

Комунальний заклад
Львівської обласної ради
«Західноукраїнський
спеціалізований дитячий
медичний центр», м. Львів

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

Ключові слова: ювенільний
ідіопатичний артрит,
класифікація, діагностичні
критерії.

НОМЕНКЛАТУРА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

Ювенільний ідіопатичний артрит об'єднує всі форми хронічного артриту невідомої етіології у дітей віком до 16 років, що тривають понад 6 тиж. У статті проаналізовано Північноамериканську (ACR), Європейську (EULAR) та сучасну International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) класифікації ювенільного ідіопатичного артриту.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це поняття, яке об'єднує різні форми артритів невідомої етіології, що дебютують у дітей віком до 16 років і тривають >6 тиж. Цей термін означає діагноз виключення та об'єднує всі форми дитячого хронічного артриту невідомої причини. Робоча група з розробки нових класифікаційних критеріїв ЮІА, очолювана спочатку Chester Fink, а потім Ross Petty, створила класифікаційну систему, яку International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) розглянула у 1997 р. [17]. Мета цієї класифікації — уникнути попередніх відмінностей між Північноамериканською (American College of Rheumatology — ACR) та Європейською (European League against Rheumatism — EULAR) номенклатурами, а також створити однорідні групи хворих на хронічний артрит для проведення фундаментальних і клінічних досліджень ЮІА. У 70-ті роки ХХ ст. існували дві класифікації хронічного артриту в дитячому віці: перша — для ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), розроблена і згодом підтверджена комітетом ACR, а друга — для ювенільного хронічного артриту (ЮХА), опублікована EULAR. На сьогодні замість попередніх термінів — «ювенільний ревматоїдний артрит» чи «ювенільний хронічний артрит», які використовували відповідно у Північній Америці та Європі, застосовують термін «ювенільний ідіопатичний артрит». Ці три класифікації порівнюють у табл. 1–3.

На ґрунті клінічних проявів хвороби впродовж перших 6 міс ILAR визначила 7 категорій/варіантів ЮІА (табл. 4). Нова класифікація ILAR базується на сучасних знаннях і є зручною основою для проведення міжнародних досліджень. Проте вона потребує подальшого консенсусного погодження, має внутрішні обмеження, характерні для будь-якої класифікації, яка базується на клінічних критеріях [19].

ILAR-критерії виконали своє завдання забезпечення спільної мови для вивчення проблеми та спілкування щодо хронічного артриту невідомої причини у дитячому віці. Деякі з параме-

Таблиця 1

Порівняння класифікаційних критеріїв ЮІА
згідно з EULAR, ACR та ILAR

Характеристика	ACR	EULAR	ILAR
Варіанти початку	3	6	6
Підтипи перебігу	9	Жодного	1
Вік на початок артриту, років	<16	<16	<16
Тривалість артриту	6 тиж	3 міс	6 тиж
Включає ювенільний анкілозивний артрит	Ні	Так	Так
Включає ювенільний псоріатичний артрит	Ні	Так	Так
Включає запальні захворювання кишечника	Ні	Так	Ні
Включає інші хвороби	Так	Так	Так

Таблиця 2

Діагностичні критерії ЮРА*

1. Вік на початок захворювання: <16 років
2. Артрит (припухлість або випіт, або наявність ≥ 2 із таких ознак: обмеження діапазону руху, підвищена чутливість або біль при рухах, підвищена температура тіла) в ≥ 1 суглобі
3. Загальна тривалість захворювання: ≥ 6 тиж
4. Варіант перебігу, який визначається типом захворювання впродовж перших 6 міс:
 - a) поліартрит: ≥ 5 запалених суглобів;
 - b) олігоартрит: <5 запалених суглобів;
 - c) системний варіант: артрит із характерною гарячкою
5. Виключення інших форм артриту

*Адаптовано за: Cassidy J.T., Levinson J.E., Bass J.C. et al., 1986 [4].

Таблиця 3

Діагностичні критерії ЮХА*

1. Вік на початок захворювання <16 років
2. Артрит ≥ 1 суглобів
3. Тривалість захворювання ≥ 3 міс
4. Варіант визначають за ознаками на початок хвороби:
 - a) пауціартикулярний: <5 суглобів;
 - b) поліартикулярний: >4 суглобів, ревматоїдний фактор (РФ) негативний;
 - c) системний: артрит із характерною гарячкою;
 - d) ЮРА: >4 суглобів, РФ позитивний;
 - e) ювенільний анкілозивний спонділіт;
 - f) ювенільний псоріатичний артрит

*Адаптовано за: EULAR Bulletin 4, 1977 [5].

трів ILAR-критеріїв були вибрані досить довільно з метою зберегти певну наступність критеріїв ACR і EULAR, таких як: вік хпочатку хвороби (<16 років); тривалість хвороби (6 тиж), клінічні прояви на початку хвороби (6 міс, відповідно до критері-

їв ACR); кількість запалених суглобів (<5 або >4), що визначає олігоартикулярний або поліартикулярний варіант ЮІА відповідно. Кількість запалених суглобів визначають клінічно, в той час як результати багатьох досліджень свідчать, що ультразвукове дослідження чи магнітно-резонансна томографія перевершують можливості клінічного обстеження для документування кількості запалених суглобів [15].

Існує багато дискусійних питань щодо останньої класифікації ЮІА. Зокрема, виникає питання, чи потрібно **системний ЮІА** включати у категорію ЮІА, оскільки цей варіант перебігу хвороби насправді належить до автозапальних захворювань полігенного походження. Системний ЮІА, ймовірно, та сама хвороба, яку в дорослому віці називають хворобою Стілла, і для діагностики якої розроблені Yamaguchi-критерії (табл. 5) [24].

Ці критерії застосовуються для діагностики системного артриту у дітей, якщо у хворого були відсутні прояви артриту, і тому діагностичні критерії не відповідали ILAR-критеріям для ЮІА із системним початком [8]. ILAR-класифікація ґрунтується на характеристиках захворювання впродовж перших 6 міс хвороби, а у багатьох дітей

на початку хвороби артриту немає, тому не справджуються ILAR-критерії для діагностики системного ЮІА.

Таблиця 5

Yamaguchi-критерії діагностики хвороби Стілла у дорослих (Adult Onset Still's Disease)*

Великі критерії
Гарячка з температурою тіла $\geq 39^{\circ}\text{C}$ тривалістю ≥ 1 тиж
Артралгія тривалістю ≥ 2 тиж
Типове висипання (несвербляче макулярне або макулопапулярне висипання рожевого кольору на тілі та кінцівках під час епізодів гарячки)
Лейкоцитоз ($\geq 10\,000/\text{мм}^3$ із $\geq 80\%$ нейтрофілів)
Малі критерії
Біль у горлі
Лімфаденопатія та/чи спленомегалія
Дисфункція печінки
Негативний тест на антинуклеарні антитіла (АНА) та РФ
Виключення
Інфекції, пухлини і ревматологічні хвороби
Діагноз достовірний за наявності ≥ 5 критеріїв, у тому числі щонайменше двох великих критеріїв

*Адаптовано за: Kumar S., Kunhiraman D.S., Rajam L., 2012 [8].

ЮІА, поліартрит із позитивним РФ. Наявність РФ у двох дослідженнях впродовж 3 міс поділяє ЮІА на серопозитивний та серонегативний

Таблиця 4

Класифікація і номенклатура ЮІА (Durban, 1997*; Edmonton, 2001**)

№ з/п	Варіант	Визначення	Виключення***
1	Системний артрит	артрит з/або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю >2 тиж разом із ≥ 1 ознаками: 1) короткотривале, нефіксоване еритематозне висипання; 2) генералізоване збільшення лімфатичних вузлів; 3) гепато- і спленомегалія; 4) серозит	a, b, c, d
2	Олігоартрит персистувальний	артрит 1–4 суглобів впродовж перших 6 міс хвороби; артрит не більше 4 суглобів впродовж усієї хвороби	a, b, c, d, e
3	Олігоартрит поширений	артрит 1–4 суглобів впродовж перших 6 міс хвороби; артрит ≥ 5 суглобів після 6 міс хвороби	
4	Поліартрит (РФ позитивний)	артрит >5 суглобів впродовж перших 6 міс хвороби, асоційований із позитивним РФ у двох тестах впродовж 3 міс	a, b, c, e
5	Поліартрит (РФ негативний)	артрит >5 суглобів впродовж перших 6 міс хвороби, РФ негативний	a, b, c, d, e
6	Ентезит-артрит	1) артрит і ентезити і/або із двома наступними ознаками: а) чутливість сакроілеальних з'єднань, і/або запальний біль у спині; б) наявність HLA B27; с) сімейний анамнез, який свідчить про підтверджені лікарями HLA B27-асоційовані захворювання в осіб першого і другого ступеня спорідненості; д) передній увеїт, як правило, асоційований із боєм, почервонінням і світлобоязню; е) початок артриту у хлопців віком старше 6 років	a, d, e
7	Псоріатичний артрит	1) артрит і псоріаз або 2) артрит і наявність двох нижченаведених ознак: а) дактиліт; б) зміни нігтів (синдром «наперстка», оніхолізис); с) сімейний псоріаз, підтверджений дерматологом, у осіб I ступеня спорідненості	b, c, d, e
8	Інші артрити	артрити у дітей неясної етіології, які персистують 6 тиж і: А – не відповідають повним критеріям жодної категорії або В – відповідають більше ніж одній із представлених категорій	

*Адаптовано за: Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al., 1998 [16].

**Адаптовано за: Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al., 2004 [17].

***Критерії виключення: а) псоріаз або наявність псоріазу у родичів I ступеня спорідненості; б) артрит у HLA B27-позитивних хлопчиків із початком захворювання у віці старше 6 років; с) анкілозивний спонділіт, артрит із ентезитом, сакроілеїт при запальних захворюваннях кишечника, синдром Рейтера чи гострий увеїт у родичів I ступеня спорідненості; д) виявлення IgM-РФ, принаймні дворазове, впродовж 3 міс; е) наявність у пацієнта системного артриту.

варіанти перебігу. Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP (анти-CCP) є маркером цього захворювання у дорослих із ревматоїдним артритом (РА), однак при розробці ILAR-класифікації вони не були враховані. Як відзначено E.G. Ferrell та співавторами, для відповідності ILAR-критеріям захворювання у анти-CCP-позитивних, але РФ-позитивних пацієнтів має класифікуватися як поліартикулярний ЮІА із негативним РФ або як олігоарттикулярний ЮІА [6]. Автори припустили, що анти-CCP антитіла будуть включені до діагностичних критеріїв при майбутніх переглядах ILAR-класифікацій. Сьогодні пропонують надавати перевагу серологічним обстеженням (РФ і анти-CCP), аніж базувати класифікацію на підставі кількості уражених суглобів. Відповідно до цієї пропозиції, артрит із ураженням будь-якої кількості суглобів за відсутності системних ознак (гарячка і висипання), але з РФ, або з високим титром анти-CCP у двох дослідженнях, буде відповідати критеріям для РФ-позитивного ЮІА. На думку А. Martini, кількість уражених суглобів не повинна бути класифікаційним критерієм [10, 11]. Він вважає, що за винятком ЮІА з позитивними АНА, інші категорії ЮІА є такими самими захворюваннями, які відзначаються у дорослих, тому від терміну ЮІА потрібно у майбутньому відмовитися [11].

АНА можуть слугувати класифікаційним критерієм. У ряді досліджень розглядали наявність АНА як критерій класифікації. ILAR-класифікація поділяє **олігоартрит** на дві категорії — **персистувальний** та **поширений**, залежно від кількості пошкоджених суглобів впродовж перших 6 міс. Однак А. Ravelli та співавтори (2005; 2011) прийшли до висновку, що у пацієнтів із позитивними АНА (титр ≥ 160) є багато спільних ознак незалежно від кількості пошкоджених суглобів (ранній вік початку ЮІА (до 6 років), переважання жіночої статі, несиметричний артрит, ризик розвитку хронічного переднього увеїту) [18, 20]. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що персистувальний олігоартрит та поширений олігоартрит є одним захворюванням із появою більшої кількості артритів за певний час [12, 13]. Позитивність за АНА може стати більш відповідним класифікаційним критерієм, аніж кількість уражених суглобів.

Класифікація **ювенільного псоріатичного артриту** завжди викликала труднощі. Це пов'язано з багатьма факторами: початок артрити та псоріазу не завжди синхронізовані, псоріаз є досить поширеним серед населення загалом, а наявність псоріазу в осіб І ступеня спорідненості важко перевірити. Псоріатичний артрит є гетерогенною групою захворювань за даними класифікаційних критеріїв Vancuver [22]. Показано, що клінічні прояви псоріатичного артрити у дітей віком до 5 років і старшої вікової групи були різними. Хворі на псоріатичний артрит віком до 5 років були жіночої статі, мали дактиліти і залучення дрібних суглобів, позитивні АНА, часто спостерігалось прогресування до поліартикулярного захворювання (частіше у ді-

тей молодшого віку, хоча у більшості дітей перебіг залишався олігоарттикулярним). У старших пацієнтів із псоріатичним артритом часто відзначали ентезит, пошкодження хребта та персистувальний олігоартрит [23].

Отримані результати обсерваційних спостережень дають підстави пропонувати віднести хворих до окремої категорії ЮІА на ґрунті АНА-позитивності, раннього початку хвороби, незалежно від кількості пошкоджених суглобів та анамнезу щодо псоріазу [2, 12, 13].

Пацієнт із раннім початком хвороби та АНА-позитивним артритом не може належати до категорії РФ-негативного поліартрити, оскільки РФ-негативний поліартрит, як правило, є АНА-негативним із симетричними артрити, що нагадує дорослих хворих на РА з від'ємним РФ.

Ентезитасоційований артрит (ЕАА). Ця категорія асоційована з наявністю ентезиту і серонегативного артрити [21] та нагадує недиференційований спондилоартрит [3]. У більшості хворих виявляють HLA B27. У значної частини хворих із часом виникає пошкодження крижово-клубового відділу хребта. Ентезит відіграє ключову роль при диференціації ЕАА від інших варіантів перебігу ЮІА. Однак ентезит виявляють у хворих на ЮІА і з іншими варіантами перебігу, зокрема при псоріатичному ЮІА [1]. Професор А. Martini пропонує замінити термін ЕАА на номенклатуру, яку використовують у дорослій ревматології, тобто вживати термін «ювенільний спондилоартрит» [11].

Недиференційований ЮІА. Частота диференціації дітей до категорії недиференційований ЮІА становить від 13% [14] до більше ніж 50% [9], а це відображає недосконалість самої ILAR-класифікації.

Провідні ревматологи світу висловлюють думку, що двадцятирічне існування ILAR-класифікації ЮІА потребує перегляду. Однак залишається відкритим питання, які саме зміни слід зробити. Рекомендації потребують подальшого обговорення та вдосконалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Benjamin M., McGonagle D. (2009) The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 649: 57–70.
2. Bode S.F., Lehmborg K., Maul-Pavicic A. et al. (2012) Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res. Ther.*, 14(3): 213.
3. Cabral D.A., Oen K.G., Petty R.E. (1992) SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J. Rheumatol.*, 19: 1282–1285.
4. Cassidy J.T., Levinson J.E., Bass J.C. et al. (1986) A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 29: 274–281.
5. EULAR Bulletin 4 (1977) Nomenclature and classification of arthritis in children, National Zeitung AG, Basel.
6. Ferrell E.G., Ponder L.A., Minor L.S. et al. (2014) Limitations in the classification of childhood-onset rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 41(3): 547–553.
7. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer.*, 48(2): 124–131.

8. Kumar S., Kunhiraman D.S., Rajam L. (2012) Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatric. Rheum.*, 10: 40.

9. Manners P., Lesslie J., Speldewinde D., Tunbridge D. (2003) Classification of juvenile idiopathic arthritis: should family history be included in the criteria? *J. Rheumatol.*, 30: 1857–1863.

10. Martini A. (2003) Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J. Rheumatol.*, 30: 1900–1903.

11. Martini A. (2012) It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature, *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1437–1439.

12. Minoia F., Davi S., Horne A. et al.; **Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society** (2014) Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.*, 66(11): 3160–3169.

13. Minoia F., Davi S., Horne A. et al.; **Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society** (2015) Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 42(6): 994–1001.

14. Nardal E., Zak M., Aalto K. et al.; **Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology** (2011) Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 63(9): 2809–2818.

15. Petty R.E., Laxer R.M., Wedderburn L.R. (2016) Juvenile Idiopathic Arthritis. In: R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley, L.R. Wedderburn (Eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edn., Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 188–204.

16. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. (1998) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.*, 25: 1991–1994.

17. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.; **International League of Associations for Rheumatology** (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.*, 31(2): 390–392.

18. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. (2005) Patients with antinuclear antibody positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.*, 52(3): 826–832.

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

20. Ravelli A., Varnier G.C., Oliveira S. et al. (2011) Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 63(1): 267–275.

21. Rosenberg A.M., Petty R.E. (1982) A syndrome of sero-negative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.*, 25: 1041–1047.

22. Southwood T.R., Petty R.E., Malleson P.N. et al. (1989) Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum.*, 32: 1007–1013.

23. Stoll M.L., Zurakowski D. (2006) Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.*, 54: 3564–3572.

24. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. (1992) Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.*, 19(3): 424–430.

НОМЕНКЛАТУРА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Я.Е. Бойко

Резюме. Ювенильний ідіопатический артрит об'єднує всі форми хронічного артрита з невідомою етіологією у дітей в віці до 16 років, які тривають більше 6 нед. В статтю проаналізовані Североамериканська (ACR), Європейська (EULAR) і сучасна International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) класифікації ювенильного ідіопатического артрита.

Ключевые слова: ювенильний ідіопатический артрит, класифікація, діагностическі критерії.

NOMENCLATURE AND CLASSIFICATION OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Ya.E. Boyko

Summary. Juvenile idiopathic arthritis combines all forms of chronic arthritis of unknown cause that last more than 6 weeks in children up to 16 years old. The paper presents analysis of North American (ACR), European (EULAR) and modern International League of Associations of Rheumatologists (ILAR) classifications of juvenile idiopathic arthritis.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, classification, diagnostic criteria.

Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий
медичний центр»
E-mail: jboyko@ukr.net