

Диагностика ювенильных спондилоартритов: классификационный и нозологический подходы И.П. Никишина

В современной педиатрической ревматологии на рубеже XX и XXI веков обнаружилось много противоречий, касающихся терминологии и структуры хронических воспалительных заболеваний суставов у детей. По мере накопления результатов длительных катамнестических наблюдений все более очевидной стала нозологическая неоднородность заболевания, многие годы трактовавшегося как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Длительное время термином «ЮРА» было принято обозначать практически любое воспалительное заболевание суставов, начавшееся до 16-летнего возраста. Такой подход к постановке диагноза обуславливал «запрограммированное» расхождение в диагнозах одних и тех же больных, установленных в детском и взрослом возрасте. Заведомая условность термина «ЮРА» толерантно воспринималась ревматологами до тех пор, пока Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1977 г. не были опубликованы критерии ЮРА. В том же году на Конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) был предложен альтернативный термин «ювенильный хронический артрит» (ЮХА), положивший начало многолетнему противостоянию северо-американской и европейской школ педиатров-ревматологов. Суть сложившихся противоречий сводится к трудностям дифференциации конкретных нозологических форм хронических воспалительных заболеваний суставов в детском возрасте и отграничения «истинного» ревматоидного артрита от группы ювенильных спондилоартритов (ЮСА) [1–3].

Термином «ЮСА» обозначают группу клинически и патогенетически сходных ревматических заболеваний детского возраста, включающую ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС), псориатический артрит (ПА), реактивные (постэнтероколитические и урогенные) артриты (РеА), ассоциированные с HLA-B27-антигеном, синдром Рейтера, энтеропатические артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (регионарный энтерит, язвенный колит). К этой группе заболеваний принято также относить недифференцированные спондилоартриты для обозначения клинических ситуаций, при которых у пациента имеются только отдельные характерные для ЮСА проявления и нет всего симптомокомплекса болезни, что по сути является этапом формирования заболевания и при естественной эволюции, как правило, приводит к развитию ЮАС [1, 4–6]. Весьма характерным для течения ЮСА в детском возрасте примером недифференцированного ЮСА может являться так называемый SEA-

синдром (синдром серонегативной артро/энтезопатии), введенный в практику педиатрической ревматологии в 1982 г. А. Rosenberg и R. Petty [1]. Острый передний увеит также нередко рассматривается в качестве одного из вариантов ЮСА при условии исключения других причин офтальмологической патологии. К группе ЮСА относят также редкие синдромы, ассоциированные с кожными изменениями (пустулез, угревая сыпь) и остеоитом (синдром SAPHO, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит), характерные для детей и подростков несколько в большей степени, чем для взрослых. Применительно к взрослым обычно употребляется классификационный термин «серонегативные спондилоартриты», чем отдается дань важной исторической вехе развития ревматологии, когда в начале 70-х годов XX века была сформулирована концепция серонегативных спондилоартритов, главным положением которой являлось четкое разграничение с ревматоидным артритом. В отношении ЮАС и ювенильных спондилоартритов термин «серонегативные» не может считаться приемлемым, поскольку не выполняет роли дифференциально-диагностического и классификационного признака, так как даже при «классическом» ЮРА ревматоидный фактор встречается не более чем в 15% случаев.

Общими чертами группы ЮСА являются:

- преимущественная заболеваемость лиц мужского пола;
- особенности суставного синдрома, отличные от ревматоидного артрита по клинической характеристике, локализации и прогнозу;
- отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- частое вовлечение в патологический процесс крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, отсроченное от дебюта заболевания и развивающееся, как правило, в позднем юношеском и взрослом возрасте;
- высокая частота носительства HLA-B27-антигена;
- тенденция к семейной агрегации по HLA-B27-ассоциированным заболеваниям.

Неспецифический характер клинической картины ЮСА на ранних этапах болезни, представленный преимущественно периферическим артритом, недостаточная манифестация поражения позвоночника в тот возрастной период, когда пациент находится под опекой педиатров, объясняет исключительную сложность дифференциации ЮСА и других ювенильных артритов.

Результаты многолетних катамнестических наблюдений с оценкой нозологических исходов ювенильных артритов во взрослом возрасте показывают существенный удельный вес ЮСА, достигающий 25–30% и более [7]. Зарубежные эпидемиологические исследования [8–11] подтверждают эти данные, свидетельствуя о том, что каждый третий или четвертый пациент среди больных ювенильными артритами может быть отнесен к группе ЮСА. Например, по данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в США, заболеваемость ЮСА (за исключением ПА) составляет 1,44 на 100 000 детского населения, тогда как заболеваемость ЮХА в целом – 4,08 [8]. Точные данные о распространенности ЮСА отсутствуют и базируются

главным образом на математических расчетах. Наиболее удобной моделью таких расчетов является ЮАС. Если принять во внимание, что среди взрослых лиц белой расы манифестный анкилозирующий спондилит (АС) встречается с частотой 2:1000 и выше, а среди всех случаев АС 15–30% приходится на ювенильное начало, то распространенность ЮАС должна составлять от 0,03 до 0,06% [1]. На практике же ЮАС распознается значительно реже. Так, по данным Минздрава РФ, заболеваемость ЮАС в Российской Федерации в 2002 г. составила 1,7 на 100 000 детского населения [12, 13]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что попытки установления точного нозологического диагноза заболеваний из группы ЮСА малоуспешны на ранних стадиях заболевания (до поражения позвоночного столба), поэтому более рациональным для раннего разграничения ЮСА и ЮРА представляется классификационный подход.

Классификация ЮСА

Общепризнанными классификационными критериями для всей группы ЮСА являются критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартропатий (ESSG), высокая чувствительность и специфичность которых установлена в международных многоцентровых исследованиях (табл. 1) [14, 15].

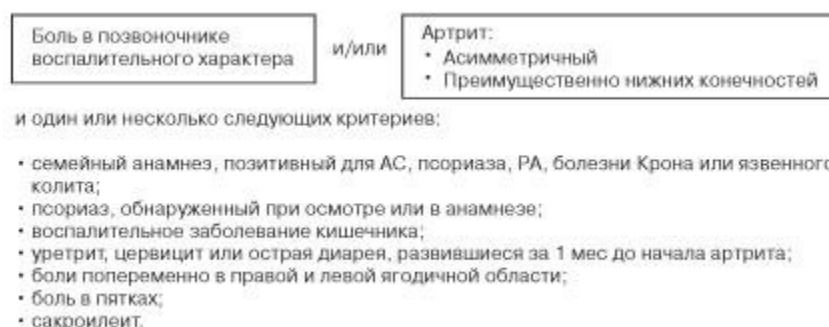


Таблица 1. Классификационные критерии Европейской группы по изучению спондилоартропатий (ESSG)

Следует подчеркнуть, что, несмотря на патогенетическую обоснованность объединения в группу ЮСА перечисленных выше заболеваний, использование этого группового термина в повседневной врачебной практике сопряжено с определенными проблемами. Так, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) отдельной рубрики для всей группы ЮСА не предусмотрено. Поэтому

использование в медицинских документах и формах статистической отчетности обобщающего термина «ЮСА» или диагноза «недифференцированный спондилоартрит» (последний может кодироваться рубрикой М46, которая относится к воспалительным заболеваниям у взрослых) искажает данные о распространенности ревматических заболеваний у детей. ЮАС согласно МКБ-10 рассматривается в рубрике М08 (Ювенильный артрит, пункт М08.1). ПА и энтеропатические артриты отнесены к рубрике М09, а реактивные артриты – к рубрике М02, в которых не предусмотрена отдельная регистрация детей. На практике же значительной части детей и подростков, страдающих ЮСА, устанавливаются диагнозы (М08.3, М08.4) и ЮРА (М08.0). В международной классификации ЮРА, созданной Американской коллегией ревматологов, и ЮХА, предложенной Европейской антиревматической лигой (EULAR), в рамках олигоартикулярного варианта были предусмотрены отдельные рубрики, в частности субтип II, характеризующийся преимущественным развитием у мальчиков, ассоциацией с HLA-B27 и высоким риском развития ЮАС в катамнезе. Использование термина «ЮХА» для преспондилитических стадий ЮАС представляется оправданным, особенно если использовать такой термин, как «ЮХА, HLA-B27-ассоциированный» (применительно к пациентам – носителям данного антигена). Напротив, необоснованно частое употребление термина «ЮРА», традиционно сложившегося в педиатрической ревматологии, в настоящее время неприемлемо. Использование этого термина должно ограничиваться только теми клиническими ситуациями, когда нозологический исход заболевания очевиден и у пациента уже сформировалась классическая клиническая картина ревматоидного артрита с генерализованным поражением суставов, «ревматоидной кистью» и другими типичными проявлениями. В новой классификации ювенильных артритов, принятой на Конгрессе Международной антиревматической лиги (ILAR) в 1997 г. в Дурбане, уточненной и дополненной на аналогичном конгрессе в 2001 г. в Эдмонтоне, было определено более конкретное место для ЮСА (на преспондилитических стадиях) [1, 16–20]. Международным сообществом педиатров-ревматологов было принято решение называть все хронические воспалительные заболевания суставов у детей ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и выделить 7 категорий (табл. 2). Дефиниция и перечень исключений для каждой из семи категорий не допускают возможности перекреста между выделенными вариантами, а в случае соответствия критериям двум категориям и более рекомендуется отнесение заболевания к группе «недифференцированные артриты».

1. Системный артрит
2. Полиартрит: негативный по ревматоидному фактору (РФ)
3. Полиартрит: позитивный по ревматоидному фактору (РФ)
4. Олигоартрит:
 - а) персистирующий
 - б) распространившийся
5. Артрит, сочетающийся с энтезитом
6. ПА
7. Недифференцированный артрит:
 - а) не соответствует ни одной из категорий
 - б) соответствующий критериям более чем одной категории

Таблица 2. Классификация ЮИА (Durban,1997; Edmonton, 2001)

В классификационных критериях ЮИА (ILAR, 1997–2001) часть ЮСА (на преспондилитических стадиях) может быть отнесена к рубрике «артрит, сочетающийся с энтезитом», а для ПА предусмотрена отдельная рубрика с соответствующими критериями (дефиниция и исключения).

Создателями классификации ЮИА предполагалось, что большинство пациентов, имеющих высокий риск развития ЮСА, будут отнесены к рубрике «артрит, сочетающийся с энтезитом». На практике же оказалось, что далеко не все больные ЮСА «концентрируются» в данной рубрике. Значительно более чувствительными для ЮСА являются критерии ESSG. Опыт детской клиники Института ревматологии РАМН (см. рис.) показывает, что классификация согласно варианту начала артрита на основании критериев ЮИА (ILAR 1997–2001) может быть осуществлена у 81% больных ЮСА. Исключение составили 8% пациентов, у которых заболевание дебютировало внесуставными проявлениями, и 11% пациентов с РеА (преимущественно постэнтероколитическим). Согласно нашим данным, на долю категории «артрит, связанный с энтезитом» приходится немногим более 1/3 всех пациентов с верифицированным диагнозом ЮСА, т.е. развитие ЮСА возможно даже у пациентов, классифицированных (по дебюту заболевания) как «системный артрит» и как «полиартикулярный вариант, серонегативный по РФ». Вместе с тем соответствие классификационным критериям категории «артрит, сочетающийся с энтезитом» позволяет практически полностью исключить возможность развития «классического» ЮРА, что имеет существенное значение для дифференциации ювенильных артритов (табл. 3).

Артрит, сочетающийся с энтезитом**Определение:**

Артрит и энтезит, или артрит, или энтезит при наличии 2-х из следующих признаков:

- 1) чувствительность сакроилеальных сочленений и/или воспалительная боль в спине;
- 2) наличие HLA-B27-антигена;
- 3) начало артрита у мальчиков старше 6 лет;
- 4) передний увеит, сопровождающийся болью, покраснением и светобоязнью;
- 5) наличие у родственников первой степени родства АС, энтезит-ассоциированного артрита, сакроилеита, энтеропатического артрита, синдрома Рейтера или острого переднего увеита.

Исключения:

1. Псориаз, подтвержденный дерматологом, или сведения о псориазе в прошлом у пациента или родственников первой степени родства.
2. Наличие IgM-ревматоидного фактора в сыворотке.
3. Признаки системного артрита.

Псориатический артрит**Определение:**

1. Артрит и псориаз, или
2. Артрит и наличие 2-х из следующих признаков:
 - а) дактилит,
 - в) изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис),
 - с) псориаз, подтвержденный дерматологом, у лиц первой степени родства.

Исключения:

1. Начало артрита у мальчиков старше 6 лет при наличии HLA-B27-антигена.
2. Наличие у родственников первой степени родства АС, энтезит-ассоциированного артрита, сакроилеита, энтеропатического артрита, синдрома Рейтера или острого переднего увеита.
3. Наличие IgM-ревматоидного фактора в сыворотке.
4. Наличие системного артрита.

Таблица 3. Фрагмент классификации ЮИА (Durban, 1997; Эдмонтон, 2001)

Прототипом для классификационных критериев артрита, сочетающегося с энтезитом, по-видимому, послужили международные диагностические критерии, разрабатывавшиеся специально для диагностики ЮАС группой немецких ревматологов и названные «критериями Гармиш-Партенкирхен (Garmisch-Partenkirchen, GP)» (табл. 4). Важной положительной стороной этих критериев является включение всех основных проявлений, характерных для ЮАС: периферического артрита, симптомов со стороны сухожильно-связочного аппарата, иридоциклита и патогномичного поражения осевого скелета. Однако критерии GP, несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, не являются на сегодняшний день общепризнанными и не позволяют верифицировать диагноз ЮАС как конкретной нозологической формы, но могут использоваться в качестве классификационных для группы ЮАС в целом.

Основные критерии

1. Асимметричный олиоартрит (воспаление 5 суставов и менее) преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (в первые 3 мес)

2. Энтезопатия

3. Боли в пояснично-крестцовой области

4. Острый иридоциклит

Дополнительные критерии

1. Полиартрит (воспаление более 4 суставов) в дебюте заболевания

2. Мужской пол

3. Возраст начала заболевания старше 6 лет

4. Наличие HLA-B27-антигена

5. Семейная агрегация заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов

Вероятному ЮАС соответствуют 2 основных критерия или 1–2 основных + 2 дополнительных критерия.

Определенному ЮАС соответствуют те же критерии + рентгенологически достоверный сакроилеит (двусторонний сакроилеит II стадии или односторонний сакроилеит не менее III стадии).

Таблица 4. Критерии ЮАС Гармиш-Партенкирхен (1987 г.)

Верификация диагноза ЮАС правомочна только в случае соответствия проявлений заболевания международным общепризнанным критериям АС (так называемые модифицированные Нью-Йоркские критерии) (табл. 5). Следует учитывать, что эти критерии сориентированы главным образом на манифестное поражение позвоночника и рентгенологически подтвержденный сакроилеит. Эти обстоятельства создают значительные проблемы при использовании данных критериев для диагностики ранних стадий заболевания, особенно у детей и подростков, поскольку при ЮАС периферический артрит может на несколько лет опережать симптомы поражения осевого скелета, а незавершенность процессов окостенения скелета создает дополнительные трудности в интерпретации рентгенологических признаков сакроилеита. Таким образом, очевидно, что нозологический подход к диагностике ЮСА на ранних стадиях весьма затруднен.

Рентгенологический критерий:

Сакроилеит: двусторонний II стадии и более или односторонний III–IV стадии

Клинические критерии:

1. Боль и скованность в нижней части спины, продолжающиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся во время физических упражнений и не проходящие после отдыха.
2. Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
3. Уменьшение экскурсии грудной клетки (в сопоставлении с возрастной нормой).

Диагноз *определенного АС* устанавливается при наличии рентгенологического критерия и как минимум одного клинического.

Вероятный АС может быть заподозрен при наличии только клинических или только рентгенологического критериев.

Таблица 5. Модифицированные Нью-Йоркские критерии АС

Но при отдельных заболеваниях из группы ЮСА нозологический подход к ранней диагностике все же может быть успешно реализован. Выделение специальной рубрики «ПА» в классификации ЮИА

оправданно, поскольку спондилоартритический вариант ПА встречается в детском возрасте значительно реже, чем у взрослых. Кроме того, ювенильному началу ПА свойственно более позднее, чем у взрослых, появление кожного псориаза, в том числе спустя много лет после начала артрита. Таким образом, ювенильному ПА, как и любому другому ювенильному артриту, может быть в течение длительного времени свойственна неспецифическая клиническая картина, трудно отличимая от ЮРА или других ЮСА. Использование четких классификационных критериев ПА, являющихся по сути диагностическими, позволяет определить конкретное место этой нозологической формы в структуре ювенильных артритов, а также поставить диагноз ПА при отсутствии в данное время псориаза. В основу критериев ПА, используемых в классификации ЮИА, были положены международные диагностические критерии ювенильного ПА, получившие название Ванкуверских [1, 21, 22] (табл. 6).

Определенный ювенильный ПА:

1. Артрит и типичная псориазоподобная сыпь, или
2. Артрит и наличие хотя бы трех из следующих «малых» признаков:
 - а) изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис),
 - б) псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства,
 - в) псориазоподобная сыпь,
 - г) дактилит.

Вероятный ювенильный ПА: артрит + хотя бы 2 из «малых» признаков

Таблица 6. Ванкуверские диагностические критерии ювенильного псориазического артрита (1989)

Диагностика ЮСА

Основное значение в диагностике HLA-B27-ассоциированных РеА имеет доказательство участия в развитии заболевания кишечной или урогенной инфекции (четкая хронологическая связь и/или лабораторное подтверждение). Основное значение для постановки диагноза болезни Рейтера у детей имеет наличие триады следующих проявлений:

- артрит,
- конъюнктивит,
- уретрит,

а также таких необлигатных, но характерных симптомов, как кератодермия, афтозный стоматит, поражение глаз в виде эписклерита и иридоциклита, иногда узловатая эритема.

Диагноз энтеропатического артрита ставится при наличии:

- артрита
- хронического заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), верифицированного эндоскопическим и гистологическим исследованием.

Диагноз редкого патологического состояния, известного под названием «синдром SAPHO», может обсуждаться при наличии как минимум 3 признаков, первые буквы английских названий которых и

определяют указанное название:

S – синовит (характерный для ЮСА периферический артрит),

A – acne conglobata,

P – пустулез,

H – гиперостоз,

O – остеоит.

В заключение следует сказать, что ревматологическая наука и практика последних лет стараются ориентироваться на возможно более раннюю диагностику и «опережающую» терапевтическую тактику. Такой подход обусловлен все более активным внедрением в терапию биологических агентов и новых болезнь-модифицирующих лекарственных средств, потенциально способных предотвратить многие осложнения ревматических заболеваний и реально улучшить их прогноз [23]. Стремление к установлению точного нозологического диагноза в педиатрической ревматологической практике, особенно применительно к ЮСА, может невольно вести к отсрочке адекватной терапии. Однако нужно учитывать и то, что использование активных современных методов лечения на ранних стадиях заболевания закономерно должно затормозить развитие болезни и, следовательно, формирование типичной клинической картины, свойственной конкретной нозологической форме. В связи с этим единственно целесообразным является классификационный подход к диагностике, способный отграничить ЮСА от ЮРА, не дожидаясь инвалидизирующих последствий продвинутой стадии болезни, и позволяющий применить патогенетически обоснованную терапию на ранних сроках. На сегодняшний день очевидно, что формирование ЮСА является закономерной перспективой у каждого третьего пациента с ювенильным артритом, несмотря на то что правильный диагноз спондилоартрита может долгие годы «скрываться» за множественностью иных терминологических обозначений. Своевременную идентификацию этой группы заболеваний, занимающих весомое место в структуре ювенильных артритов, может обеспечить использование ESSG-критериев как эффективного инструмента классификационной диагностики спондилоартритов, единого и для взрослых пациентов, и для детей.

Литература

- 1. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.*
- 2. Southwood TR, Woo P. Childhood arthritis: the name game. Br Rheumatol 1993; 32: 421–3.*
- 3. Cassidy JT. What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis: a North American view. J Rheumatol 1993; 20 (Suppl.): 4–8.*
- 4. Pepmueller PH, Moore TL. Juvenile onset spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 269–73.*
- 5. Prier AM. Spondyloarthropathies in childhood. Bailliere`s Clin Rheumatol*

1998; 12: 287–307.

6. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 569–98.

7. Логинова Е.Ю. Ювенильный артрит во взрослой ревматологической клинике: клинико-функциональная характеристика и исходы.

Автореф. дис... канд мед. наук. – М., 2001.

8. Bowyer S, Roettcher P and the members of the Pediatric Rheumatology Database Research Group. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *J Rheumatol* 1996; 23: 1968–74.

9. Towner SR, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, Nelson AM. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1979. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1208–13.

10. Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 367–74.

11. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002; 29: 1520–30.

12. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения// *Вопр. совр. педиат.* 2004; 3 (1): 7–11.

13. Шарапова О.В., Корсунский А.А. Совершенствование медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями. //*Вопр. совр. педиат.* 2004; 3 (1): 12–5.

14. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–27.

15. Prieur AM, Dougados M, Listrat V, Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthropathy in children: a multicenter cross-sectional European study [abstract]. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (Suppl.): S190.

16. Fink CH, Baum J, Bhattay E, Goldenberg J, He X, Maldonado-Coco J et al. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1566–9.

17. Petty RE, Southwood TR. Classification of childhood arthritis: divide and conquer. *J Rheumatol* 1998; 25: 1869–70.

18. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–2.

19. Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. *J Rheumatol* 2001; 28: 456–9.

20. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 869–74.

21. Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 317–32.

22. Robertson DM, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis: followup and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1996; 23: 166–70.

23. Horneff G, Burgos-Vargas R. TNF-a antagonist for the treatment of

juvenile-onset spondyloarthritides. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (suppl. 28): s137-42.