

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Арсеньева С.В., Шаповаленко А.Н.

Лаборатория ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — самый редкий субтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), являющийся эквивалентом РА у взрослых и проявляющийся преимущественно симметричным полиартикулярным поражением, быстрым структурным прогрессированием с формированием внутрисуставных эрозий, наличием положительного ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Цель исследования — анализ демографических, клинических и лабораторных особенностей серопозитивного ЮРА и медикаментозной терапии по данным ретроспективного 10-летнего исследования.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с диагнозом серопозитивного ЮРА, подтвержденным в соответствии с классификационными критериями ILAR, находившиеся на стационарном лечении в детском ревматологическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2010 по 2020 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводимая терапия.

Результаты и обсуждение. Всего было включено 70 пациентов, что составило 6,5% общего числа больных со всеми клиническими вариантами ЮИА. Среди них значительно преобладали девочки (88,6%), соотношение мальчиков и девочек — 1:7,8. Медиана возраста дебюта ЮРА — 12,2 [7,0; 14,0] года; медиана продолжительности заболевания на момент верификации диагноза — 6 мес [4; 12]; медиана числа активных суставов на момент установления диагноза ЮРА — 16,5 [10,75; 23,25], у 11,2% пациентов в дебюте (в первые 6 мес) заболевания был выявлен олигоартрит. В течение первого года болезни у 42,9% определялась II рентгенологическая стадия, у 50% — III стадия и у 7,1% — IV стадия. Положительный РФ был обнаружен у 94,3% пациентов, позитивность по АЦЦП — у 78,6%, сочетание позитивности по РФ и АЦЦП — у 72,9%, только положительные АЦЦП — у 5,7%. Медиана СОЭ на момент верификации диагноза составляла 29 [19,75; 44,5] мм/ч, СРБ — 15,0 [6,9; 34,4] мг/л. Внеуставные проявления заболевания обнаружены у 18 пациентов (25,7% общего числа больных): повышение температуры тела — у 5 (7,2%), лимфаденопатия — у 17 (24,3%), поражение легких — у 3 (4,3%), ревматоидные узелки — у 2 (2,9%), перикардит и увеит — по 1 (по 1,4%) пациенту. Синдром Шёгрена диагностирован у 25,7% больных, аутоиммунный тиреоидит — у 8,6%. Семейный анамнез, отягощенный по аутоиммунной патологии, имели 22,8%.

Нестероидные противовоспалительные препараты применяли 97,1% пациентов; глюкокортикоиды — 48,6%; синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): только метотрексат (МТ) — 55 (78,6%), последовательно 2 сБПВП — 10 (14,3%), 3 сБПВП — 5 (7,1%); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 66 (94,2%). В течение первого года заболевания генно-инженерная биологическая терапия инициирована у 78,6% пациентов из-за быстрого прогрессирования эрозивного процесса. Получили 1 ГИБП 64,3% детей, 2 и 3 ГИБП соответственно 18,6 и 7,1%. В качестве первого ГИБП чаще всего использовался абатацепт (АБЦ) — 45,7%. Причинами пересмотра терапии в большинстве наблюдений стали ее вторичная неэффективность, а также серьезные нежелательные реакции у 4 пациентов (инфузионные реакции на АБЦ и инфликсимаб — у 2, выраж туберкулиновых проб — у 2). Различия в частоте выявления АЦЦП в группе с эффективным длительным использованием только 1 ГИБП и в группе, в которой потребовалось переключение на другой ГИБП, были статистически незначимы. У пациентов с серопозитивным ЮРА при наличии системных проявлений, высокой клинической и лабораторной активности при выборе ГИБП предпочтение отдавалось тоцилизумабу или ритуксимабу (РТМ), а в случаях выявленного синдрома Шёгрена — РТМ или АБЦ.

Заключение. Серопозитивный ЮРА является редким субтипом ЮИА, имеющим исходно неблагоприятное течение. Большинству пациентов требуется раннее назначение агрессивной терапии, включающей МТ и ГИБП, в связи с быстрым прогрессированием эрозивного артрита. Наличие системных проявлений и/или синдрома Шёгрена играет определяющую роль в выборе конкретного ГИБП. Наличие АЦЦП не влияет на выбор или смену ГИБП.

Ключевые слова: серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; метотрексат; дети.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС и др. Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2021;15(1):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-20-26

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis: analysis of the spectrum of clinical manifestations and therapy according to a retrospective study

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Arsenyeva S.V., Shapovalenko A.N.

Laboratory of Childhood Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is the rarest subtype of juvenile idiopathic arthritis (JIA) that is the equivalent of RA in adults and is manifested mainly by a symmetric polyarticular lesion, rapid structural disease progression with the formation of intraarticular erosions, the presence of positive rheumatoid factor (RF), and/or anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies.

Objective: to analyze demographic, clinical, and laboratory features of seropositive JRA and drug therapy according to a retrospective 10-year study.

Patients and methods. The retrospective study enrolled patients diagnosed with seropositive JRA confirmed according to the ILAR classification, who were treated at the Childhood Rheumatology Department, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, from 2010 to 2020. Demographic indicators, data from clinical, laboratory, and instrumental examinations, and performed therapy were assessed.

Results and discussion. The investigation enrolled 70 patients, amounting to 6.5% of the total number of patients with all clinical types of JIA. Among them, there was a great preponderance of girls (88.6%); the ratio of boys to girls was 1:7.8. The median age of onset of JRA was 12.2 [7.0; 14.0] years; the median duration of disease at diagnosis verification was 6 [4; 12] months; the median number of active joints at diagnosis of JRA was 16.5 [10.75; 23.25]; oligoarthritis was identified in 11.2% of patients at disease onset (within the first 6 months). During the first year of the disease, radiographic Stages II, III, and IV were defined in 42.9, 50, and 7.1%, respectively. Positive RF was found in 94.3% of patients; there was positivity for anti-CCP antibodies in 78.6%, a combination of positivity for RF and anti-CCP antibodies in 72.9%; only positive anti-CCR antibodies were seen in 5.7%. The median ESR at diagnosis verification was 29 [19.75; 44.5] mm/h; that of CRP was 15.0 [6.9; 34.4] mg/l. The extra-articular manifestations of the disease were found in 18 patients (25.7% of the total number of patients): fever in 5 (7.2%); lymphadenopathy in 17 (24.3%); lung damage in 3 (4.3%); rheumatoid nodules in 2 (2.9%); pericarditis in 1 (1.4%) patient, and uveitis in 1 (1.4%). Sjögren's syndrome was diagnosed in 25.7% of patients; autoimmune thyroiditis in 8.6%. A family history of autoimmune diseases was recorded in 22.8%.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids were used in 97.1 and 48.6% of patients; respectively; the patients received synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs): only methotrexate (MTX) [n=55 (78.6%)], sequentially 2 sDMARDs [n=10 (14.3%)], 3 sDMARDs [n=5 (7.1%)]; biological agents (BAs) [n=66 (94.2%)]. During the first year of the disease, Biological therapy was initiated because of the rapid progression of the erosive process in 78.6% of patients. 64.3% of children took one BA, 18.6 and 7.1% received two and three BAs, respectively. Abatacept (ABC) as the first BA was used most often (45.7%). The reasons for revision of therapy were its secondary inefficiency in most cases and serious adverse reactions in 4 patients (ABC- and infliximab-related infusion reactions in 2 cases and conversion of tubercular tests in 2). The differences in the anti-CCP antibody detection rate were statistically insignificant in the group that used only one BA effectively long and in the group that needed to switch to another BA. When choosing a BA, preference was given to tocilizumab or rituximab (RTM) in patients with seropositive JRA in the presence of systemic manifestations, and high clinical and laboratory activities and to RTM or ABC in those with detected Sjögren's syndrome.

Conclusion. Seropositive JRA is a rare subtype of JIA that has an initially unfavorable course. Most patients require early aggressive therapy, including MTX and a BA due to the rapid progression of erosive arthritis. The presence of systemic manifestations and/or Sjögren's syndrome plays a defining role in choosing a specific BA. The presence of anti-CCP antibodies does not affect the selection or change of a BA.

Keywords: seropositive juvenile rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; methotrexate; children

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, et al. Seropositive juvenile rheumatoid arthritis: analysis of the spectrum of clinical manifestations and therapy according to a retrospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):20–26.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-20-26

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных заболеваний в практике детского ревматолога, которое может оказывать значительное негативное влияние на физическую активность ребенка,

перспективы полноценной социализации и качество жизни в целом [1–3]. В отличие от ревматоидного артрита (РА) взрослых, при котором ревматоидный фактор (РФ) выявляется у подавляющего большинства пациентов, серопозитив-

ность по РФ, как и «классические» аутоиммунные ревматические заболевания, в детском возрасте встречается крайне редко, что отражает физиологические особенности детского организма и иммунопатологию ЮИА с доминированием антиген-неспецифических паттернов врожденного, а не приобретенного иммунитета. Серопозитивность по РФ относится к числу прогностически неблагоприятных факторов при ЮИА, требующих возможно более раннего назначения эффективной терапии, в первую очередь метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4]. Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – самый редкий субтип ЮИА, на долю которого приходится от 3 до 10% в структуре всех клинических вариантов ЮИА [1]. Согласно классификационным критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), *серопозитивный ЮРА/ЮИА – это артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 мес болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 мес, развившийся у детей в возрасте не старше 16 лет* [1]. Наиболее часто ЮРА дебютирует в возрасте 8–15 лет [1, 2]. Заболевание имеет выраженные половые различия – до 80% составляют девочки [1, 2]. Как правило, данный субтип ЮИА отличается более агрессивным течением, вероятность достижения стойкой ремиссии самая низкая среди ювенильных артритов и не превышает 5% [1, 3, 5, 6]. Структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 мес болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу первого года заболевания в случае неадекватной терапии, у 50% пациентов возникает деструктивный артрит [1–3, 5].

По данным F. Oliveira-Ramos и соавт. [5], серопозитивный ЮРА более чем в 95% случаев эволюционирует в классический серопозитивный РА взрослых с крайне неблагоприятным прогнозом. При исследовании суммарного генетического риска J. Jia и соавт. [7] выявили, что серопозитивный ЮРА генетически наиболее идентичен РА взрослых по сравнению с другими субтипами ЮИА, поэтому можно говорить об общих механизмах патогенеза и сходной клинической картине этих заболеваний. На сегодняшний день РА взрослых расценивается как весьма гетерогенное по патогенетическим механизмам заболевание, что находит отражение в большом разнообразии фенотипов и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинко-иммунологический синдром [8], требующий индивидуального подбора таргетной терапии в зависимости от особенностей клинической картины и скорости прогрессирования воспалительного процесса. С учетом генетической и клинической тождественности серопозитивного РА взрослых и серопозитивного ЮРА данное положение можно справедливо экстраполировать на детский возраст.

Установлено, что наличие позитивности по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов детского возраста положительно коррелирует с активностью заболевания и скоростью рентгенологического прогрессирования [9, 10].

Таким образом, несмотря на небольшую долю пациентов с серопозитивным ЮРА в структуре ЮИА, неблагоприятный характер течения этого клинического варианта требует особого внимания как к особенностям клинической картины, так и к своевременности назначения и коррекции проводимой терапии.

В лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) на основе имеющейся базы данных была выделена группа пациентов с серопозитивным ЮРА, проходивших лечение с 2010 по 2020 г., которая послужила основой для настоящего исследования.

Цель исследования – анализ демографических, клинических и лабораторных особенностей серопозитивного ЮРА и медикаментозной терапии по данным ретроспективного 10-летнего наблюдения.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены все пациенты с серопозитивным ЮРА, подтвержденным в соответствии с классификационными критериями ILAR [1], находившиеся на стационарном лечении в детском ревматологическом отделении НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2010 по 2020 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводимая терапия. Всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями по обследованию больных с ювенильными артритами выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговое иммунологическое обследование, общий анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиографию, эхокардиографию, УЗИ внутренних органов и суставов, рентгенографию пораженных суставов с акцентом на наиболее клинически значимые области поражения, а также органов грудной клетки, при наличии показаний – магнитно-резонансную томографию суставов, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. IgM РФ определяли нефелометрическим методом, АЦЦП – методом иммуноферментного анализа.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 8,0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Ме [25-й; 75-й перцентили]), процентное соотношение.

Результаты. Диагноз серопозитивного ЮРА был подтвержден у 70 пациентов, или у 6,5% всех пациентов с ЮИА за указанный период. Среди них мальчиков было 11,4%, соотношение мальчиков и девочек – 1:7,8. Медиана возраста дебюта ЮРА – 12,2 [7,0; 14,0] года; медиана продолжительности заболевания на момент верификации диагноза – 6 мес [4; 12]; медиана числа активных суставов на момент установления ЮРА – 16,5 [10,8; 23,3], у 11,2% пациентов в дебюте заболевания (в первые 6 мес) был выявлен олигоартрит.

В течение первого года болезни по данным инструментального обследования II рентгенологическая стадия была установлена у 42,9% больных, III стадия – у 50% и IV стадия – у 7,1% (рис. 1).

Позитивными по РФ и АЦЦП были 94,3 и 78,6% пациентов соответственно, сочетание позитивности по РФ и АЦЦП выявлено у 72,9% больных, только положительные АЦЦП имели 5,7% (см. таблицу). Медиана СОЭ на момент

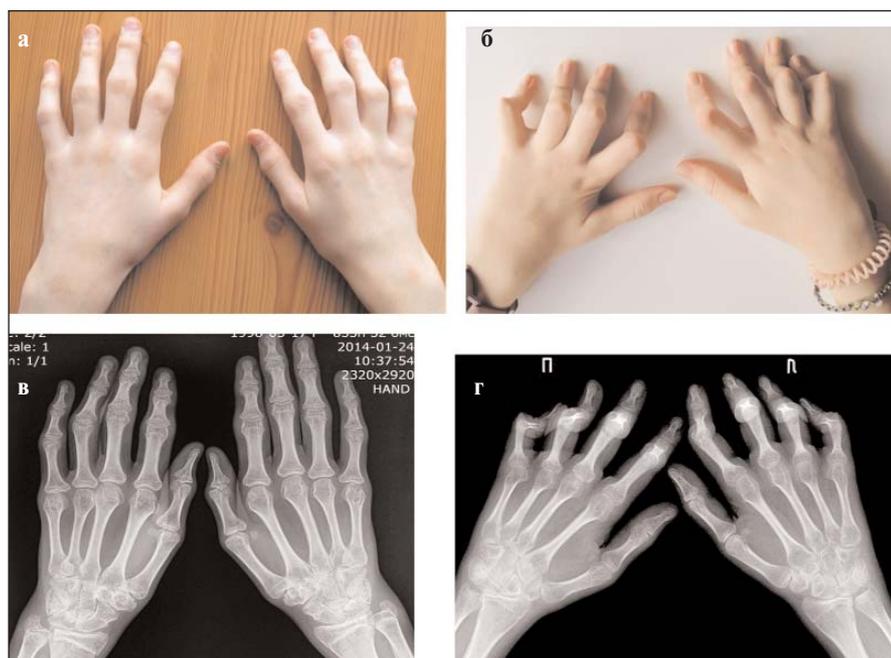


Рис. 1. Внешний вид и рентгенограммы кистей пациентки М., 16 лет: ЮРА, серопозитивный по РФ, рентгенологическая стадия III (а, в) и пациентки Н., 14 лет: ЮРА, серопозитивный по РФ и АЦЦП, рентгенологическая стадия IV (б, г). Собственные наблюдения авторов

Fig. 1. The appearance and radiographs of the hands in female Patient M. aged 16 years, with JRA seropositive for RF, radiographic X-ray Stage III (a, в) and in female Patient N., aged 14 years, with JRA seropositive for RF and anti-CCP antibodies; radiographic Stage IV (б, г). The authors' own observations

верификации диагноза составляла 29 [19,75; 44,5] мм/ч, медиана СРБ – 15,0 [6,9; 34,4] мг/л. Внесуставные проявления заболевания обнаружены у 18 (25,7%) пациентов: повышение температуры тела – у 5 (7,2%), лимфоаденопатия – у 17 (24,3%), поражение легких – у 3 (4,3%) (рис. 2), ревматоидные узелки – у 2 (2,9%), перикардит – у 1 (1,4%), увеит – у 1 пациента (1,4%).

Синдром Шёгрена был диагностирован у 25,7% больных, аутоиммунный тиреозит – у 8,6%. Отягощенный семейный анамнез по аутоиммунной патологии имели 22,8% детей.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП
Clinical and laboratory characteristics of the patients depending on RF and anti-CCP antibody positivity

Показатель	Пациенты, позитивные по РФ (n=15)	Пациенты, позитивные по АЦЦП (n=4)	Пациенты, позитивные по РФ и АЦЦП (n=51)
Мальчики, %	6,7	0	13,7
Возраст дебюта, Ме [25-й; 75-й перцентили], годы	9,0 [4,2; 12,8]	12,5 [12,0; 12,6]	12,5 [7,6; 14,45]
РФ, МЕ/мл (норма 0–15,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,8 [25,0; 447,8]	0	125,5 [41,7; 253,25]
АЦЦП, Ед/мл (норма 0–5,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0	16,6 [13,25; 35,2]	164,9 [50; 300]
СОЭ, мм/ч (норма 0–15), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [20; 48]	24 [12,25; 34,5]	28 [19,5; 43,5]
СРБ, мг/л (норма 0–5,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,25; 35,3]	33,0 [18,5; 36]	15,0 [6,55; 34,7]
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17 [8; 26]	13 [11,5; 16]	17 [12; 23]
Количество пациентов с системными проявлениями, %	13,3	0	31,4

Подавляющее большинство (97,1%) пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты. Глюкокортикоиды (ГК) использовали 48,6% пациентов; синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) назначали всем больным: монотерапию метотрексатом (МТ) – 55 (78,6%), последовательно 2 и 3 сБПВП – 10 (14,3%) и 5 (7,1%) соответственно. Терапия ГИБП была начата 66 (94,2%) пациентам, при этом в течение первого года заболевания – 55 (78,6%) из-за быстрого прогрессирования эрозивного процесса.

Большинство пациентов (64,3%) получили только 1 ГИБП, 18,6 и 7,1% детей – соответственно 2 и 3 ГИБП. В качестве первого ГИБП чаще назначался абатацепт (АБЦ) – в 45,7% случаев, этанерцепт (ЭТЦ) использован у 17,1% пациентов, адалимумаб (АДА) – у 10,0%, ритуксимаб (РТМ) – у 7,1%, инфликсимаб (ИНФ) – у 5,7%, тоцилизумаб (ТЦЗ) – у 4,3%, голимумаб (ГЛМ) – у 2,8%, сарилумаб – у 1,4%. В качестве второго ГИБП применяли: РТМ – у 28,6% больных, АДА – у 23,8%, АБЦ – у 19%, ЭТЦ – у 14,3%, ТЦЗ – у 9,5%, ГЛМ – у 4,8%. В качестве третьего ГИБП назначали: АДА – у 37,5% детей, ТЦЗ и РТМ – в одинаковом проценте случаев (по 25%), ЭТЦ – у 12,5%. Последовательно 4 ГИБП (АБЦ–ЭТЦ–АДА–ТЦЗ; АБЦ–ЭТЦ–АДА–РТМ; ТЦЗ–АБЦ–АДА–РТМ) получали 4,3% пациентов (рис. 3).

Причинами пересмотра схемы лечения в большинстве наблюдений стали вторичная неэффективность терапии, а также серьезные нежелательные реакции у 4 пациентов (инфузионные реакции на АБЦ и ИНФ – у 2, выраж туберкулиновых проб – у 2). Статистически значимых различий в частоте выявления позитивности по АЦЦП и выживаемости

генно-инженерной биологической терапии в группе с эффективным длительным использованием только 1 ГИБП и в группе, в которой потребовалась смена ГИБП, не выявлено. При наличии системных проявлений, высокой клинической и лабораторной активности в рамках серопозитивного ЮРА предпочтение отдавалось ТЦЗ или РТМ, у пациентов с диагностированным синдромом Шёгрена – РТМ или АБЦ.

Обсуждение. Серопозитивный ЮРА – один из наиболее редких субтипов ЮИА. Заболеваемость для европейских стран и США находится на уровне 0,3–0,7 на 100 тыс. пациенто-лет, а суммарная распространенность – 6,7 на 100 тыс. детского населения [11]. Доля пациентов с серопозитивным ЮРА в структуре ЮИА в нашем исследовании составила 6,5%, что соответствует результатам недавно опубликованного шведского исследования (6,8%) [10], а также данным о частоте этого субтипа в целом (3–10%) [2]. Результаты настоящего исследования, касающиеся половых различий и возраста дебюта заболевания, совпадают с таковыми большинства ранее опубликованных работ [1, 2, 12].

Среди наших пациентов 94,3% были позитивны по РФ, еще 4 ребенка были включены в исследование на основании опубликованных в 2019 г. новых предложений по классификационным критериям ЮИА, которые позволяют верифицировать диагноз при наличии не менее одного положительного теста на АЦЦП без обязательной позитивности по РФ [13]. На момент установления диагноза медиана продолжительности заболевания составила 6 мес, что согласуется с данными аналогичных исследований, проведенных в Швеции и США: 5,0 и 6,6 мес соответственно [11, 12]. Практически четверть больных (22,8%) имели наследственную отягощенность по аутоиммунной патологии, что соответствует данным литературы о повышенной частоте семейной агрегации аутоиммунных заболеваний [1, 11]. Так, согласно результатам исследования С.Ф. Куо и соавт. [14], риск развития РА у детей, родители которых страдают этим заболеванием, повышен в 4,65 раза с большой вероятностью дебюта в детском и подростковом возрасте.

В первые 6 мес заболевания олигоартикулярное поражение имели 11,2% пациентов исследуемой группы, что подтверждает необходимость обязательного определения РФ и по возможности АЦЦП у всех больных с предполагаемым диагнозом ЮИА. В новых рекомендациях по диагностике ЮИА термин «полиартрит» был заменен на «артрит» в связи с тем, что количество пораженных суставов больше не является классификационным критерием [13]. В соответствии с международной классификацией ЮИА (ILAR) в названии РФ-позитивного субтипа определение «ревматоидный» не используется, что отражает исторические корни существующих разногласий, связанных с ранее необоснованно широким использованием термина «ревматоидный артрит» применительно к детскому возрасту.

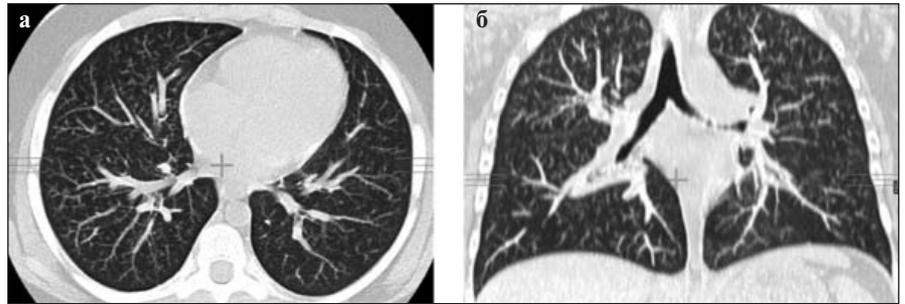


Рис. 2. Данные мультиспиральной КТ легких (а, б) пациентка С., 9 лет: ЮРА, полиартрит, позитивный по РФ и АЦЦП, с системными проявлениями (лимфоаденопатия, ревматоидные узелки, поражение легких – бронхиолит, ревматоидные узелки в легких). Собственное наблюдение авторов

Fig. 2. Multislice CT of the lung (a, б) in female Patient S., aged 9 years, with JRA, polyarthrit, positive for RF and anti-CCP antibodies, with systemic manifestations (lymphadenopathy, rheumatoid nodules, lung damage (bronchiolitis), rheumatoid nodules in the lung). The authors' own observation

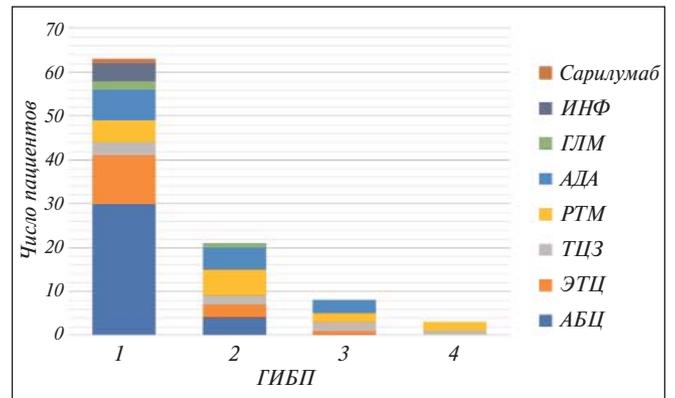


Рис. 3. ГИБП, использованные у пациентов с серопозитивным ЮРА¹

Fig. 3. BAs used in patients with seropositive JRA

Выделенные нами по признаку наличия/отсутствия РФ и АЦЦП группы были несопоставимы по числу пациентов, поэтому на основе представленного материала можно говорить только о прослеженных тенденциях и сравнивать полученные результаты с имеющимися в литературе сведениями. У 72,9% наших пациентов был выявлен как положительный РФ, так и положительный АЦЦП, что соответствует данным Е. Berthold и соавт. (70,6%) [12] и М. van Rossum и соавт. (73%) [15]. Анализируемые группы практически не различались по лабораторной активности, при этом у значительно большего числа пациентов (31,4%), позитивных по обоим показателям, отмечались системные проявления по сравнению с теми, кто имел только положительный РФ (13,3%). Среди больных, позитивных только по АЦЦП, признаков системности не выявлено, что может быть обусловлено их небольшим числом и невысоким титром аутоантител.

Согласно данным литературы, при РА обнаруживается связь между уровнем АЦЦП и тяжестью интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). Кроме того, предполагается, что АЦЦП играют самостоятельную роль в развитии ИЗЛ, так как у пациентов с высоким уровнем этих аутоантител

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте: mrj.ima-press.net

могут выявляться изменения в легких и при отсутствии РА [16]. Существенно более низкие значения АЦЦП при негативности по РФ в нашем исследовании соответствуют данным М. Sparchez и соавт. [17], которые показали, что АЦЦП выявляются в более низких титрах у РФ-негативных пациентов с ЮИА, но при этом они достоверно ассоциируются с большей частотой полиартикулярного поражения ($p=0,016$), а также с наличием более раннего повреждения суставов ($p<0,001$), что свидетельствует о необходимости определения уровня АЦЦП даже при отсутствии позитивности по РФ.

В настоящее время нет систематизированных сведений о частоте системных проявлений при данном субтипе ЮИА, за исключением отдельных описаний. По данным исследований, проведенных при серопозитивном РА, у взрослых внесуставные проявления чаще отмечаются в дебюте и в первые годы заболевания: ревматоидные узелки — до 30% случаев, плеврит — до 10%, ИЗЛ — до 12% [18]. У детей подобные проявления встречаются реже. В работах конца XX в. показано, что поражение легких при серопозитивном ЮРА наблюдается примерно в 4% и чаще всего представлено лимфоцитарной интерстициальной пневмонией, лимфоидным фолликулярным бронхолитом, плевритом [19]. Исследователи отмечали диссоциацию между рентгенологической картиной и минимальным нарушением функции внешнего дыхания. Согласно большому серию наблюдений, частота увеита у детей с серопозитивным ЮРА составляет 1,4–4,5% [1]. В нашем исследовании ревматоидные узелки были выявлены лишь у 2 (2,9%) пациентов, увеит — у 1 (1,4%), поражение легких — у 3 (4,3%).

Серопозитивный ЮРА является одним из наиболее прогностически неблагоприятных субтипов ЮИА, что подтверждают полученные нами данные: формирование продвинутой рентгенологической стадии наблюдалось уже на первом году болезни, поэтому для практикующих педиатров-ревматологов наряду с вопросами своевременной диагностики актуальной представляется проблема выбора терапевтической тактики. Согласно данным литературы, частота достижения стойкой ремиссии при серопозитивном ЮРА наиболее низкая — менее 5% [1, 3, 20]. Даже при своевременно начатой адекватной терапии с ранним назначением СБПВП и ГИБП частота ремиссии составляет 42–65% [1].

Неблагоприятными факторами, требующими ранней агрессивной терапии, в соответствии с рекомендациями ACR (American College of Rheumatology) 2019 г., считаются: позитивность по РФ и АЦЦП, признаки повреждения сустава по данным визуализирующих методов обследования [4]. Современная концепция лечения ЮРА предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после установления диагноза, в качестве препарата первой

линии обычно используется МТ [1, 2, 6, 20]. Согласно рекомендациям ACR 2019 г., применение МТ предпочтительнее по сравнению с назначением лефлуномида или сульфасалазина [4]. Все наши пациенты использовали СБПВП и в качестве первого препарата — МТ. Аналогичные данные приводят Е. Berthold и соавт. [12]. На начальном этапе терапии почти половина наших больных получали ГК в средних либо низких дозах, что обусловлено активностью и быстро прогрессирующим течением заболевания и согласуется с последними рекомендациями ACR. В соответствии с этими рекомендациями при лечении пациентов с высокой или умеренной активностью заболевания показано применение коротким курсом (<3 мес) пероральных ГК в период начала или эскалации терапии. Подобная схема терапии может быть наиболее полезной при значительном нарушении функции и/или выраженных симптомах воспаления [4]. Системная терапия ГК в настоящем исследовании использовалась реже, чем в других работах [6, 12, 20]. Число пациентов, которым мы назначали ГИБП, оказалось выше, чем в исследовании Е. Berthold и соавт. [12]: 94,2 и 70,6% соответственно. С учетом быстро прогрессирующего эрозивного процесса и высокой активности заболевания представляется обоснованным ранее (в течение первого года болезни) назначение ГИБП большинству пациентов, что соответствует данным J. Guzman и соавт. [20]. Эти авторы при наблюдении 1104 детей с ЮИА отметили высокую потребность в раннем назначении СБПВП и ГИБП при серопозитивном ЮРА, как и при ЮИА с системным началом, по сравнению с другими субтипами. Следует подчеркнуть, что все включенные в наше исследование пациенты получали ГИБП в комбинации с СБПВП. Данная схема согласуется с рекомендациями ACR 2019 г., согласно которым у детей и подростков с ЮИА и полиартритом предпочтительнее инициация терапии ГИБП в комбинации с СБПВП по сравнению с монотерапией ГИБП [4]. При выборе конкретного препарата принимали во внимание базовую активность заболевания, наличие системных проявлений, сопутствующей патологии, а также рекомендации по терапии серопозитивного РА взрослых с учетом генетической и клинической тождественности этих нозологий [1, 5, 7]. Так, у пациентов с вторичным синдромом Шёгрена не применяли ингибиторы фактора некроза опухоли в связи с высоким риском возникновения в последующем лимфопролиферативного заболевания.

Заключение. Серопозитивный ЮРА — редкий субтип ЮИА, который характеризуется исходно высокой активностью. Большинству пациентов требуется раннее назначение иммунодепрессантов, включая МТ и ГИБП, из-за быстрого прогрессирования эрозивного артрита. Наличие системных проявлений и/или синдрома Шёгрена играет определяющую роль при выборе конкретного ГИБП. Наличие АЦЦП не влияет на выбор или смену ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. P. 223-7.
- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94. [Alekseeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78-94. (In Russ.)].
- Oliveira S, Ravelli A, Pistorio AM, et al. Proxy-reported healthrelated quality of life of patients with juvenile rheumatoid arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):35-43. doi: 10.1002/art.22473.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of

- Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-34. doi: 10.1002/acr.23870. Epub 2019 Apr 25.
5. Oliveira-Ramos F, Eusebio M, Martins FM, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open*. 2016 Sep 22; 2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304. eCollection 2016.
6. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2012-21. doi: 10.1002/art.34343. Epub 2011 Dec 19.
7. Jia J, Li J, Yao X, et al. Genetic architecture study of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *PeerJ*. 2020 Jan 15;8:e8234. doi: 10.7717/peerj.8234. eCollection 2020.
8. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019; 91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unsolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.)].
9. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Jan 14;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168. eCollection 2018.
10. Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2699-706. doi: 10.1007/s10067-016-3355-1. Epub 2016 Jul 25.
11. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and Prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis Among Children in a Managed Care Population, 1996–2009. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15.
12. Berthold E, Mansson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019 Oct 28;21(1):218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8.
13. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-7. doi: 10.3899/jrheum.180168. Epub 2018 Oct 1.
14. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):928-933. doi: 10.1093/rheumatology/kew500.
15. Van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):825-8.
16. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1487-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203160. Epub 2013 May 28.
17. Sparchez M, Miu N, Bolba C, et al. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):601-7. doi: 10.1007/s10067-015-2971-5. Epub 2015 May 21.
18. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. Jul-Sep 2017;8(3):81-6. doi: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
19. Athreya BH, Doughty RA, Bookspan M, et al. Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis: a report of eight cases and review. *Clin Chest Med*. 1980 Sep; 1(3):361-74.
20. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372. Epub 2014 May 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2020/15.09.2020/21.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых», № темы Минобрнауки 0514-2019-0018, № темы НИОКР АААА-А19-119021190149-0.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within the fundamental topic «The evolution of early arthritis and the development of innovative pharmacotherapy technologies for rheumatic diseases in children and adults», topic №0514-2019-0018 of the Ministry of Education and Science of Russia, topic №АААА-А19-119021190149-0 of R&D.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

Шаповаленко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>