

Ювенильный идиопатический артрит: клинический случай

И. В. Зорин, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>, zorin2000@yandex.ru

А. Л. Фроленко, <https://orcid.org/0000-0003-2963-4456>, annafr@mail.ru

Г. К. Карымова, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>, wadim2@mail.ru

Д. С. Месяц, <https://orcid.org/0000-0002-7996-9388>, dasha_mesyats@mail.ru

З. Т. Альшеева, <https://orcid.org/0000-0002-6946-5485>, alsheeva.zulia@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме

Введение. Ювенильный идиопатический артрит — артрит неустановленной природы длительностью более 6 недель, развивающийся у детей не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Заболеваемость ювенильным идиопатическим артритом составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения до 16 лет. Распространенность ювенильного идиопатического артрита в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. На территории Российской Федерации распространенность ювенильного идиопатического артрита у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детского населения, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков — 116,4 на 100 тыс. и 28,3 на 100 тыс., у детей до 14 лет — 45,8 на 100 тыс. и 12,6 на 100 тыс. детского населения соответственно. Чаще болеют девочки. В этиологии ювенильного идиопатического артрита играют роль сочетание различных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов и гиперчувствительность организма к их воздействию. Патогенетически в результате презентации чужеродного антигена Т-лимфоцитам происходит их активация и пролиферация с выработкой провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1, 6, 8, 17, фактора некроза опухоли альфа и др. В данный процесс также вовлекаются макрофаги, активированные фибробласты, синовиоциты, что вызывает каскад патологических изменений с развитием прогрессирующего воспаления в полости сустава и системных проявлений заболевания, приводящих в итоге к трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур. Вовлечение В-клеточного звена иммунной системы приводит к выработке большого количества аутоантител, стимуляции эозинофилов и тучных клеток, а также развитию аллергических реакций. Основное клиническое проявление ювенильного идиопатического артрита — прогрессирующая постепенная деструкция суставов, которая нередко сопровождается внесуставными проявлениями (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, похудание), что нарушает рост и развитие ребенка, негативно влияет на качество жизни. Юношеский артрит — одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих детских ревматических заболеваний.

Цель работы. В статье представлен клинический случай ювенильного идиопатического артрита у 15-летнего ребенка.

Результаты. Проведен анализ данных клинического и параклинического обследования пациента, медицинской документации, научной литературы. Представлены современные подходы к ведению педиатрических пациентов с данной патологией. Особенности клинического случая: дебют заболевания в возрасте 5 лет, что является прогностически неблагоприятным; высокая лабораторная активность процесса; высокий риск структурного прогрессирования заболевания; невозможность постановки диагноза по международной классификации болезней десятого пересмотра. Трудность клинического случая состоит в сложности достижения стойкой ремиссии, что основано на неэффективности последовательной терапии сульфасалазином, сульфасалазином + метотрексатом, адалимумабом + метотрексатом, адалимумабом, голимумабом.

Заключение. Добиться стойкой ремиссии оказалось возможным только с помощью препарата секукинумаб, назначенного off label, лишь на фоне терапии которым были достигнуты уменьшение болевого синдрома, снижение степени активности артрита и лабораторных маркеров воспаления, улучшение клинко-рентгенологической картины, восстановление объема движений в суставах, повышение функциональных возможностей пациента, значительное улучшение самочувствия и качества его жизни.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, поражение суставов, секукинумаб.

Для цитирования: Зорин И. В., Фроленко А. Л., Карымова Г. К., Месяц Д. С., Альшеева З. Т. Ювенильный идиопатический артрит: клинический случай. Лечащий Врач. 2023; 7-8 (26): 7-13. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Juvenile idiopathic arthritis: clinical case

Igor V. Zorin, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>, zorin2000@yandex.ru

Anna L. Frolenko, <https://orcid.org/0000-0003-2963-4456>, annafr@mail.ru

Guzel K. Karymova, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>, wadim2@mail.ru

Daria S. Mesyats, <https://orcid.org/0000-0002-7996-9388>, dasha_mesyats@mail.ru

Zulfiya T. Alsheeva, <https://orcid.org/0000-0002-6946-5485>, alsheeva.zulia@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia

Abstract

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an arthritis of unknown cause, lasting more than 6 weeks, developing in children under the age of 16 years with the exclusion of other joint pathology. The incidence of JIA ranges from 2 to 16 per 100 thousand children under the age of 16. The prevalence of JIA in different countries ranges from 0.05 to 0.6%. On the territory of the Russian Federation, the prevalence of JIA in children under 18 years of age reaches 62.3 per 100 thousand children, the primary incidence is 16.2 per 100 thousand, including adolescents, respectively, 116.4 per 100 thousand children's population and 28.3 per 100 thousand children's population, children under 14 years of age — 45.8 per 100 thousand children's population and 12.6 per 100 thousand children's population. Girls get sick more often. In the etiology of JIA, a combination of various exogenous and endogenous damaging factors and hypersensitivity of the body to their effects plays a role. Pathogenetically, as a result of the presentation of a foreign antigen to T-lymphocytes, activation and proliferation of T-lymphocytes occur with the production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, tumor necrosis factor α , etc.). Macrophages, activated fibroblasts, synoviocytes are also involved in this process, which causes a cascade of pathological changes with the development of progressive inflammation in the joint cavity and systemic manifestations of the disease, resulting in the transformation of acute immune inflammation (characteristic of the early stage of juvenile arthritis) into chronic with the development of pannus and irreversible destruction of joint structures. Involvement of the B-cell link of the immune system leads to the production of a large number of autoantibodies, stimulation of eosinophils and mast cells, as well as the development of allergic reactions. The main clinical manifestation of JIA is progressive gradual destruction of joints, which is often accompanied by extra-articular manifestations, such as fever, rashes, lymphadenopathy, weight loss, which disrupts the growth and development of the child, negatively affects the quality of life. Juvenile arthritis is one of the most frequent and most disabling childhood rheumatic diseases.

Objective. This article presents a clinical case of juvenile idiopathic arthritis in a 15-year-old child.

Results. The data of clinical and paraclinical examination of the patient, medical documentation, scientific literature were analyzed. Modern approaches to the management of pediatric patients with this pathology are presented. The peculiarity of this clinical case is the debut at 5 years old, which is prognostically unfavorable, high laboratory activity of the process, high risk of structural progression of the disease, impossibility of diagnosis according to the international classification of diseases of the tenth revision. The difficulty of the clinical case is the difficulty of achieving stable remission, which is based on the ineffectiveness of therapy with sulfasalazine, sulfasalazine + methotrexate, adalimumab + methotrexate, adalimumab, golimumab.

Conclusion. It turned out to be possible to achieve stable remission only with the help of therapy with secukinumab (cosentix), prescribed by off label, against the background of therapy, which achieved a reduction in pain syndrome, a decrease in the degree of activity of arthritis, a decrease in laboratory markers of inflammation, improvements in the clinical and radiological picture, restoration of the volume of movements in the joints and improvement of the patient's functionality, a significant improvement in well-being and quality patient's life.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, children, joint damage, secukinumab.

For citation: Zorin I. V., Frolenko A. L., Karymova G. K., Mesyats D. S., Alsheeva Z. T. Juvenile idiopathic arthritis: clinical case. Lechaschi Vrach. 2023; 7-8 (26): 7-13. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.001> (In Russ.)

Conflict of interests. Not declared.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины длительно — более 6 недель, развивающийся у детей не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Этиология ЮИА неизвестна до настоящего времени [1]. ЮИА — мультифакториальное заболевание с полигенным типом наследования, в развитии которого принимает участие ряд наследственных и средовых факторов, среди которых определенное значение придают инфекции. Одним из ведущих звеньев патогенеза ювенильного артрита является врожденное или приобретенное нарушение иммунитета, приводящее к развитию аутоиммунных процессов. В результате воздействия чужеродного антигена образуются провоспалительные цитокины, запускающие воспалительный процесс, а также модифицированные иммуноглобулины класса G (IgG, аутоантигены), в ответ на которые происходит выработка аутоантител. Аутоантитела образуют цирку-

лирующие иммунные комплексы. Оседая на синовиальной оболочке суставов и эндотелии сосудов, они запускают ряд цепных патологических реакций, приводящих к развитию в них хронического воспаления экссудативно-альтеративного, а затем пролиферативного характера [2].

Выявление носительства *HLA-B27* является одним из наиболее современных подходов в ранней диагностике и выборе тактики лечения при ряде аутоиммунных заболеваний. Антиген *HLA-B27* относится к молекулам главного комплекса гистосовместимости первого класса, или к МНС-I (от англ. major histocompatibility complex — МНС). Роль *HLA-B27* состоит в презентации Т-клеткам артритогенного пептида, что вызывает аутоиммунный ответ. Основной гипотезой участия бактерий и антигенов HLA первого класса в развитии аутоиммунного процесса при спондилоартритах считается молекулярная мимикрия, благодаря которой молекула B27 способна участвовать в аутоиммунном

процессе, направленном против собственных тканей организма, богатых коллагеном II, IX и XI типов или протеогликанами [3, 4]. В качестве инфекционных триггеров отмечена роль *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Chlamidia trachomatis*. Таким образом, определение антигенов *HLA-B27* у пациентов помогает проводить дифференциальную диагностику ассоциированных аутоиммунных заболеваний [3].

Существует несколько классификаций ювенильного артрита (табл. 1). Современные классификационные критерии были приняты постоянным комитетом Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology — ILAR) в апреле 1997 г. и скорректированы в 2001 и 2007 г., когда был введен объединяющий термин — «ювенильный идиопатический артрит» [2]. В настоящее время общепринятой считается «Классификация ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007)» [1, 4].

ЮИА — гетерогенное заболевание, клинические проявления которого зависят от пола, возраста начала заболевания, наличия маркеров наследственной предрасположенности [2].

Ведущий синдром ЮИА — суставной. Для данного заболевания характерны типичные признаки воспаления: отечность (припухлость), гиперемия, локальное повышение температуры, боль, нарушение функции (ограничение подвижности в суставе). Отечность или сочетание боли и ограничения подвижности являются признаками активного процесса. Могут поражаться все суставы, имеющие синовиальную оболочку [2].

У детей чаще всего поражаются коленные суставы (80-90%), несколько реже — голеностопные и лучезапястные. В процесс при ЮИА часто вовлекается шейный отдел позвоночника. У детей по сравнению со взрослыми чаще поражаются тазобедренный и височно-нижнечелюстной суставы. Характерным признаком ЮИА является симптом утренней скованности — тугоподвижность суставов в утренние часы продолжительностью от 10-15 мин до нескольких часов [2, 4, 5].

К внесуставным проявлениям ЮИА относится поражение глаз в виде переднего увеита (ирит, передний циклит, иридоциклит). Увеит, как правило, характеризуется бессимптомным подострым или хроническим течением и диагностируется при значительном снижении зрения, формировании катаракты, слепоты. При остром начале увеит сопровождается выраженным покраснением глаз, светобоязнью, отеком, болью в глазу, слезотечением, изменением цвета радужки, сужением и деформацией зрачка, образованием гипопиона,

преципитатов, снижением остроты зрения. В большинстве случаев наблюдается двусторонний увеит [4].

Возникновению увеита способствуют развитая сосудистая сеть глаза и повышенная восприимчивость радужки и ресничного тела к антигенам и циркулирующим иммунным комплексам, попадающим из внеглазных очагов инфекции или неинфекционных источников сенсибилизации. Воспаление сопровождается явлениями иммунного цитолиза, васкулопатиями, дисферментозом, нарушениями микроциркуляции с последующим рубцеванием и дистрофией. Острый передний увеит чаще развивается у детей старшего возраста и ассоциирован с антигеном *HLA-B27* комплекса гистосовместимости [6, 7].

Сразу после установления диагноза начинается длительное, комплексное и сложное лечение. Терапия ЮИА характеризуется ступенчатостью и последовательностью — одни препараты сменяют другие при их неэффективности [2]. На начальном этапе используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — диклофенак, нимесулид, мелоксикам. При неэффективности НПВС в течение 2 месяцев, а также при средней и высокой активности болезни назначают сульфасалазин, метотрексат. В более тяжелых случаях, не поддающихся лечению иммуносупрессивными препаратами, подключаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — адалимумаб, голимумаб, секукинумаб и другие [1, 8].

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело (иммуноглобулин G1, IgG1), которое селективно связывает и нейтрализует провоспалительный цитокин — интерлейкин-17А (ИЛ-17А), ингибируя его связывание с рецептором к ИЛ-17, который экспрессируется разными типами клеток, в частности синовиоцитами. В результате секукинумаб уменьшает выраженность аутоиммунного воспалительного процесса [9].

Показания к применению секукинумаба изначально включали [9]:

- 1) псориаз среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия;
- 2) активный псориатический артрит в режиме монотерапии или комбинации с метотрексатом у взрослых при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными лекарственными средствами;
- 3) активный анкилозирующий спондилит у взрослых при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Таблица 1

Классификации ювенильных артритов [10] / Classifications of juvenile arthritis [10]

Американская коллегия ревматологов (ACR), 1977	Европейская лига против ревматизма (EULAR), 1977	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR), 2007
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит
Системный	Системный	Системный
Полиартикулярный	Полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	Полиартикулярный (РФ-)
		Полиартикулярный (РФ+)
Олиго- (пауци-) артикулярный	Олиго- (пауци-) артикулярный	Олигоартикулярный
		Персистирующий
		Прогрессирующий
	Ювенильный анкилозирующий спондилит	Энтезит, ассоциированный с артритом
	Ювенильный псориатический артрит	Псориатический артрит
		Недифференцированный артрит

В рассмотренном клиническом случае секукинумаб, несмотря на отсутствие в показаниях способа применения у детей, в 2019 г. был назначен пациенту по жизненным показаниям off label с согласия родителей со значительным эффектом.

На сегодняшний день показания к применению секукинумаба были расширены: в 2022 г. к ним были добавлены [9]:

1) лечение активного энтезит-ассоциированного артрита у детей и подростков старше 6 лет;

2) лечение активного ювенильного псориатического артрита у детей и подростков старше 6 лет.

Препарат секукинумаб вводят путем подкожной инъекции. Рекомендуемая доза при лечении ЮИА у детей старше 6 лет зависит от массы тела и составляет 75 мг для пациентов с массой тела менее 50 кг и 150 мг — с массой тела более 50 кг в виде подкожной инъекции на нулевой, первой, второй и третьей неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы с четвертой недели [9].

В слепых и открытых клинических исследованиях секукинумаб получили более 18 000 пациентов по различным аутоиммунным состояниям, при этом 11 700 пациентов получили препарат на протяжении как минимум одного года [9].

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями на фоне применения секукинумаба были инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего назофарингит и ринит), реже наблюдались головная боль, тошнота, диарея. Профиль безопасности препарата сопоставим по всем показаниям к применению [9].

Цель данного исследования — оценить особенности течения ЮИА у ребенка 15 лет.

Клинический случай

Пациент П., 2007 года рождения, с ноября 2015 г. наблюдается в ревматологическом отделении ГАУЗ «ОДКБ» и ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом: «Пауциартикулярный юношеский артрит, ассоциированный с *HLA-B27*».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза, анемии у беременной, угрозы прерывания беременности. Роды третьи, в срок, физиологические. Ребенок закричал сразу, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Масса при рождении — 3920 г, длина — 52 см. Находился на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных с диагнозом: «Неонатальная желтуха». Выписан из роддома на пятые сутки в удовлетворительном состоянии. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Грудное вскармливание — до 1 месяца. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции 1-2 раза в год, пневмония в 2 месяца, отит. Аллергологический анамнез не отягощен. Социальный анамнез отягощен (многодетная семья — 4 детей). Генеалогический анамнез отягощен (у бабушки по линии матери деформирующий артрит).

Анамнез заболевания. Заболел в возрасте 5 лет (2013 г.), когда появились жалобы на боль в коленных суставах, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Ребенок обследован в ГАУЗ «ГКБ № 6» Оренбурга, где установлен диагноз ЮИА, назначена терапия сульфасалазином (25 мг/кг/сутки) — по 500 мг 2 раза в сутки. Через 3 месяца, в связи с неэффективностью терапии сульфасалазином (отсутствие улучшения на 30% по критериям АКР-педи), назначена терапия метотрексатом (по 12,5 мг/м² в неделю) и фолиевая кислота — по 1 мг 2 раза в сутки в дни, свободные от приема метотрексата.

В декабре 2015 г. находился на обследовании и лечении в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с диагнозом: «Пауциартикулярный юношеский артрит, ассоциированный с *HLA-B27*. Активность второй степени. Рентгенологическая стадия I. Функциональный класс 2. Вялотекущий увеит».

При поступлении предъявлял жалобы на боль в коленных суставах, утреннюю скованность в течение нескольких часов. При обследовании по лабораторным данным наблюдалась средняя степень воспалительной активности: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 22 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 29,18 мг/мл. По данным компьютерной томографии коленных суставов обнаружена картина артрита (синовита). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) наличие выраженный синовит правого коленного сустава с признаками неравномерного утолщения синовиальной оболочки, а также рассекающий остеохондрит латерального мыщелка бедренной кости, деформация интрацеллюлярного жирового тела, выраженный синовит левого коленного сустава с признаками неравномерного утолщения синовиальной оболочки, деформация инфрапателлярного жирового тела. По данным МРТ крестцово-подвздошных сочленений данных за сакроилеит на момент исследования не выявлено.

С 2015 г. отмечается поражение глаз. Консультирован офтальмологом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, выявлен вялотекущий увеит обоих глаз. Рекомендованы Максидекс, Индоколлир — по 5 раз в сутки, Корнергель — 3 раза в сутки, Цикломед — 1 раз в сутки в каждый глаз.

Обследован на наличие аллели *B27* главного комплекса гистосовместимости (*HLA*) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени — обнаружена аллель *HLA-B27*.

Консультирован главным внештатным детским ревматологом Минздрава России, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Е. И. Алексеевой. Отменен сульфасалазин. Учитывая воспалительные изменения в суставах, активный увеит, отрицательные генетические результаты на аутовоспалительные синдромы, наличие *HLA-B27*, недостаточную эффективность терапии метотрексатом, по жизненным показаниям назначена терапия адалимумабом (24 мг/м²) — по 25 мг (0,5 мл) подкожно, по схеме — 1 раз в 2 недели. После первой инъекции значительно уменьшились воспалительные изменения в суставах, купировался болевой синдром, снизились лабораторные показатели активности болезни. Продолжена терапия метотрексатом по 12,5 мг/м² в неделю, фолиевая кислота — по 1 мг в дни, свободные от приема метотрексата.

В марте 2016 г. отмечалось обострение суставного синдрома, проведена пункция коленных суставов с введением 1 мл бетаметазона.

В июне 2018 г. — временная отмена метотрексата в связи с явлениями токсического гепатита, повышением уровня трансаминаз. Терапия адалимумабом продолжена. В июле 2018 г. — обострение в виде усиления боли в коленных суставах, увеличения отека и утренней скованности, обострения увеита.

В сентябре 2018 г. обследован в кардиологическом отделении с ревматологическими койками ГАУЗ «ОДКБ» с диагнозом: «Ювенильный артрит, пауциартикулярный вариант с поражением глаз. Активность 2-й степени, рентгенологическая стадия 3, функциональная недостаточность (ФН) 2-й степени. Сопутствующая патология — увеит обоих глаз, обострение».

При поступлении сохранялась боль в коленных суставах, утренняя скованность, отмечалась деформация коленных суставов за счет их увеличения, преимущественно за счет верхнего заворота, имелось ограничение объема сгибания в коленях за счет болезненности, множественные энтезопатии, острое течение ревматоидного увеита обоих глаз.

По данным обследования, средняя степень активности воспалительного процесса по лабораторным показателям: СОЭ — 27 мм/ч, СРБ — 54,8 мг/мл; ультразвуковые признаки артрита коленных суставов (в передневерхнем завороте с обеих сторон — выпот по 20-25 мл, содержимое с изохогенными хлопьями справа, суставные хрящи — 4-5 мм, эхогенность умеренно повышена, периапартулярные ткани утолщены).

Проведена пункция коленных суставов с введением 1 мл Дипроспана. В связи с обострением увеита офтальмологом назначено парабульбарное введение Дипроспана (по 0,4 мл). На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения суставного синдрома, снижения лабораторных показателей (СОЭ — 6 мм/ч, СРБ — 10,6 мг/мл). Рекомендовано продолжить терапию адалимумабом — 40 мг (0,8 мл) подкожно, по схеме — 2 раза в месяц, длительно; фолиевая кислота — по 1 мг, длительно.

В январе 2019 г. находился на обследовании и лечении в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При поступлении сохранялась боль в коленных суставах, утренняя скованность, отмечалась деформация коленных суставов за счет их увеличения, ограничение движения за счет болевого синдрома, множественные энтезопатии, деформация голеностопных суставов, ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника (проба Томайера — 5 см), активный вялотекущий увеит обоих глаз.

Учитывая высокую активность процесса и развитие вторичной неэффективности терапии адалимумабом, с целью предотвращения прогрессирования заболевания назначен ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) голимумаб — по 50 мг, подкожно, 1 раз в месяц, в один и тот же день месяца. На фоне терапии голимумабом отмечалось выраженное клиническое улучшение, однако в апреле 2019 г. возникло ускользание эффекта, в связи с чем было принято решение о назначении терапии ингибитором ИЛ-17А секукинумабом — по 75 мг подкожно по схеме — на нулевой, первой, второй и третьей неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы с четвертой недели. Препарат переносился хорошо, отмечалось улучшение самочувствия пациента.

В октябре 2020 г. при плановой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в Москве на фоне терапии секукинумабом отмечалась положительная динамика в виде снижения степени активности артрита и лабораторных маркеров воспаления (СОЭ — 12 мм/ч, СРБ — 3,3 мг/л), уменьшения ограничения объема движений в суставах, улучшения клинико-рентгенологической картины (рентгенологическая стадия I), в связи с чем было рекомендовано продолжить терапию секукинумабом — по 150 мг подкожно 1 раз в 4 недели. С 2020 по 2022 г. на фоне проводимой терапии наблюдалось отсутствие обострений, восстановление объема движений в суставах и улучшение функциональных возможностей, значительное улучшение самочувствия и качества жизни пациента.

В сентябре 2022 г. ребенка госпитализировали в отделение кардиологии с ревматологическими койками в ГАУЗ «ОДКБ»

с диагнозом: «ЮИА, пауциарткулярный вариант с поражением глаз, ассоциированный с HLA-B27, минимальной степени активности, рентгенологическая стадия I, ФН I». На фоне терапии секукинумабом отмечалась положительная динамика в виде отсутствия прогрессии активности артрита, лабораторных маркеров воспаления (СОЭ — 8 мм/ч, СРБ — 3,05 мг/л), восстановления объема движений в суставах, отсутствия прогрессии клинико-рентгенологической картины, в связи с чем рекомендовано продолжить терапию секукинумабом — по 150 мг подкожно 1 раз в 4 недели, длительно.

Обсуждение

Особенность клинического случая заключается в раннем дебюте заболевания в возрасте 5 лет, что является прогностически неблагоприятным признаком; высокой степени активности воспалительного процесса в суставах; высокой лабораторной активности процесса; высоким риске структурного прогрессирования заболевания.

Описанный клинический случай демонстрирует сложность достижения стойкой ремиссии у пациента в связи с неэффективностью последовательной терапии сульфасалазином, сульфасалазином + метотрексатом, адалимумабом + метотрексатом, адалимумабом, голимумабом. Добиться стойкой ремиссии удалось только с помощью терапии ингибитором ИЛ-17А секукинумабом, на фоне которой было достигнуто уменьшение болевого синдрома, снижение степени активности артрита и лабораторных маркеров воспаления, улучшение клинико-рентгенологической картины, восстановление объема движений в суставах и улучшение функциональных возможностей, значительное улучшение самочувствия и качества жизни пациента.

В связи с неизвестностью первичного антигена, запускающего каскад аутоиммунных реакций, этиотропная терапия заболевания не разработана. Патогенетическое лечение основано на подавлении основных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неоангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), а также в основе развития системных проявлений болезни [1].

Неэффективность терапии адалимумабом, возможно, связана с его селективным связыванием с ФНО- α и нейтрализацией его биологической функции. Но при развитии воспаления велика вероятность преобладания других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-17, который способен активировать остеокласты и усиливать костную резорбцию [1]. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG1, которое селективно связывает и нейтрализует провоспалительный цитокин — ИЛ-17А. Секукинумаб оказывает направленное действие на ИЛ-17А и ингибирует его взаимодействие с рецептором к ИЛ-17, который экспрессируется разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. В результате секукинумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей, снижает вклад ИЛ-17А в аутоиммунные и воспалительные заболевания. В связи с тем что стойкая клинико-рентгенологическая ремиссия у данного пациента была достигнута только на фоне терапии секукинумабом, можно заподозрить выраженное преобладание участия ИЛ-17 в воспалительном процессе, что объясняет высокую степень активности артрита, структурное прогрессирование заболевания и неэффективность ранее проводимой терапии.

Выявление аллели B27 главного комплекса гистосовместимости у данного пациента доказывает аутоиммунную этиологию артрита, а также расширяет диагностический поиск и прогнозирование в отношении последующего развития сакроилеита.

Согласно критериям диагностики, наиболее вероятным вариантом ювенильного артрита для данного пациента является артрит, ассоциированный с энтезитом, но данный нозологический вариант в международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) отсутствует. В связи с этим возникает сложность в постановке данного диагноза и вынужденном его кодировании как M08.4 Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит, несмотря на критерии исключения. Согласно классификации Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), артрит, ассоциированный с энтезитом, приравнивается к юношескому анкилозирующему спондилиту (M08.1 по МКБ-10), но для верификации диагноза «Юношеский анкилозирующий спондилит» обязательным критерием является наличие рентгенологически подтвержденного сакроилеита, что на сегодняшний день у пациента отсутствует.

Рассмотрим критерии исключения олигоартикулярного ювенильного идиопатического артрита и артрита, ассоциированного с энтезитом (табл. 2).

Общими признаками для исключения диагноза как олиго- (пауци-) артикулярного ЮИА, так и артрита, ассоциированного с энтезитом, являются:

- 1) псориаз у ребенка или родственников первой линии;
- 2) наличие РФ не менее чем в двух анализах в течение 3 мес;
- 3) наличие признаков системного артрита у пациента.

Для верификации диагноза артрита, ассоциированного с энтезитом, необходимо наличие артрита и энтезита или артрита, или энтезита в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих признаков:

- 1) наличие или данные анамнеза о болезненности в илеосакральных сочленениях и/или воспалительная боль в спине;

- 2) наличие антигена *HLA-B27*;
- 3) начало артрита у мальчиков в возрасте старше 6 лет;
- 4) острый передний увеит;
- 5) наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК); синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства (родители, сibs).

Артрит, ассоциированный с энтезитом, — заболевание, при котором поражаются преимущественно суставы нижних конечностей, а в дальнейшем — осевой скелет; отсутствуют аутоантитела (ревматоидный и антинуклеарный факторы — РФ и АНФ) и имеется сильная ассоциация с *HLA-B27* [4].

В представленном клиническом случае у пациента присутствует артрит в сочетании с дебютом в 5-летнем возрасте, антигеном *HLA-B27* и острым передним увеитом обоих глаз. Таким образом, учитывая отсутствие кода заболевания по МКБ-10 — артрита, ассоциированного с энтезитом, несмотря на критерии исключения, ставится диагноз: «Пауциартикулярный юношеский артрит, ассоциированный с *HLA-B27*».

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует потребность в пересмотре МКБ-10 и включения данной нозологической единицы в МКБ-11. Важность внесения кода варианта артрита, ассоциированного с энтезитом, связана с жизненно необходимым получением дорогостоящей терапии ГИБП. Своевременная верификация диагноза и подбор адекватной терапии предотвращают прогрессирование заболевания и развитие инвалидизации. Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости индивидуального персонализированного подхода к каждому пациенту с ЮИА для патогенетически обоснованного последовательного подбора препаратов, которые действуют селективно на определенные провоспалительные цитокины. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Клинические рекомендации: Юношеский артрит. Ред. совет: А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. И. Алексеева и др. Профессиональная ассоциация детских врачей «Союз педиатров России». 2017. 116 с.
[Clinical recommendations: Juvenile arthritis. Editorial Board: A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, E. I. Alekseeva, etc. Professional Association of Pediatricians of the Union of Pediatricians of Russia. 2017. 116 p. (In Russ.)]
2. Genne H. A. Детские болезни: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с. ISBN 978-5-9704-4470-2. Текст: электронный. ЭБС «Консультант студента» [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970444702.html>.
[Geppe N. A. Children's diseases: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2018. 760 c. ISBN 978-5-9704-4470-2. Text: electronic. EBS "Student

Таблица 2 Критерии исключения олигоартикулярного ювенильного идиопатического артрита и артрита, ассоциированного с энтезитом [10] / Criteria for the exclusion of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis and arthritis associated with enthesitis [10]	
Критерии исключения олиго- (пауци-) артикулярного ЮИА	Критерии исключения артрита, ассоциированного с энтезитом
Псориаз у ребенка или родственников первой линии	Псориаз у ребенка или родственников первой линии
Артрит, ассоциированный с <i>HLA-B27</i> антигеном, у мальчиков старше 6 лет	Наличие положительного ревматоидного фактора (РФ) класса IgM как минимум в двух пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес
Анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства	Наличие системного ЮИА у пациента
Наличие РФ не менее чем в двух анализах в течение 3 мес	
Наличие системного артрита	

- Consultant": [website]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970444702.html>. (In Russ.)]
3. Хальчицкий С. Е., Согоян М. В., Ли А. О., Кожевников А. Н., Виссарионов С. В. Современные представления о генетике ювенильного идиопатического артрита. Современные проблемы науки и образования. 2022; 2.
[Khalchitsky S. E., Sogoyan M. V., Li A. O., Kozhevnikov A. N., Vissarionov S. V. Modern ideas about the genetics of juvenile idiopathic arthritis. Modern problems of science and education. 2022; 2. (In Russ.)]
 4. Алексеева Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 78-94.
[Aleksееva E. I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. Issues of modern pediatrics. 2015; 14 (1): 78-94. (In Russ.)]
 5. Barut K., Adrovic A., Şahin S., Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med Journal. 2017; 2 (34): 90-101.
 6. Mistry R. R., Patro P., Agarwal V., Misra D. P. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. Open Access Rheumatology: Research and Reviews. 2019; 11: 19-31.
 7. Клинические рекомендации: Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Ред. совет: В. В. Бржеский, М. Р. Гусева, Е. В. Денисова и др. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2017. 35 с.
[Clinical recommendations: Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Editorial Board: V. V. Brzhesky, M. R. Guseva, E. V. Denisova, etc. All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists". 2017. 35 p. (In Russ.)]
 8. Tse S. M., Colbert R. A. Enthesitis-Related Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology, Eighth Edition. 2021; 20: 250-267.
 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: секукинумаб, регистрационный номер: ЛП-003715. НовартисФарма АГ, 2022. 19 с.
[Instructions for the medical use of the drug: Cosentix, registration number: LP-003715 / Novartis Pharma AG, 2022. 19 p. (In Russ.)]
 10. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой; Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый Московский гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. М.: ПедиатрЪ, 2013. 120 с.
[Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians. Pediatric rheumatology. Pod red. A. A. Baranova, Ye. I. Alekseyevoy; Nauch. tsentr zdorov'ya detey RAMN, Pervyy Moskovskiy gos. med. un-t im. I. M. Sechenova. M.: Pediatr", 2013. 120 s. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Фроленко Анна Львовна, к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6;

начальник управления организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Оренбургской области; annafr@mail.ru

Карымова Гузель Корганбековна, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; wadim2@mail.ru
Месяц Дарья Сергеевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; dasha_mesyats@mail.ru
Альшеева Зулфия Тагировна, студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; balsheeva.zulia@yandex.ru

Information about the authors:

Igor V. Zorin, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; zorin2000@yandex.ru
Anna L. Frolenko, MD, Honored Doctor of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; Head of the Department of Organization of Medical Care for Children and the Obstetrics Service of the Ministry of Health of the Orenburg Region; annafr@mail.ru

Guzel K. Karymova, Assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; wadim2@mail.ru

Daria S. Mesyats, 6th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; dasha_mesyats@mail.ru

Zulfiya T. Alsheeva, 6th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; alsheeva.zulia@yandex.ru

Поступила/Received 22.03.2023

Поступила после рецензирования/Revised 24.05.2023

Принята в печать/Accepted 27.05.2023