.

Гострий увеїт, який може виникати у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, перебігає симптоматично (почервоніння очей, біль в очах і підвищена чутливість до світла або світлобоязнь). Якщо з'являються такі скарги, слід звернутися до офтальмолога. На відміну від іридоцикліту для ранньої діагностики увеїту не потрібні періодичні огляди за допомогою щілинної лампи.

3.9. Який є довготерміновий перебіг (прогноз) захворювання?

Прогноз артриту значно покращилася впродовж останніх років, але все ще залежить від ступеня важкості або клінічної форми ЮІА, та належного раннього лікування. В даний час проводяться дослідження з метою розробки нових лікарських засобів і біологічних препаратів, щоб зробити лікування доступним для всіх дітей. Прогноз артриту значно покращився за останнє десятиліття. Загалом, близько 40% дітей через 8 - 10 років після початку захворювання вже не залежать від медикаментів і не мають жодних симптомів хвороби (ремісія). При цьому найчастіше ремісію можна спостерігати при олігоартикулярній персистуючій та системній формах.

Прогноз у хворих на системний ЮІА є різним. Близько половини хворих мають незначні прояви артриту, і захворювання проявляється головним чином через періодичні загострення. У цих пацієнтів прогноз, зрештою, є добрим, оскільки хвороба спонтанно регресує. У іншій частини пацієнтів захворювання характеризується стійким артритом, в той час як системні симптоми впродовж наступних років регресують. У цієї групи пацієнтів можуть розвиватися важкі пошкодження суглобів. У невеликої частини пацієнтів можуть утримуватися системні прояви при одночасному залученні суглобів. Ці пацієнти мають гірший прогноз, у них може розвинути так званий амілоїдоз. Це серйозне ускладнення, яке потребує імуносупресивної терапії. Подальша розробка цілеспрямованої біологічної терапії з анти-IL-6 (тоцилізумаб) і анти-IL-1 (анакінра та канакіумаб) препаратів, ймовірно, призведе до значного поліпшення довготермінового

прогнозу.

РФ-позитивний поліартикулярний ЮІА часто демонструє прогресуючий перебіг і може призвести до важких пошкоджень суглобів. Ця дитяча форма є подібною до РФ-позитивного (РФ) ревматоїдного артрит у дорослому віці.

РФ-негативний поліартикулярний ЮІА є складним, як щодо клінічної картини, так і щодо прогнозу. Тим не менше, загальний прогноз є набагато кращим, аніж для РФ-позитивного поліартикулярного ЮІА, оскільки лише у близько чверті пацієнтів розвиваються пошкодження суглобів.

Для олігоартикулярного ЮІА суглобовий прогноз є сприятливим, якщо хвороба обмежується пошкодженням лише декількох суглобів (так званий персистуючий олігоартрит). Пацієнти, у яких задіяються багато суглобів (поширений олігоартрит), мають такий самий прогноз, як і пацієнти з РФ-негативним поліартикулярним ЮІА.

У багатьох пацієнтів із псоріатичним ЮІА хвороба нагадує олігоартикулярний ЮІА, в той час як у інших пацієнтів захворювання має схожість до псоріатичного артрит у дорослому віці.

Також у хворих на ентезит-асоційований артрит немає жодного конкретного прогнозу. У деяких пацієнтів захворювання стихає, в той час, коли у інших прогресує і може спричинити розвиток пошкодження крижово-клубових суглобів.

На даний час не існує достовірних клінічних та лабораторних даних для передбачення прогнозу на ранніх стадіях захворювання, і лікарі не можуть передбачити, які пацієнти мають гірший прогноз. Таке прогнозування мало би значне клінічне значення, оскільки це дозволить виявляти пацієнтів, котрим слід було б розпочинати терапію з більш агресивного лікування. Інші лабораторні маркери, які ще зараз досліджуються, зможуть служити для прогнозування припинення лікування метотрексатом або біологічними препаратами.

3.10. І як ставитись до іридоцикліту?

Якщо іридоцикліт не лікувати, це може мати дуже серйозні наслідки, такі як помутніння кришталіка ока (катаракта) і сліпота. Якщо проводити лікування на ранніх стадіях, то симптоми хвороби

на тлі лікування регресують, бо очні краплі контролюють запалення і розширюють зіницю. Якщо очні краплі не контролюють симптомів хвороби, то можна призначати біологічні препарати. Однак, немає переконливих наукових доказів кращого вибору для лікування важкого іридоцикліту, оскільки відповідь на лікування є різною у різних дітей. Таким чином, рання діагностика має вирішальне значення для прогнозу. Катаракта також може розвиватися у результаті тривалого лікування кортикостероїдами, особливо у пацієнтів із системним ЮІА.

4. ПОВСЯКДЕННЕ ЖИТТЯ

4.1. Чи можна вплинути на перебіг захворювання за допомогою спеціального харчування?

Не існує жодних доказів того, що дієта впливає на перебіг хвороби. Як правило, дитина повинна щоденно харчуватися збалансованою їжею, нормальною та відповідною до віку. Пацієнтам, що отримують кортикостероїди, слід бути обережними, щоб не їсти занадто багато, оскільки ці медикаменти збільшують апетит. Під час лікування кортикостероїдами слід уникати дуже калорійних продуктів і солі, навіть якщо дитина приймає тільки невелику дозу цих препаратів.

4.2. Чи може клімат впливати на перебіг захворювання?

Не існує жодних доказів того, що клімат має вплив на перебіг захворювання. Однак, ранкова скутість довше утримується у холодну погоду.

4.3. Який внесок маю вправи та фізіотерапія?

Метою вправ і фізичної терапії є те, щоб дитина була в стані оптимально брати участь у всіх щоденних заходах і виконувати всі необхідні соціальні ролі. Крім того, вправи і фізіотерапія сприяють здоровому способу життя. Здорові суглоби і м'язи є підставою для досягнення цих цілей. Вправи і фізіотерапія дають можливість покращити рухливість суглобів, стабільність суглобів, гнучкість м'язів, м'язову силу, координацію і витривалість (стан загальної

кондиції). Ці характеристики здорового опорно-рухового апарату необхідні для того, щоб дитина успішно і безпечно брала участь у шкільному та позашкільному активному житті, в тому числі розвагах і спорті. Фізіотерапія та домашні програми рухової активності можуть допомогти досягти необхідної сили та витривалості.

4.4. Чи заняття спортом є дозволені?

Спортивні заняття є одними з основних занять у повсякденному житті здорової дитини. Одна з цілей терапії хворих на ЮІА полягає в тому, щоб дитина вела нормальний спосіб життя, не відчуваючи себе аутсайдером. Загальні рекомендації є такими, які дозволяють пацієнту брати участь у спортивних заходах за умови самоконтролю: до появи болю в суглобах. Водночас слід доручити вчителям фізкультури попереджувати спортивні травми, особливо у підлітків. Механічне навантаження є дійсно шкідливим для запаленого суглоба, однак вважається, що така шкода є набагато меншою, ніж психологічний тягар, внаслідок якого дитина не бере участі у спортивних заходах із друзями. Дана рекомендація пов'язана із загальним підходом, який заохочує дитину бути самостійною і в стані оцінити свій стан та обмеження, що зумовлені цим захворюванням.

Незалежно від цих міркувань, мають переважати такі види спорту, при яких немає або є тільки мінімальне механічне навантаження на суглоби. До них належить плавання або їзда на велосипеді.

4.5. Чи може дитина регулярно відвідувати заняття?

Це дуже важливо, щоб дитина регулярно брала участь у навчанні. Обмеження рухливості може бути проблемою для відвідування занять, що спричинено труднощами у ходьбі, швидкою втомлюваністю, болем або скутістю. Таким чином, важливо в деяких випадках пояснити викладацькому колективу та однокласникам причини рухового обмеження дитини і забезпечити її засобами мобільності, ергономічними меблями та інструментами для писання чи друкування. Участь у заняттях фізичного виховання та інших спортивних заходах слід підтримувати, не дивлячись на рухове обмеження, котре зумовлене активністю хвороби. Важливо,

щоб колектив викладачів був поінформованим про ЮІА, а також знав про перебіг хвороби і про те, що можуть розвиватися нові хвилі загострення. Це, можливо, буде потрібно, щоб підготуватися до можливого домашнього навчання. Крім того, важливо, пояснити вчителю про потенційні потреби дитини: відповідний стіл, регулярні фізичні вправи під час занять, щоб запобігти скутості суглобів і, можливо, попередити труднощі при писанні. Якщо це тільки можливо, пацієнти повинні брати участь у фізичному вихованні. У цьому випадку слід звернути увагу на ті моменти, що обговорювалися вище у зв'язку зі спортивними заходами. Школа ж для дитини є те саме, що для дорослого робота, – місце, де вона навчається, щоб стати незалежною і реалізованою особистістю. Батьки та вчителі повинні зробити все, що в їхніх силах, щоб заохочувати хвору дитину брати участь у шкільних заходах. Метою яких є, з одного боку, досягнення академічних успіхів, а з іншого боку, забезпечення спілкування з однокласниками та дорослими, що приносить дитині самопізнання і визнання дитини її друзями.

4.6. Чи дозволені щеплення?

Коли пацієнт отримує імуносупресивну терапію (кортикостероїди, метотрексат, біологічні препарати) слід відкласти вакцинацію живими вакцинами (наприклад, проти краснухи, кору, епідемічного паротиту, поліомієліту та туберкульозу), щоб уникнути потенційного ризику поширення інфекції у зв'язку зі зменшенням імунного захисту. В ідеалі, ці вакцини повинні бути введені перед початком лікування кортикостероїдами, метотрексатом або біологічними препаратами. Вакцини, які складаються з неживих мікроорганізмів, що містять тільки інфекційні білки (проти правцю, дифтерії, поліомієліту, гепатиту В, кашлюку, пневмококової, менінгококової гемофільної інфекції) можуть бути введені. У такому випадку існує ризик того, що вакцина буде неефективною через стан імуносупресії у дитини і забезпечить менший захист. Тим не менше, рекомендується дотримуватися графіка вакцинації у дітей раннього віку, хоча ступінь захисту буде меншим.

4.7. Чи зможе дитина вести нормальне доросле життя?

Це одна з основних цілей лікування, яка може бути досягнутою в більшості випадків. Результати лікування ЮІА значно покращилося завдяки новим лікам і будуть ще кращими у майбутньому. Поєднання медикаментозного лікування та реабілітації дає можливість запобігати пошкодження суглобів у більшості пацієнтів.

Необхідно також ретельно спостерігати за психологічним впливом хвороби на дитини та її сім'ю. Хронічне захворювання, таке як ЮІА, становить важке завдання для всієї родини. Що важчою є хвороба, тим складніше, звичайно, впоратися з нею. Дитині буде важко подолати свою хворобу, якщо це не вдається навіть її батькам. Батьки мають тісні стосунки з дитиною, щоб захистити її від можливих проблем, і ця опіка може бути надмірною.

Позитивне ставлення батьків, які заохочують своїх дітей, незважаючи на хворобу бути наскільки це можливо самостійними, є надзвичайно корисним для дитини, бо дає можливість впоратися з проблемами, які виникають через хворобу, пізнати своїх однокласників і розвивати незалежну, гармонійну особистість.

При потребі команда з дитячої ревматології повинна запропонувати дитині психосоціальну підтримку.

Крім цього, об'єднання родин та громадські організації можуть допомогти родинам подолати хворобу.