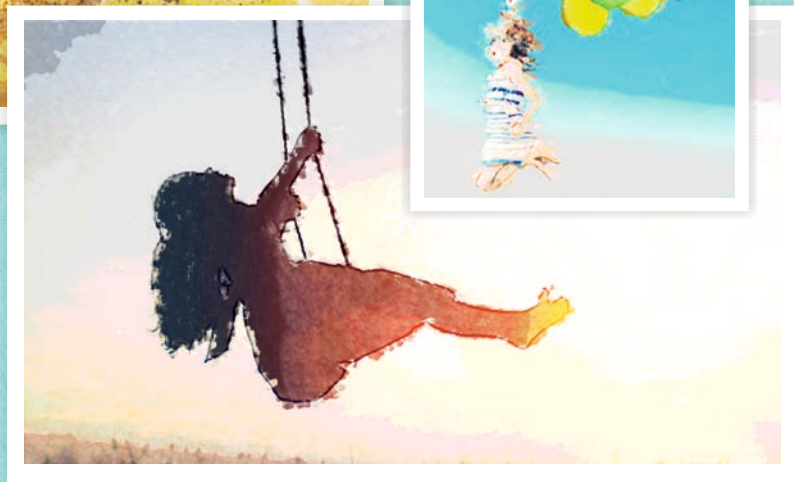
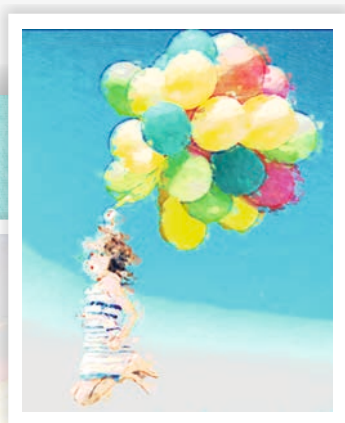
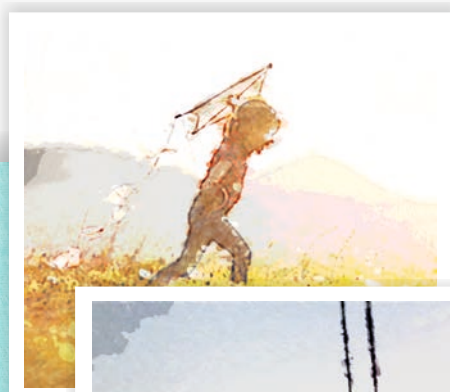


VALDA STAŅĒVIČA, MARINA VIŠŅEVSKA

METODISKĀS REKOMENDĀCIJAS BĒRNU REIMATOLOĢIJĀ

2019



Metodiskās rekomendācijas bērnu reimatoloģijā

Prof. Dr. med. V. Staņēviča

Bērnu reimatoloģijas rezidente *Dr. M. Višņevska*

RSU Pediatrijas katedra

Recenzēja BKUS bērnu reimatoloģe *Dr. med. Z. Dāvidsone*

2019. gads

Bērnu reimatoloģija ir medicīnas nozare, kas pēta autoimūnās muskuļu, skeleta un saistaudu sistēmas slimības bērniem, kas nereti attīstās vairāku nedēļu vai mēnešu laikā un raksturojas ar daudzpusīgu klīnisko ainu.

Lai atvieglotu mācību procesu studentiem un rezidenti, tika izstrādātas metodiskās rekomendācijas, vadoties pēc pasaules vadošo organizāciju rekomendācijām un jaunākās zinātniskās literatūras bērnu reimatoloģijā.

Izsakām pateicību SIA «Roche Latvija» par atbalstu metodisko rekomendāciju izstrādē.

Satura rādītājs

1. Juvenils idiopātisks artrīts (JIA)	5
1.1 JIA tipu diagnostiskie kritēriji	6
1.2 JIA diagnostika	7
1.3 JIA komplikācijas	7
1.4 JIA iznākumi	8
1.5 JIA ārstēšanas grupas, nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi	8
1.6 JIA ārstēšana	11
1.7 JIA fizikālā un rehabilitācijas medicīna	11
1.8 Bioloģiskie SML	12
1.9 JIA pediatrie terapijas efektivitātes kritēriji	14
1.10 Makrofāgu aktivācijas sindroms un ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA	16
2. Juvenils spondiloartropātijas (JSpA)	17
2.1 Spondiloartrīta diagnostiskie kritēriji	18
2.2 Ārstēšana	19
3. Reaktīvs artrīts	20
3.1 Reaktīvā artrīta diagnostiskie kritēriji	21
3.2 Reaktīvā artrīta diferenciāldiagnozes	22
4. Laimas slimība	23
4.1 Diagnostika	24
4.2 Ārstēšana	25
5. Sistēmas sarkanā vilkēde (SSV), <i>Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>	26
5.1 <i>SLE</i> diagnostiskie kritēriji	26
5.2 Lupus nefrīts	28
5.3 Medikamentu inducēts <i>SLE</i>	29
5.4 Neonatāls <i>Lupus erythematosus</i> (neonatāls lupus sindroms)	29
6. Juvenils dermatomiozīts	31
6.1 Juvenila dermatomiozīta gaitas īpatnības	33
6.2 JDM diferenciālā diagnostika	33
7. Sklerodermija, sistēmiska skleroze, skleroderma	35
7.1 Sklerodermijas klasifikācija	35
8. Jaukta saistaudu sistēmas saslimšana (JSS) un nediferencēta saistaudu slimība	38
9. Vaskulīti	40
9.1 Vaskulītu klasifikācija	40
9.2 Takayasu arterīts	40
9.3 <i>Poliarteritis nodosa</i>	41
9.4 <i>Kawasaki</i> slimība	42
9.5 Granulomatozais vaskulīts	43
9.6 <i>Henoch – Schönlein</i> purpura	43
10. Periodiskie drudži jeb autoiekaisīgās slimības	45
11. Fibromialģija	48
12. Reimatoģisko slimību ārstēšana	52
13. Vakcinācija	56
Izmantotā literatūra	58

Saīsinājumi

ACR – (<i>American College of Rheumatology</i>) – Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija	IVIG – intevenozs imūnglobulīns G
AFS – antifosfolipīdu sindroms	JAS – juvenīlais ankilozējošais spondilīts
ANA – antinukleārās antivielas	JDM – juvenils dermatomiozīts
ANCA – antineitrofilo leikocītu citoplazmatiskās antivielas	JIA – juvenils idiopātisks artrīts
anti-CTLA4 – citotoksiska T limfocītu saistītā proteīna 4 antagonists	JPM – juvenils polimiozīts
anti-dsDNS – antivielas pret dubultspirāļu DNS (Dezoksiribonukleīnskābe)	JSpA – juvenīlās spondiloartropātijas
anti-IL1 – interleikīna 1 antagonisti	JSS – jaukta saistaudu sistēmas saslimšana
anti-IL6 – interleikīna 6 antagonisti	KS – kortikosteroīdi
anti-TNF α – audzēja nekrozes faktora alfa antagonisti	KS – Krona slimība
ASAS – (<i>The Assessment of Spondyloarthritis International Society</i>) – Starptautiskā spondiloartrīta biedrība	LEF – leflunomīds
ASE – artrīts, kas saistīts ar entezītu	MAS – Makrofāgu aktivācijas sindroms
AZA – azatioprīns	MMF – mikofenolāta mofetils
CD – cukura diabēts	MPR-V – vakcīna pret masalu, epidēmiskā parotīta, masaliņu, vējbaku ierosinātajiem
CPV – cilvēka papilomas vīrusa vakcīna	MTF – metatarsofalangeālā (locītava)
CRP – C reaktīvais proteīns	MTX – metotreksāts
CyA – ciklosporīns	MS – multiplā skleroze
ČK – Čūlais kolīts	MSLE – Medikamentu inducēts SLE
DIF – distālā interfalangeālā (locītava)	NLE – Neonatālais Lupus erythematosus
DTaP-IPV- HB-Hib – vakcīna pret difteriju (D), stingumkrampjiem (T), garo klepu (aP), poliomiēlītu (IPV), b tipa <i>Haemophilus influenzae</i> infekciju (Hib)	NSPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums	OPV – perorālā poliomiēlīta vakcīna
ENA – ekstrahētās nukleārās antivielas	PCV – vakcīna pret pneimokoku infekciju
EULAR – <i>The European League Against Rheumatism</i>	PIF – proksimālā interfalangeālā (locītava)
FM – fibromialģija	PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija
GSN – globālais slimības aktivitātes novērtējums	PRES – <i>Pediatric Rheumatology European Society</i>
HLA – (<i>Human Leukocyte Antigen</i>) – cilvēka leikocitārs antigēns	PRINTO – <i>Paediatric Rheumatology International Trials Organization</i>
HRCT – (<i>High resolution computed tomography</i>) – augstas izšķirtspējas datortomogrāfija	ReA – reaktīvs artrīts
IDSA – Amerikas Infekcijas slimību asociācija (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)	RF – reimatoīdais faktors
ILAR – (<i>International League of Associations for Rheumatology</i>) – Internacionālā Reimatoloģijas asociācijas līga	RV – Rotavīrusa vakcīna
	SpA – spondiloartrīts
	SLICC – (<i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>)
	SLE – <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
	SML vai SMARL – slimību modificējošs antireimatisks līdzeklis
	SSV – sistēmas sarkanā vilkēde
	SSV – sulfasalazīns
	SŠ – sinoviālais šķidrums
	TBC – tuberkuloze
	US – ultrasonogrāfija
	VAS – vizuālo analoģu skala
	VSN – vispārējais stāvokļa novērtējums

1. Juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)

JIA ir biežākā autoimūnā saslimšana bērnu vecumā ar prevalenci apmēram 1/1000 iedzīvotājiem. Iekaisumam ir progresējoša gaita ar remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas gala rezultātā izraisa izteiktu locītavu deformāciju, kontraktūru un ankiložu veidošanos. Locītavu bojājums – locītavu spraugas sašaurināšanās un kaulu erozijas – ir funkcionālās nespējas iemesls. Neārstēta slimība veicina iekšējo orgānu bojājumu, priekšlaicīgu darba nespējas rašanos un palielina mirstības risku. Savlaicīgi apturēti locītavu struktūras bojājumi nodrošina lielākas iespējas novērst pacienta neatgriezenisko funkcionālo ierobežojumu rašanos. Jo augstāka ir iekaisuma aktivitāte, jo lielāks ir locītavu struktūras bojājums. Pat zema slimības aktivitāte izraisa locītavu struktūras bojājumu un invaliditātes iestāšanos locītavu mazkustīguma vai nekustīguma dēļ. Tikai artrīta ilgstoša remisija nodrošina locītavas struktūru saglabāšanu un invaliditātes mazināšanu. JIA pēc būtības ir izslēgšanas diagnoze un attiecas uz hroniskiem artrītiem, kas sākušies līdz 16 gadu vecumam, ilgst vairāk kā 6 nedēļas un kuriem nav cita zināma iemesla.

Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas (*ILAR*) klasifikācija pamatojas uz to, ka katrs JIA apakštips ir atsevišķa klīniska vienība, kam kopēja pazīme ir tikai nezināmas etioloģijas hronisks artrīts. JIA tips tiek noteikts pirmo 6 slimības mēnešu laikā. Laikā no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem daudziem pacientiem slimības tips vēl nav nosakāms, jo ekstraartikulārie simptomi pie sistēmiska artrīta, oligoartrīta, psoriāzes vai ar entezītu saistītā artrīta var parādīties slimības gaitā. Uz šo brīdi tiek ieteikts lietot 1997. gada (*Durban*) un pārskatīto 2001. gadā (*Edmonton*) *ILAR* izveidoto klasifikāciju, kuru apstiprinājusi Pasaules Veselības organizācija (PVO) 1997. gadā.

1. tabula. **Juvenīla idiopātiska artrīta tipi** (*Petty, Southwood, Manners, 2004*).

1. JIA ar sistēmisku sākumu (Stilla slimība)
2. Oligoartrīts — Persitējošs — Progresējošs
3. Poliartrīts seronegatīvs (RF negatīvs)
4. Poliartrīts seropozitīvs (RF pozitīvs)
5. Artrīts ar entezītu
6. Psoriātisks artrīts
7. Nediferencēts artrīts

1.1 JIA tipu diagnostiskie kritēriji

(Cassidy et al., 2011; Petty, Southwood, Manners, 2004; *Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskās vadlīnijas*, 2016).

- **Artrīts ar sistēmisku sākumu jeb Stilla slimība**, biežums 15 (4–17)%. Artrīts vienā vai vairākās locītavās ar drudzi (vienlaicīgi vai pirms artrīta), kas ilgst vismaz 2 nedēļas, plus papildus nepieciešams viens vai vairāki no sekojošajiem kritērijiem:
 - 1) gaistoši, nepastāvīgi (nefiksēti) eritematozi izsitumi;
 - 2) ģeneralizēta limfadenopātija;
 - 3) hepatomegālija un/vai splenomegālija;
 - 4) serozīts (g.k. perikardīts).
- **Oligoartrīts, biežums 50 (27–56)%**. Artrīts 1 vai līdz 4 locītavām pirmo 6 slimības mēnešu laikā. Ir divi apakštipi:
 - 1) persistējošs oligoartrīts – skartas ne vairāk kā 4 locītavas visā slimības gaitā;
 - 2) progresējošs oligoartrīts – tiek skartas vairāk kā 4 locītavas pēc pirmajiem 6 slimības mēnešiem.
- **Poliartrīts, RF negatīvs (seronegatīvs), biežums 17 (11–28)%**. Artrīts skar 5 vai vairāk locītavas pirmo 6 slimības mēnešu laikā un RF ir negatīvs divas reizes ar 3 mēnešu intervālu.
- **Poliartrīts, RF pozitīvs (seropozitīvs), biežums 3 (2–7)%**. Artrīts skar 5 vai vairāk locītavas pirmo 6 slimības mēnešu laikā un RF faktors pozitīvs 2 reizes ar 3 mēnešu intervālu.
- **Artrīts saistīts ar entezītu, biežums 10 (3–11)%**. Artrīts un entezīts, vai artrīts vai entezīts ar vismaz 2 no sekojošā:
 - 1) sakroileālo locītavu jutīgums un/vai iekaisīgas lumbosakrālās sāpes pašreiz vai anamnēzē;
 - 2) pozitīvs HLA-B27 antigēns;
 - 3) artrīta sākums zēniem pēc 6 gadu vecuma;
 - 4) akūts (simptomātisks) priekšējais uveīts;
 - 5) ģimenes anamnēzē ankilozējošs spondilīts, ar entezītu saistīts artrīts, sakroileīts ar iekaisīgām zarnu slimībām, Reitera sindroms vai akūts priekšējais uveīts pirmās pakāpes radiniekiem.
- **Psoriātisks artrīts, biežums 5 (2–11)%**. Artrīts un psoriāze, vai artrīts ar vismaz 2 no sekojošā:
 - 1) daktilīts;
 - 2) nagu bedrītes vai oniholīze;
 - 3) psoriāze pirmās pakāpes radiniekiem.
- **Nediferencēts artrīts, biežums 11–21%**. Artrīts, kas neatbilst nevienam vai atbilst diviem vai vairākiem tipiem.

1.2 JIA diagnostika

(Cassidy et al., 2011).

JIA ir izslēgšanas diagnoze. Diagnostikā izmanto kā klīniskās izpausmes, tā arī laboratoriskus izmeklējumus, lai precizētu JIA tipu un identificētu pacientus, kuriem ir paaugstināts hroniska vai akūta iridociklīta risks:

- **reimatoīdais faktors (RF)** – autoantiviela, kas ir paaugstinātā koncentrācijā seropozitīva poliartrīta vai retāk psoriātiska artrīta gadījumā;
- **antinukleārās antivielas (ANA)** – ļoti bieži ir atrodamas pacientiem ar agrīni sākušos oligoartrītu. ANA pozitīviem pacientiem ir augsts hroniska iridociklīta attīstības risks, tādēļ šiem pacientiem regulāri jāveic periodiska redzes pārbaude ar spraugas lampu;
- **HLA-B27 antigēns** – pozitīvs lielākai daļai pacientu ar artrītu saistītu ar entezītu;
- **eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) un C reaktīvais proteīns (CRP)** var norādīt iekaisuma pakāpi un ir noderīgi, lai sekotu slimības gaitai paralēli klīniskajām izpausmēm;
- **locītavu radioloģiska izmeklēšana**, piemēram, locītavu US, rentgena uzņēmums, skeleta scintigrāfija, datortomogrāfija vai magnētiskas rezonanses izmeklējums ir noderīgi, lai noteiktu slimības diagnozi vai iespējamo slimības progresēšanu, lai varētu koriģēt ārstēšanu.

1.3 JIA komplikācijas

(Cassidy et al., 2011; Nordal et al., 2011; Sabri et al., 2008).

Akūtā slimības periodā:

- makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS), ar mirstību līdz 8-10%;
- redzes samazināšanās, aklums.

Slimības gaitā var veidoties:

- kāju garuma difference;
- skolioze;
- augšanas aizkavēšanās;
- locītavu kontraktūras;
- slikta zobu šķīšanās un augšana;
- osteoporoze;
- psiholoģiskas problēmas (depresija, neirozes);
- sekmju pasliktināšanās skolā.

Nekontrolētas slimības rezultātā veidojas:

- sekundāra iekšējo orgānu amiloidoze;
- nepieciešamība pēc locītavu endoprotezēšanas;
- neatgriezeniska invaliditāte.

1.4 JIA iznākumi

(Ringold et al., 2013).

Epidemioloģisko pētījumu dati rāda, ka vairumam pacientu pirmajos 10 slimības gados novēro pastāvīgu slimības aktivitāti vai recidivējošu slimības gaitu ar mērenu slimības aktivitāti, kad 22,9% gadījumos attīstās ar JIA saistīts bojājums. Pieaugušo vecumā JIA turpina persistēt līdz pat 48,7% gadījumos.

1.5 JIA ārstēšanas grupas, nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi

(Beukelman et al., 2011; Ringold et al., 2013).

Lai atvieglotu un sistematizētu heterogēno JIA artrītu ārstēšanu, tika izveidotas 4 JIA ar artrītu ārstēšanas grupas un izstrādāti prognozes faktori nelabvēlīgai slimības gaitai, kas savukārt norāda ārstam uz nepieciešamību, nosakot JIA slimības aktivitātes līmeni, aktualizēt terapiju, vadoties pēc terapijas algoritmiem. Katra JIA ar artrītu tipa ārstēšanā ir jāvadās no slimības aktivitātes pakāpes un nelabvēlīgas gaitas prognozes faktoriem. Lai izvēlētos optimālāko terapiju katram JIA pacientam, tiek izmantotas Amerikas Reimatoloģijas Kolēģijas (ACR) ekspertu izstrādātas terapijas grupas, pamatojoties uz skarto locītavu skaitu, sistēmisko simptomu esamību vai sakroileālo locītavu iesaistīšanos.

- **JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās:** pieder pacienti ar persistējošu oligoartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar *ILAR* klasifikāciju, kuriem visā slimības gaitā aktīvs artrīts bijis izveidojies tikai četrās vai mazāk locītavās.
- **JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās:** pieder pacienti ar progresējošu oligoartrītu, RF–negatīvu poliartrītu, RF–pozitīvu poliartrītu, psoriātisku artrītu, ar entezītu saistītu artrītu un nediferencētu artrītu saskaņā ar *ILAR* klasifikāciju, kuriem ir aktīvs artrīts kopumā piecās vai vairāk locītavās.
- **Sistēmisks JIA:** pieder pacienti, kuri atbilst *ILAR* noteiktajiem sistēmiska artrīta kritērijiem.
- **JIA ar artrītu sakroileālā locītavā:** pacienti ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā, kas apstiprināts klīniski un radioloģiski saskaņā ar *ILAR* klasifikāciju.

JIA pacientu prognoze ir variabla, tādēļ ir svarīgi novērtēt iespējamos riskus. ACR ekspertu komisija katrai JIA terapijas grupai izvirzīja noteiktus nelabvēlīgas prognozes faktorus un attiecīgā faktora esamība tiek uzskatīta par pietiekamu, lai klasificētu JIA slimnieku kā pacientu ar nelabvēlīgiem prognozes faktoriem. Tāpat izvēloties terapiju, ir svarīgi ņemt vērā slimības aktivitātes līmeni.

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu 4 vai mazāk locītavās apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. **Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu četrās un mazāk locītavās**
(Beukelman et al., 2011; Ringold et al., 2013).

Nelabvēlīgie prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā		
Artrīts pēdas vai plaukstas pamata locītavā un izteikti vai ilgstoši paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vizmaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība 1 locītavā	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	Aktīva slimība ≥ 2 locītavās
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS (GSN) < 3 no 10		Ārsta VAS (GSN) ≥ 7 no 10
Pacienta/vecāku VAS (VSN) < 2 no 10		Pacienta/vecāku VAS (VSN) ≥ 4 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu 5 un vairāk locītavas apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. **Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi JIA ar artrītu piecās un vairāk locītavās**
(Beukelman et al., 2011; Ringold et al., 2013).

Nelabvēlīgie prognozes faktori (jābūt izpildītam 1 kritērijam)		
Artrīts gūžas locītavā vai mugurkaula kakla daļā		
Pozitīvs reimatoīdā faktora vai anti-cikliskā citrulinētā peptīda antivielu rādītājs		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vizmaz 3 kritērijiem)
Aktīva slimība ≤ 4 locītavās	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	Aktīva slimība ≥ 8 locītavās
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
Ārsta VAS (GSN) < 4 no 10		Ārsta VAS (GSN) ≥ 7 no 10
Pacienta/vecāku VAS (VSN) < 2 no 10		Pacienta/vecāku VAS (VSN) ≥ 5 no 10

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar sistēmisku artrītu apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. **Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi sistēmiska JIA pacientiem** (Beukelman et al., 2011; Ringold et al., 2013).

Nelabvēlīgas prognozes faktori	
6 mēnešu laikā ir aktīva sistēmiska iekaisuma slimības klīnika, ko definē ar drudzi, paaugstinātu iekaisuma marķieru līmeni vai ar nepieciešamību pēc ārstēšanas ar sistēmiski lietojamiem glikokortikoidiem	
Slimības aktivitātes līmenis (2 līmeņi)	
Ārsta VAS (GSN) ≥ 5 un neatkarīgi kāds locītavu skaits ar aktīvu slimību	Ārsta VAS (GSN) < 5 un aktīva slimība ≥ 5 locītavās
	Ārsta VAS (GSN) < 5 un aktīva slimība ≤ 4 locītavās

Nelabvēlīgas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņu iedalījums JIA pacientiem ar artrītu sakroileālā locītavā apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. **Nelabvēlīgas gaitas prognozes faktori un slimības aktivitātes līmeņi pacientiem ar aktīvu artrītu sakroileālā locītavā** (Beukelman et al., 2011; Ringold et al., 2013).

Nelabvēlīgie prognozes faktori		
Radioloģiski apstiprināts bojājums (erozijas vai locītavas spraugas sašaurinājums radioloģiskā izmeklējumā)		
Slimības aktivitātes līmenis		
Zema slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem visiem kritērijiem)	Vidēja slimības aktivitāte (neatbilst zemas vai augstas aktivitātes kritērijiem)	Augsta slimības aktivitāte (jābūt izpildītiem vizmaz 2 kritērijiem)
Muguras lokanība normas robežās	1 vai vairākas pazīmes pārsniedz zemas slimības aktivitātes līmeni un mazāk nekā 3 augstas slimības aktivitātes pazīmes	EGĀ vai CRP rādītājs vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību
EGĀ vai CRP rādītājs normas robežās		
Pacienta/vecāku VAS (VSN) < 2 no 10		Ārsta VAS (GSN) ≥ 7 no 10 Pacienta/vecāku VAS (VSN) ≥ 4 no 10

1.6 JIA ārstēšana

JIA medikamentozā ārstēšanā tiek pielietotas sekojošas medikamentu grupas un metodes (Beukelman et al., 2011; Dueckers et al., 2012; Furst et al., 2011; Ringold et al., 2013).

- 1) nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi;
- 2) slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti:
 - tradicionālie SML medikamenti: *Methotrexatum*, *Sulfasalazinum*, *Hydroxychloroquini sulfas*;
 - bioloģiskie SML;
 - citi medikamenti: *Ciclosporinum*, *IVIG*, *Thalidomidum*, *Leflunomidum*, *Azathioprinum*, *Mycophenolas mofetil*, *Ciclophosphamidum*, *Chlorambucilum*;
- 3) glikokortikosteroīdi;
- 4) autologa cilmes šūnu transplantācija. Intensīva, lielu devu imunosupresīva terapija ar mērķi likvidēt autoreaktīvus T limfocītus ar sekojošu hematopoētisko cilmes šūnu transplantāciju (Brinkman et al., 2007).
- 5) lokāla ārstēšana:
 - acis (topiski glikokortikosteroīdi un midriātiķi) – oftalmologa kompetence;
 - locītavas (intraartikulāras injekcijas – *Triamcinoloni heksacetoni* vai *Methylprednisoloni acetat* 1 mg/kg lielajās locītavās (maksimāli 40 mg) un 0,5 mg/kg mazajās locītavās, maksimāli 3–4 reizes/gadā/vienā locītavā).

1.7 JIA fizikālā un rehabilitācijas medicīna

Rehabilitācija ir būtiska JIA ārstēšanas sastāvdaļa. Katram pacientam tiek izstrādāts un piemērots individuāls rehabilitācijas plāns, kas sevī var ietvert virkni pasākumu funkcionēšanas uzlabošanai.

Aktīvas slimības periodā rehabilitācijas galvenais mērķis ir sāpju mazināšana un locītavu kustību apjoma saglabāšana, pielietojot aukstuma aplikācijas, atbilstošus vingrojumus un locītavas atslogojošas ortozes.

Neaktīvajā periodā uzsvars tiek likts uz mobilitātes, muskuļu spēka un funkciju uzlabošanu, kontraktūru un deformāciju attīstības profilaksi. Tiek pielietotas siltuma aplikācijas, masāža, individuāli pielāgoti vingrojumi, ja nepieciešams, izgatavotas un pielāgotas ortozes. Būtiska ir ergonomikas un locītavu aizsardzības principu izskaidrošana, mājas vingrojumu un pašpalīdzības programmas apmācība.

1.8 Bioloģiskie SML

Bioloģiskie SML būtiski aizkavē locītavu, kā arī ekstraartikulāru sistēmisku (sirds un asinsvadu sistēmas, elpošanas sistēmas, nieru u.c.) bojājumu rašanos organismā, tādējādi samazinot pacientu invaliditāti un ievērojami uzlabojot viņu dzīves kvalitāti. Atšķirībā no ķīmiskajiem SML (*Methotrexatum*, *Sulfasalazinum* u.c.), bioloģiskie SML iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām. Tie selektīvi inhibē citokīnus, citokīnu receptorus vai tieši saistās ar receptoriem limfocītos, piemēram, CTLA-4, CD20. Bioloģiskos SML pediatrijā lieto subkutāni vai intravenozi. Šo medikamentu radīšana kļuva iespējama, pateicoties pēdējiem sasniegumiem iekaisuma procesa patofizioloģijas izpētē. To ieviešana klīniskajā praksē pavēra jaunu ēru reimatisko slimību ārstēšanā. Tomēr jāatceras, ka šie medikamenti nav alternatīva tradicionāliem antireimatiskiem medikamentiem un to lietošana ir nepieciešama tikai pacientiem ar smagākām un tradicionālas terapijas rezistentām gaitām (*JIA klīniskās vadlīnijas*, 2016).

6. tabula. Izmantojamie bioloģiskie SML JIA terapijā

(Adaptēts no *Brunner et al.*, 2014; *JIA klīniskās vadlīnijas*, 2016).

Zāles	Mērķis	JIA indikācijas	Ievades veids	Devu varianti
<i>Etanerceptum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	0,4 mg/kg divas reizes nedēļā, maksimāli 25 mg/devā
<i>Adalimumabum</i>	TNF	Poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	24 mg/m ² , maksimāli 40 mg/devā katru otro nedēļu
<i>Tocilizumabum</i>	IL-6	Sistēmisks un poliartikulārs JIA vecumā no 2 gadiem	Intravenoza infūzija	8 mg/kg, ja svars ≥ 30 kg 12 mg/kg, ja svars < 30kg
<i>Abataceptum</i>	CTLA-4	Poliartikulārs JIA vecumā no 6 gadiem	Intravenoza infūzija	10 mg/kg, 0., 2. un 4. nedēļā, pēc tam katru 4. nedēļu, maksimāli 1000 mg/devā
<i>Canakinumabum</i>	IL-1 beta	Sistēmisks JIA vecumā no 2 gadiem	Zemādas injekcija	4 mg/kg, ja svars > 7,5 kg, maksimāli 300 mg, katru ceturto nedēļu
<i>Anakinrum</i>	IL-1 alfa un IL-1 beta	Sistēmisks JIA, CAPS, MWS, NOMID, FCAS no 8. mēnešu vecuma vai ar svaru virs 10 kg	Zemādas injekcija	1,5 – 4 mg/kg, 1 reizi dienā, nepārsniedzot 8 mg/kg.

Bioloģisko SML lietošanas drošuma aspekti

Pacientiem, kuri saņem bioloģiskos SML, ir jāatrodas regulārā bērnu reimatologa uzraudzībā, regulāri izvērtējot medikamenta efektivitāti un nevēlamās blakusparādības. Pacientam ir jāatrodas ģimenes (vispārējās prakses) ārsta uzraudzībā, ievērojot un pildot bērnu reimatologa ieteikumus. Bioloģisko SML lietošana paredz ciešu bērnu reimatologa, ģimenes (vispārējās prakses) ārsta un pediatra sadarbību. Bērnu reimatologam pirms jebkura bioloģiskā SML nozīmēšanas ir jāizvērtē potenciālā ieguvuma un iespējamā riska attiecība katram pacientam individuāli (*JIA klīniskās vadlīnijas*, 2016).

Bioloģisko SML lietošanas kontrindikācijas

- Grūtnieces vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti - neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības un/vai zīdīšanas laikā (visi bioloģiskie SML).
- Aktīva infekcija (visi bioloģiskie SML).
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts neprotezētā locītavā pirms 12 mēnešiem (TNF - α inhibitori).
- Medikamentu lietošanu nedrīkst uzsākt, ja septisks artrīts protezētā locītavā pirms 12 mēnešiem un locītava nav atkārtoti izoperēta (nav jauna endoprotēze) – balstīts uz pieredzi un nevis uz pierādījumiem (TNF - α inhibitori).
- Hroniska sirds mazspēja III–IV funkcionālā klase (TNF - α inhibitori).
- Malignitāte, izņemot bazālo šūnu karcinomu, kā arī malignitāte, kas tika diagnosticēta un izārstēta vairāk nekā pirms 10 gadiem (augsta pilnīgas izārstēšanās varbūtība) (visi bioloģiskie SML).
- Anamnēzē dati par demielinizējošām slimībām (TNF - α inhibitori).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām (visi bioloģiskie SML).
- Smaga nieru nepietiekamība (IL-1 antagonists).
- Neitropēnija (IL-1 antagonists).

Bioloģisko SML lietošanas īpaši brīdinājumi un piesardzības aspekti

- Uzmanīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas infekcijas – hroniskas trofiskās čūlas, persistējoša elpošanas trakta infekcija, pastāvīgie urīnkateteri, tuberkuloze, B un C hepatīts.

Bioloģisko SML pārtraukšanas indikācijas

- Medikamenta nepanesamība – nopietnas alerģiskas reakcijas.
- Nepietiekams terapijas efekts atbilstoši slimību medikamenta efektivitātes indeksam katras slimības gadījumā.
- Nopietnas atkārtotas infekcijas.

- Grūtniecība – neviens no medikamentiem nav reģistrēts lietošanai grūtniecības laikā.
- Malignitāte.
- Pancitopēnija, aplastiskā anēmija.
- Demielinizācijas simptomi.
- HSM progresēšana.
- Sistēmas sarkanās vilkēdes sindroms (SSV).
- Ķirurģiskas manipulācijas – pārtraukums uz laiku. Piemēram: *Etanerceptum* ir jāatceļ 2–4 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; *Adalimumabum*–4–8 nedēļas pirms lielas ķirurģiskas manipulācijas; *Tocilizumabum*–14 dienas pirms ķirurģiskas manipulācijas. Terapiju var atsākt pēc operācijas, ja nav datu par infekciju un brūces dzīšana ir apmierinoša.

Pacienta drošības uzraudzībai ģimenes (vispārējās prakses) ārsts veic bērnu reimatologa iepriekš norādītos laboratoros un vizuālās diagnostikas izmeklējumus, regulāri atzīmējot atradi ambulatorā pacienta medicīniskajā kartē. Izmaiņu gadījumā ģimenes (vispārējās prakses) ārsta pienākums ir rakstiski informēt par to bērnu reimatologu, kurš ir uzsācis pacienta ārstēšanu ar kādu no bioloģiskajiem SML.

1.9 JIA pediatrie terapijas efektivitātes kritēriji

JIA terapijas efektivitātes kontrolei izmanto „zelta standartu” - dokumentētu reakciju uz farmakoloģiskiem līdzekļiem, kam izmanto Amerikas Reimatologu Kolēģijas pediatrikos kritērijus (*ACR Pedi*) terapijas atbildes līmeņa novērtēšanai (skat. 7.tabulu).

Terapijas efektu nosaka, salīdzinot *ACR Pedi* kritērijus pirms terapijas uzsākšanas un 3-6 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas, ko izsaka procentos:

- *ACR* 30% uzlabošanās kritēriji (*ACR Pedi* 30). Kā minimums 30% uzlabojumi no

7. tabula. ***ACR Pedi* terapijas efektivitātes kritēriji**

(Adaptēts no *Giannini et al.*, 1997).

1.	Ārsta globālais slimības aktivitātes novērtējums (ārsta VAS (GSN) 10 cm skalā)
2.	Pacienta/Vecāku vispārējais stāvokļa novērtējums (Pacienta/Vecāku VAS (VSN) 10 cm skalā)
3.	Funkcionālā spēja – Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa ir funkcionālo spēju novērtējuma metode, kur tiek atspoguļotas ikdienas aktivitātes un nepieciešamība pēc vecāku palīdzības
4.	Locītavu skaits ar aktīvu artrītu – pietūkums locītavā, kas nav saistīts ar kaula bojājumu vai, ja nav pietūkuma, kustību ierobežojums ar sāpēm pie kustībām un/vai jutīgumu
5.	Locītavu skaits ar neaktīvu artrītu – izolētas sāpes pie kustībām, jutīgums vai kustību ierobežojums ir pieļaujama atradne, tikai gadījumā, ja tas nav saistīts ar artrītu, kurš patreiz ir neaktīvs, bet gan nereimatoloģisku iemeslu dēļ, piemēram, traumas
6.	Eritrocītu grimšanas ātrums

sākmstāvokļa minimums trijos no sešiem kritērijiem, ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā kritērijā.

- ACR 50% uzlabošanās kritēriji (ACR *Pedi* 50). Nepieciešami 50% uzlabojumus trijos no sešiem kritērijiem ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā kritērijā.
- ACR 70% uzlabošanās kritēriji (ACR *Pedi* 70). Prasa 70% uzlabojumus trijos no sešiem kritērijiem ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā kritērijā.

JIA kritēriji slimības aktivitātes novērtējumam, neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai

JIA slimības aktivitātes novērtējumam izmanto JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, Consolaro et al., 2009) kritērijus, kuri ietver četrus rādītājus: ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (diapazonā no 0 līdz 10), vecāku vai pacienta vispārējais slimības novērtējums (diapazonā no 0 līdz 10), locītavu skaits ar aktīvas slimības pazīmēm (novērtēts 71, 27 vai 10 locītavās) un EGĀ vai CRP. Šajā gadījumā locītavas tiek izvērtētas, ņemot vērā pietūkumu, kustību ierobežojumu un sāpes kustību vai palpācijas laikā. Locītava tiek uzskatīta par aktīvu, ja tajā novēro pietūkumu vai sāpes un kustību ierobežojumu. Sāpes tikai palpācijas laikā bez kustību ierobežojumiem netiek uzskatītas par aktīvas locītavas pazīmēm. Klīniski ērtāk pielietojami ir cJADAS (*clinical JADAS*) kritēriji, kuri neietver EGĀ (Consolaro et al., 2009, 2016).

Ņemot vērā akcentēto uzsvaru agrīni iegūt slimības pilnīgu kontroli, tika attīstīti klīniskie kritēriji, lai definētu slimības neaktīvo un klīniskās remisijas stadijas (skat. 8. tabulu).

8. tabula. **Juvenila idiopātiska artrīta kritēriji neaktīvai slimībai un klīniskai remisijai** (Adaptēts no Wallace et al., 2011).

Kritēriji

- Nav aktīva sinovīta
- Nav drudža, izsitumu, serozīta, hepatosplenomegālijas vai vispārējas limfadenopātijas attiecināmas uz JIA
- Nav aktīva uveīta
- Normāls EGĀ un/vai CRP
- Ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (VSN) neuzrāda aktīvu slimību

Neaktīva slimība

Prasa, lai pacients atbilst visiem augstāk minētiem kritērijiem

Klīniska remisija ar ārstēšanu

Seši (6) nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, lietojot medikamentus

Klīniska remisija bez ārstēšanas

Divpadsmit (12) nepārtraukti neaktīvas slimības mēneši, nelietojot medikamentus

1.10 Makrofāgu aktivācijas sindroms un ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir dzīvību apdraudoša komplikācija, kas var attīstīties pacientiem ar sistēmas JIA, *SLE*, *Kawasaki* slimību vai ļaundabīgām slimībām.

Pacientiem ar JIA MAS diagnosticē, ja ir febrils pacients ar sistēmas JIA vai aizdomām par sistēmas JIA, kuram laboratorijā ir augsts feritīns >684 ng/ml un ir 2 no sekojošiem laboratorijā kritērijiem: trombocīti $<181 \times 10^9/L$, AsAT >48 vienības/L, triglicerīdi >156 mg/dl, fibrinogēns <360 mg/dl. Pētījumi par MAS diagnostiku un ārstēšanu turpinās.

Pašreizējie MAS ārstēšanas ieteikumi pacientiem ar sistēmas JIA ir sekojoši:

- 1) kalcineirīna inhibitoru lietošana ir kā viena no terapeitiskajām iespējām un tiek ieteikta pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS (C pierādījumu līmenis);
- 2) kā vienu no terapeitiskajām iespējām pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS, iesaka lietot *Anakinrum* (C pierādījumu līmenis);
- 3) sistēmiski glikokortikosteroīdu monoterapija (p/o vai i/v ievade) tiek ieteikta pacientiem ar pazīmēm, kas liecina par MAS (C pierādījumu līmenis);
- 4) glikokortikosteroīdu monoterapijas turpināšana ilgāk par 2 nedēļām nav piemērota pacientiem ar MAS (D pierādījumu līmenis);
- 5) mēdz būt klīniskie gadījumi, kuru ārstēšanā ir lietderīgi uzsākt un vienlaikus lietot vairāk nekā vienu medikamentu.

Minētās MAS ārstēšanas iespējas pacientiem ar sistēmas JIA nav savstarpēji izslēdzošas.

Uz mazākām pētījumu grupām un rezultātā neskaidrākiem pierādījumiem balstīti šādi secinājumi par MAS sindroma ārstēšanu:

- 1) *Abataceptum* uzsākšana MAS sindroma ārstēšanā bija nepiemērota (D pierādījumu līmenis);
- 2) *Canakinumabum* lietošana bija neskaidra, izņemot gadījumus, kad *Canakinumabum* lietošana bija nepiemērota - pacientiem ar ārsta VAS/GSN <5 , kuri nav saņēmuši iepriekš MAS terapiju vai saņem glikokortikosteroīdu monoterapiju vai kalcineirīna inhibitoru monoterapiju (D pierādījumu līmenis);
- 3) IVIG izmantošana bija nepiemērota MAS sindroma ārstēšanā, izņemot pacientus, kuri jau bija saņēmuši MAS ārstēšanā kalcineirīna inhibitorus kombinācijā ar *Anakinrum* (D pierādījumu līmenis). Šajā gadījumā IVIG lietošana bija neskaidra;
- 4) *Methotrexatum* vai *Leflunomide* lietošana bija nepiemērota (D pierādījumu līmenis);
- 5) TNF - α inhibitoru lietošana bija nepiemērota, neatkarīgi no ārsta VAS/GSN (D pierādījumu līmenis), izņemot pacientus, kuri jau bija MAS ārstēšanā lietojuši kalcineirīna inhibitorus kombinācijā ar *Anakinrum*. Šajā gadījumā TNF - α inhibitoru lietošana bija neskaidra;
- 6) *Tocilizumabum* lietošana bija neskaidra (D pierādījumu līmenis) (*JIA klīniskās vadlīnijas*, 2016).

2. Juvenīlās spondiloartropātijas (JSpA)

Juvenīlās spondiloartropātijas pieder hronisku autoimūnu iekaisuma slimību grupai, kas ietver saslimšanas ar līdzīgām klīniskajām izpausmēm un ģenētisku predispozīciju ar simptomu manifestāciju līdz 16 gadu vecumam. Šajā grupā ietilpst juvenīlais ankilozējošais spondilīts (JAS), psoriātiskais artrīts, ar entezītu (ASE) saistīts artrīts, ar iekaisīgu zarnu slimību (KS vai ČK) saistīts artrīts un reaktīvais artrīts, kas saistīts ar gastrointestinālām vai uroģenitālām bakteriālām infekcijām, kā arī *Reiter* sindroms.

JSpA grupas slimībām raksturīgs locītavu iekaisums (artrīts) un pie attiecīga kaula piestiprinātu cīpslu un saišu iekaisums (entezīts), kas sākotnējos slimības gados pārsvarā bojā apakšējās ekstremitātes, vēlākos slimības gados arī iegurni (sakroiliīts) un mugurkaula locītavas (spondilīts) (*Burgos-Vargas*, 2002).

JSpA biežāk novēro zēniem nekā meitenēm. Saslimšanai raksturīgs pozitīvs HLA-B27 antigēns, ģimenes anamnēze un uveīts, bet negatīvi ANA un RF. No visiem JSpA pacientiem, 60-90% ir HLA-B27 pozitīvi (*Hofer*, 2006).

Epidemioloģija

Balstoties uz epidemioloģisko pētījumu datiem, 8,6-11% pieaugušo ar ankilozējošo spondilītu (jeb Behtereva slimību) slimība sākas bērnībā, tātad JSpA izplatība ir 11-86/100000 bērnu (*Hofer*, 2006). JIA prevalence visā pasaulē svārstās no 7-401/100000 bērnu, ASE īpatsvars ir robežās no 3-11%, psoriātiskā artrīta no 2-11%. Atbilstoši šiem datiem, ASE izplatība ir 0,2-54/100 000 bērnu.

Klasifikācija

Starptautiskās Reimatoloģijas asociāciju līgas (*ILAR*) izveidotā bērnu artrītu formu klasifikācija ietver divas ar spondiloartropātijām saistītās formas: ar entezītu saistīts artrīts (ASE) un psoriātiskais artrīts, kur, atbilstoši kritērijiem, var iekļaut pacientus ar JSpA. Starptautiskā spondiloartrīta biedrība (ASAS) izstrādāja spondiloartrīta klasifikācijas kritērijus pieaugušajiem un tajā pacientus iedala 2 grupās (9. tabula):

- aksiālā SpA forma
- galvenokārt perifērā SpA forma

Iedalījums atkarīgs no tā, kas iekaisuma procesā galvenokārt iesaistīts - mugurkauls vai perifērās locītavas. Dažkārt ASAS klasifikācijas sistēmu un ārstēšanas rekomendācijas lieto bērniem vienlaicīgi ar *ILAR* klasifikācijas sistēmu.

Klīnika

Biežākā JSpA klīniskā pazīme ir perifērs, asimetrisks oligoartrīts, kas lielākajā daļā gadījumu skar apakšējo ekstremitāšu locītavas: ceļus, pēdas, metatarsālas, kā arī gūžas locītavas. Līdzīgi kā citām JIA formām, JSpA ir raksturīgs rīta stīvums un var būt nakts sāpes. Sakroileīts un spondilīts parasti attīstās 5-10 gadus vēlāk.

Ankilozējošā spondilīta aksiālās SpA formas dominējošās klīniskās pazīmes ir iekaisīga rakstura sāpes muguras lejasdaļā, stīvums un ierobežots mugurkaula kustību apjoms, kas ir prevalējošās pieaugušajiem.

Entezīts ir bieži sastopams bērniem ar spondiloartropātijām - 60% līdz 80% pacientu ar ASE un JAS. Visbiežāk entezīts tiek novērots papēdī, pēdā (pēdas plantārā fascija un Ahileja cīpsla) un ap ceļgalu. Raksturīgākie simptomi ir pēdas un ceļa locītavu sāpes un pietūkums. Var attīstīties daktilīts - pirkstu locītavu un cīpslu iekaisums, veidojas t. s. "cīsiņveida" pirksti. Visbiežākā ekstraartikulārā izpausme ir akūts priekšējais uveīts, ko raksturo sāpes, apsārtums un fotofobija (Shirley and Petty, 2015).

2.1 Spondiloartrīta diagnostiskie kritēriji

9. tabula. **Spondiloartrīta ASAS diagnostiskie kritēriji** (Adaptēts no Rudwaleit, Heijde, Landewe et al., 2009, 2011).

AKSIĀLAIS SpA	PERIFĒRAIS SpA
Pacientiem ar muguras sāpēm ≥ 3 mēnešiem (to parādīšanās līdz 45 gadu vecumam)	Pacientiem tikai ar perifēriem simptomiem
Sakroileīts radioloģiski* $+ \geq 1$ no SpA pazīmēm vai pozitīvs HLA-B27 antigēns $+ \geq 2$ no SpA pazīmēm - Iekaisuma muguras sāpes - Artrīts - Entezīts - Uveīts - Daktilīts - Psoriāze - KS vai ČK - Laba atbilde uz NPL - SpA ģimenes anamnēzē - HLA-B27 antigēns ↑ CRO	Artrīts vai entezīts vai daktilīts $+ \geq 1$ no SpA pazīmēm - Uveīts - Psoriāze - KS vai ČK - Pārslimota infekcija - HLA-B27 antigēns - Sakroileīts radioloģiski vai $+ \geq 2$ no SpA pazīmēm - Artrīts - Entezīts - Daktilīts - Iekaisuma muguras sāpes - SpA ģimenes anamnēzē
*Sakroileīts radioloģiski: Aktīvs iekaisums MRI izmeklējumā Droša diagnoze, nosakot pēc radioloģiskiem (RTG) Ņujorkas kritērijiem	

10. tabula. **Spondiloartrīta Ņujorkas kritēriji** (Adaptēts no *Bennet, Wood, 1968*).

Klīniskie kritēriji:

1. ierobežots kustīgums jostas skriemeļu apvidū visos virzienos;
2. sāpes muguras lejasdaļā vai sāpes anamnēzē;
3. krūškurvja ekskursiju ierobežojums ceturtajā ribstarpā < 2,5 cm

Droša diagnoze,

ja ir 3.-4. pakāpes bilaterāls sakroileīts un viens no klīniskajiem kritērijiem vai ja ir 3.-4. pakāpes unilaterāls vai 2. pakāpes bilaterāls sakroileīts radioloģiski un 1 klīniskais kritērijs vai klīniskais kritērijs 2 un 3.

Iespējama diagnoze,

ja ir 3.-4. pakāpes bilaterāls sakroileīts radioloģiski bez klīniskajiem kritērijiem.

2.2 Ārstēšana

Lai atjaunotu un saglabātu pacienta funkcionālās spējas, rehabilitācija ir būtiska JSpA ārstēšanas sastāvdaļa. Pirmās izvēles līdzekļi JSpA medikamentozā ārstēšanā ir NSPL. Pacientiem ar smagāku slimības gaitu var pielietot steroīdu injekcijas locītavās. No SML grupas tiek rekomendēti sulfasalazīni. No bioloģiskajiem SML rekomendē anti-TNF α līdzekļus (*infliximabum, etanerceptum, abataceptum*), kuru lietošana pieaugušajiem pacientiem parādīja nozīmīgu slimības gaitas uzlabošanos.

3. Reaktīvs artrīts

Reaktīvs artrīts (ReA) ir, galvenokārt, ar HLA-B27 saistīts artrīts (75%), ko ierosina specifiski gastrointestinālā (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* vai *Campylobacter*) un uroģenitālā trakta mikroorganismi (*Chlamydia trachomatis* vai *Ureaplasma*). Agrāk tas bija pazīstams kā Reitera sindroms. Mūsdienų skatījumā par Reitera sindromu var runāt tikai tad, ja ir klasisko simptomu triāde: artrīts, uretrīts vai cervicīts, kuru 1916. gadā aprakstīja *Hans Reiter*.

Epidemioloģija

ReA sastopamības dati ir atšķirīgi. Pēc dažādu pētījumu datiem pieaugušajiem pēc *Salmonella* infekcijas, ReA novēroja no 3,2% un 4,4% līdz 43%, bērniem no 2% līdz pat 20%. ReA attīstās 5% līdz 10% bērnu ar jersiniozi un 1% pacientu ar seksuāli transmisīvām infekcijām (*Burgos-Vargas, Vázquez-Mellado*, 2015).

Diagnostika

Diagnozes noteikšanai izmanto 1995. gadā Berlīnē pieņemtos kritērijus, kas balstās uz apakšējo ekstremitāšu asimetriska oligoartrīta esamību un klīniskajiem vai laboratoriskajiem pierādījumiem par pārslimotu infekciju (11., 12. tabula). (*Burgos-Vargas, Vázquez-Mellado*, 2015).

Klīnika

ReA ir raksturīga akūta artrīta aina ar izteiktām sāpēm un skartās locītavas apsārtumu, taču dažiem bērniem var būt tikai nelielas vai mērenas locītavu sāpes un pietūkums. Artrīts parasti attīstās 1 - 4 nedēļas pēc pārslimotas infekcijas un to novēro vairākas nedēļas vai mēnešus. Entezīts var attīstīties bez citiem simptomiem vai kopā ar artrītu, tendosinovītu vai bursītu. Artralģijas var parādīties dažādos laika periodos pirms artrīta attīstīšanās. Parasti sākotnēji slimība skar ceļu un pēdu locītavas. Artrīts MTF locītavās un pēdu PIF un DIF locītavās var būt saistīts ar daktilītu, un var tikt iesaistītas divas vai trīs viena vai vairāku pirkstu locītavas kombinācijā ar tendosinovītu un bursītu. Roku pirkstu locītavu artrītu biežāk novēro pēc *Yersinia* un *Salmonella* infekcijas.

ReA gadījumā iekaisums var attīstīties aksiālā skeleta locītavās, izraisot mugurkaula un sakroileālas sāpes, stīvumu un kustību ierobežojumu mugurkaula jostas un kakla daļās.

Ekstraartikulārās izpausmes ietver aftozu stomatītu, konjunktivītu, uveītu, uretrītu un cervicītu, kā arī ādas bojājumus - *erythema nodosum*, *keratoderma blennorrhagicum* (psoriāzei līdzīgie ādas bojājumi uz pēdām), *circinate balanitis* (čūlas uz *glans penis*).

Ārstēšana

ReA iekaisuma procesu medikamentozā ārstēšanā pielieto NSPL, smagu poliartrītu un entezītu gadījumā efektīvi ir glikokortikoidi. Pacientiem ar hronisku slimības gaitu, terapijā var pievienot sulfasalazīnu. Antibiotiku lietošana ReA gadījumā var būt efektīva. Ir ziņots, ka anti-TNF α līdzekļu, it īpaši *infliximabum*, lietošana pieaugušajiem ar ReA ir efektīva, diemžēl dati par bērniem vēl nav pieejami.

3.1 Reaktīvā artrīta diagnostiskie kritēriji

11. tabula. **Berlīnes reaktīvā artrīta diagnostiskie kritēriji**
(Adaptēts no *Kingsley*, 1995).

Tipisks perifēro locītavu artrīts

- pārsvarā skar apakšējās ekstremitātes, asimetrisks oligoartrīts

+ Pierādījumi par pārslimotu infekciju

- Ja iepriekšējo 4 nedēļu laikā ir skaidri zināma caurejas vai uretrīta epizode, laboratoriskais apstiprinājums ir vēlams, bet tas nav būtisks.
- Ja nav noteikta skaidra klīniska infekcija, laboratoriskais infekcijas apstiprinājums ir būtisks.

Izslēgšanas kritēriji

- Jāizslēdz citi monoartrīta vai oligoartrīta cēloņi (piemēram, citas spondiloartropātijas, septiskie artrīti, kristāliskas artropātijas, Laimas slimība un pēcstreptokoku artrīts)

12. tabula. **Laboratoriskie testi pārslimotas infekcijas pierādīšanai reaktīvā artrīta gadījumā**

Rutīnas testi:

- Paraugu bakterioloģiskā izmeklēšana (fēces vai izdalījumi no uretras)
- Seroloģija: specifisko antivielu noteikšana

Pētījumu analīzes:

- Uretrāla iztriepe hlamīdiju DNS noteikšanai ar PĶR
- Sinoviālā šķidruma vai sinoviālās membrānas biopsija baktēriju DNS noteikšanai ar PĶR
- Imūnfluorescences mikroskopija baktēriju noteikšanai sinoviālās membrānas biopsijas paraugā

3.2 Reaktīvā artrīta diferenciāldiagnozes

13. tabula

Pēcinfekciozie artrīti • Virālas etioloģijas (tranzitors gūžas sinovīts) • Pēcstreptokoku artrīts (ieskaitot reimatisko drudzi) • Laimas slimības artrīts • Septisks artrīts, tuberkuloze, gonokoku artropātija
Idiopātiskās iekaisuma slimības • Juvenīlais idiopātiskais artrīts • Artrīts asociācijā ar iekaisīgu zarnu slimību (KS vai ČK) • SAPHO sinovīta sindroms (akne, pūtaina sejas āda, hiperostoze un osteīts) • Behčeta slimība • <i>Kawasaki</i> slimība
Ortopēdiskās slimības un sāpju sindromi • <i>Legg-Calvé-Perthes</i> slimība • <i>Osgood-Schlatter</i> slimība • Augšanas sāpes • Fibromialģija

4. Laimas slimība

Laimborelioze (Laimas slimība) ir sistēmiska slimība ar ādas, locītavu, neiroloģiskām un citām izpausmēm, ko izraisa spirohetas *Borrelia burgdorferi*, kuras izplatību nodrošina *Ixodes* ģints ērces (Petty et al., Huppertz et al., 2015).

Epidemioloģija

Atbilstoši Slimību profilakses un kontroles centra datiem, Latvijā ik gadus ar laimboreliozī saslimst 200 - 600 iedzīvotāji. 2016. gadā reģistrēti 479 Laimas slimības gadījumi.

Klīnika

Laimborelioze daļai pacientu var noritēt asimptomātiski. Pacientiem ar simptomiem visbiežāk tiek iesaistīta āda, nervu un muskuloskeletālā sistēma. Slimības simptomus var iedalīt agrīnās un vēlīnās izpausmēs (14. tabula).

Raksturīgākais laimboreliozes simptoms – **migrējošā eritēma (erythema migrans)** parādās dažas dienas vai nedēļas pēc inficēšanās kā sāra makula vai papula un ar laiku izplatās, vidus var kļūt gaišāks. Var būt raksturīgi vispārējie simptomi – drudzis, drebuļi, artralģija, mialģija, galvassāpes, nespēks un nogurums.

Ādas limfocitoma ir reta agrīnā izpausme, ko raksturo nesāpīgs zilgani sarkans mezgliņš, kas var lokalizēties auss līpiņas, sēklinieku vai krūtsgalu apvidū.

Hronisks atrofisks akrodermatīts ir reta vēlīnā izpausme ar progresējošiem ādas bojājumiem uz ekstremitāšu ekstenzoru virsmām, kam seko ādas atrofija.

Agrīnā neuroborelioze bērniem visbiežāk izpaužas kā limfocitārs meningīts vai kraniālo nervu, piemēram, *n. facialis* parēze nedēļas vai mēnešus pēc inficēšanās.

14. tabula **Laimboreliozes klīniskās izpausmes bērniem un pusaudžiem**

Orgānu sistēmas	Agrīna laimas slimība	Vēlīna laimas slimība
Āda	<i>Erythema migrans</i> (EM) Limfocitoma	Hronisks atrofisks akrodermatīts
Nervu sistēma	Kraniālo nervu paralīze Aseptisks meningīts	Hronisks encefalomielīts
Muskuloskeletālā sistēma	Artralģija	Artrīts
Cits	Kardīts - AV blokāde, mioperikardīts	

Sāpīgs meningoradikuloneirīts ir vizizplatītākā neiroloģiskā manifestācija pieaugušajiem, bet bērniem ir salīdzinoši reti sastopama. Vairākus mēnešus vai gadus pēc inficēšanās var attīstīties hroniska neuroborelioze ar progresējošu encefalomielītu vai encefalopātiju.

Artrīts ir otra biežākā laimbooreliozes izpausme bērniem pēc EM.

Artralģija un mialģija attīstās dažas dienas vai nedēļas pēc inficēšanās, dažreiz vienlaicīgi ar *erythema migrans* un gripai līdzīgiem simptomiem.

Artrīts parasti parādās mēnešus vai gadus pēc inficēšanās un to raksturo artralģiju trūkums pirms artrīta parādīšanās. Sākotnēji tas ir epizodisks, ar relatīvi nesāpīgu pietūkumu, kas ilgst tikai dažas dienas un izzūd bez terapijas. Atkārtotas epizodes var kļūt hroniskas (ilgākas par 3 mēnešiem).

Artrīts var būt gan monoartikulārs, gan oligoartikulārs un parasti skar ceļa locītavu un citas lielās locītavas, mazo locītavu poliartrīts ir reti sastopams.

Tādas izpausmes kā mialģija, miozīts un entezīts ir retāk raksturīgas, un var būt redzes traucējumi ar keratītu un priekšējo uveītu.

4.1 Diagnostika

Laimas slimības diagnostika tiek balstīta uz klīnisko ainu, inficēšanās riska novērtēšanu un laboratorisko testēšanu, kas apstiprina klīnisko diagnozi.

Lai apstiprinātu vai izslēgtu Laimas slimības artrītu, apvienojot vairākus specifiskus kritērijus tika izveidota klīnisko simptomu skala (15. tabula).

Laboratoriskās metodes, lai apstiprinātu *B. burgdorferi* infekciju, ietver tiešus testus, piemēram, spirohetu kultūru izolēšanu no bojātajiem audiem vai polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) borēliju DNS noteikšanai sinoviālajā šķidrumā artrīta gadījumā, kā arī netiešās metodes, tādas kā seroloģisko testu veikšana, kas bieži vien ir pirmā un vienīgā

15. tabula **Laimas slimības artrīta klīnisko simptomu skala (Diagnosis of pediatric Lyme arthritis using a clinical score) (Huppertz et al., 1998).**

Kritēriji	Punktu skaits
Epizodisks artrīts	+ 4
Artralģija pirms artrīta sākšanās	- 3
Vecums artrīta sākumā	+ 0,3 x vecums gados
Sākotnējais ceļa locītavas artrīts	+ 2
Ērces kodums anamnēzē	+ 2
Iesaistīto locītavu skaits	- 0,4 x iesaistīto locītavu skaits
Laimas slimības artrīts, ja punktu skaits ≥ 6 ; ja $\leq 2,5$ diagnoze tiek izslēgta	
Novērtējuma piemērs: 10 gadus vecs zēns ar ceļa locītavas artrītu bez iepriekšējas artralģijas vai ērces koduma anamnēzē. Artrīts izzuda pēc 10 dienām, bet atkārtojas pēc 3 mēnešu intervāla. $4 + 0 + 3 + 2 + 0 - 0,4 = 8,6$	

laboratoriskās diagnostikas metode. IgM un IgG klases antivielu noteikšanas gadījumā rekomendē divu pakāpju seroloģisko testēšanu, kā sākotnējo testu izmantojot ELISA, pozitīva testa gadījumā apstiprinot to ar *Western blot* metodi. Likvora analīze indicēta pacientiem ar aizdomām par neiroboreliozī.

4.2 Ārstēšana

Ja pacientam, kas dzīvo vai ir apmeklējis endēmisko zonu ir noteikts artrīts (locītavas pietūkums, izsvīdums vai ierobežotas, sāpīgas kustības) bez cita acīmredzama cēloņa, un ir pozitīva *B. burgdorferi* seroloģiskā diagnostika (ELISA pozitīva testa gadījumā apstiprinot to ar *Western blot* metodi) – nav nepieciešams veikt papildus laboratoriskos testus, var uzsākt Amerikas Infekcijas slimību asociācijas (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*) rekomendēto terapiju (16. tabula).

16. tabula **IDSA rekomendētā Laimas slimības terapija bērniem un pusaudžiem**
(Adaptēts no IDSA, 2006).

Slimības forma	Antibakteriālais līdzeklis	Deva	Ārstēšanas ilgums
<i>Erythema migrans</i>	Amoksicilīns	50 mg/kg/dn ÷ 3	10-21 diena
	Doksiciklīns	200mg/dn ÷ 1 (2)	
	Klaritromicīns	15mg/kg/dn ÷ 2	
Neiroborelioze	Ceftriaksons	50-100 mg/kg/dn ÷ 1	2 – 4 nedēļas
	Cefotaksīms	150 mg/kg/dn ÷ 3	
Laimas slimības artrīts	Ceftriaksons	50 mg/kg/dn ÷ 1	4 nedēļas
	Amoksicilīns	50 mg/kg/dn ÷ 3	
	Doksiciklīns	200 mg/dn ÷ 1 (2)	
	Cefuroksīms	30 mg/kg/dn ÷ 2	

5. Sistēmas sarkanā vilkēde (SSV), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

Sistēmas sarkanā vilkēde (SLE) ir prototips autoimūnai slimībai, kas ir sistēmiska saslimšana un raksturojas ar daudzu autoantivielu klātbūtni. Raksturīgākās auto antivielas ir antinukleārās antivielas (ANAs) un antivielas pret dubultspirāļu DNS (anti-dsDNS) un *Smith* antivielas (anti-Sm). Slimības prezentācija, gaita un iznākumi nav paredzami, slimība mijas ar remisijām un paasinājumiem. Pediatrikais lupus (*pSLE*) raksturojas ar smagāku slimības gaitu un neārstēts sasniedz 95% mirstību 5 gadu laikā no slimības sākuma. Patreiz SLE pacientu vidējais dzīves ilgums ir 15 gadi 85% gadījumos un galvenais nāves iemesls ir infekcijas, kuras samazina dzīves ilgumu. Ārstēšanā viens no priekšnosacījumiem ir iegūt balansu starp imūnsupresīvo terapiju, kas nepieciešama, lai novērstu slimības orgānu bojājumu, autoimūnās reakcijas un starp terapijas radītiem orgānu bojājumiem.

SLE diagnostika balstās uz diagnostiskajiem kritērijiem, kurus vispirms publicēja Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija (ACR) 1971. gadā un tālāk pārskatīti 1982. un 1997. gadā.

Sistēmas Lupus Internacionālā Klīniku Sadarbības grupa (SLICC) izstrādāja un 2012. gadā publicēja jaunus SLE diagnostiskos kritērijus, kuriem pēc pētījuma datiem (Sag et al., 2014) *pSLE* gadījumos ir 98,7% sensitivitāte (ACR 76,6%) un 85,3% specifitāte (ACR 93,4%). Tātad SLICC kritēriji pediatrijā ir vairāk sensitīvi, bet mazāk specifiski. SLICC kritēriji ietver 11 klīniskos un 6 imunoloģiskos.

Epidemioloģiski SLE incidence svārstās no 0,36- 2,5/100 000 iedzīvotāju. Saslimstība atkarīga no piederības rasei - retāk saslimst kaukāziešu rases pārstāvji. *pSLE* ir 10%- 20% gadījumos no visiem SLE gadījumiem. Vidējais saslimšanas vecums ir 12 gadi un meiteņu/ zēnu attiecība ir 4,5- 5/1.

5.1 SLE diagnostiskie kritēji

17. tabula **SLE ACR diagnostiskie kritēji** (ACR 1982., pārskatīti 1997).

Diagnostiskais kritērijs	Diagnostiskā kritērija skaidrojums
1. Ādas eritematozi izsitumi	Fiksēta sejas eritēma (tauriņveida)
2. Diskoīdi izsitumi	Eritematozi, pacelti izsitumi ar folikulāro keratozi, var būt ar atrofiju
3. Fotosensitivitāte	Ādas izsitumi kā reakcija uz saules starojumu anamnēzē vai ārsta apskates laikā
4. Čūlas mutē	Mutes vai nazofaringeālas nesāpīgas čūlas anamnēzē vai ārsta apskates laikā

5. Artrīts	Neerozīvs artrīts 2 vai vairāk perifērās locītavās ar stīvumu, pietūkumu, izsvīdumu
6. Serozīts	Pleirīts vai perikardīts, pierādīts izmeklējumos
7. Nieru bojājums	Persistējoša proteinūrija > 0,5 g/dienā un/vai šūnas- Er, Hb, L, Cilindri
8. Neuroloģisks bojājums	Krampji vai psihoze bez norādes uz metaboliem iemesliem (urēmija, ketoacidoze, elektrolītu disbalanss)
9. Hematoloģiskas izmaiņas	Hemolītiska anēmija ar retikulocitozi, L <4000/mm ³ , Ly < 1500/mm ³ , Tr < 100 000
10. Imunoloģiskas izmaiņas	a) Pozitīvas anti- DNS vai b) pozitīvas anti- Sm vai c) pozitīvas AFS antivielas, balstīts uz > antikardiolipīdu anti- IgG, -IgM, vai pozitīvs Lupus antikoagulants vai pozitīvs <i>Treponema pallidum</i> imobilizācijas vai fluoresceces tests
11. Antinukleārās antivielas	Pozitīvas ANA (nav asociācijas ar medikamentu inducētu lupus sindromu)

Lai apstiprinātu *SLE* diagnozi nepieciešami 4 no 11 kritērijiem (Tan et al., 1982; Hochberg, 1997).

18. tabula ***SLE SLICC* diagnostiskie kritēji** (*SLICC*, 2012).

Klīniskais kritērijs	Klīniskā kritērija skaidrojums
1. Akūts ādas lupus	Lupus eritematozi izsitumi (neuzskata diskoīdus), Bullozi izsitumi, toksiska epidermāla nekrolīze, makulopapulāri lupus izsitumi, fotosensitivitāte (iztrūkstot dermatomiozītam) vai subakūts ādas lupus ar psoriāzei līdzīgiem neindurātīviem izsitumiem un/vai anulāri policikliski izsitumi bez lobišanās, bet nereti ar pēciekaisuma pigmentāciju vai teleangiektāzijām)
2. Hronisks ādas lupus	Klasiski diskoīdi izsitumi lokalizēti uz kakla, ģeneralizēti uz un zem kakla, hipertrofiski (<i>verrucous</i>), lupus pannikulīts (<i>profundus</i>), glotādu lupus, <i>SLE tumidus</i> (pietūkums), roku un pēdu sāpīgs pietūkums, eritēma, <i>Discoid lupus/ lichen planus overlap</i>
3. Čūlas mutes dobūmā	Uz aukslējām, vaigiem, mēles vai deguna glotādā (iztrūkstot citiem iemesliem- vaskulīts, Behčeta slimība, Herpesvīrusa infekcija, iekaisīga zarnu slimība, reaktīvs artrīts, skābs ēdiens)
4. Alopecija	Difūzi reti vai salūzuši mati (iztrūkstot citiem iemesliem- <i>alopecia areata</i> , medikamenti, dzelzs deficīts, androgēnā alopecija)
5. Sinovīts	Divās vai vairāk locītavās ar sinovītu un pietūkumu vai stīvumu divās un vairāk locītavās > 30 minūtēm
6. Serozīts	Tipisks pleirīts > 1 dienu vai izsvīdums pleiras dobūmā vai pleiras berzes troksnis, tipiskas sāpes sirds rajonā >1 dienu, samazinoties sēdus uz priekšu pozā vai izsvīdums perikardā, perikarda berzes troksnis, perikardīts EKG (iztrūkstot citiem iemesliem- infekcija, urēmija, <i>Dressler</i> sindroms)
7. Nieru iesaiste	Urīna proteīna/kreatinīna indekss vai proteīns 500 mg/24 stundās vai Er urīnā
8. Neuroloģija	Krampji, psihoze, <i>Mononeiritis multiplex</i> , <i>Myelitis</i> , perifēra vai kraniāla neiropātija (iztrūkstot- primārs vaskulīts, infekcija, <i>diabetes mellitus</i>), akūts apjukuma stāvoklis (iztrūkstot citiem iemesliem- toksisks/metabols, urēmija, medikamenti)
9. Hemolītiska anēmija	

10. Leikopēnija	<4000/mm ³ vismaz vienu reizi (iztrūkstot <i>Felty</i> sindroms, medikamenti, portāla hipertenzija) vai Limfopēnija <1000/mm ³ vismaz vienu reizi (iztrūkstot terapijai ar kortikosteroidiem, medikamentiem, infekcijai)
11. Trobocitopēnija	<100 000/mm ³ vismaz vienu reizi (iztrūkstot citiem iemesliem- medikamenti, portāla hipertenzija, trobocitopēniskā purpura)

Kritēriji (11 klīniskie un 6 imunoloģiskie) ir kumulatīvi un tiem nav jābūt vienlaicīgi (*Petri et al.*, 2012).

Imunoloģiskie kritēriji:

- 1) Pozitīvas **ANA**
- 2) Pozitīvas **Anti-dsDNA** (vai 2- reizes augstāks testēts ar ELISA)
- 3) **Anti-Sm** ir pozitīvas pret Sm kodola antigēnu
- 4) **Antifosfolipīdu antivielas** pozitīvas, kas pierādītas ar sekojošo:
 - Pozitīvs Lupus antikoagulants
 - Falši pozitīvs tests pret ātrajiem plazmas reaģieniem
 - Vidēji vai augstā titrā noteiktas Antikardiolipīdu antivielas (IgA, IgG vai IgM)
 - Pozitīvs tests pret anti-2-glikoproteīnu I (IgA, IgG vai IgM)
- 5) **Zems komplekments** (C3, C4 vai CH50)
- 6) **Pozitīvs tiešais Kumbsa tests** (iztrūkstot hemolītiskai anēmijai)

5.2 Lupus nefrīts

19. tabula **Lupus nefrīta klasifikācija (ISN/PRS, 2003).** (*Weeging et al.*, 2004).

Klase I	Minimāls mezangiāls lupus nefrīts- gaismas mikroskopijā neizmainīti glomeruļi, bet imunofluorescencē imūni depozīti
Klase II	Mezangiāli proliferatīvs lupus nefrīts- gaismas mikroskopijā tikai mezangiāla hiperplāritāte vai izteikta mezangiāla matricas izplešanās, bet imunofluorescencē izolēti subepiteliāli vai subendoteliāli imūni depozīti
Klase III (A, A/C, C)	Fokāls lupus nefrīts- < 50% glomeruļos aktīvs vai neaktīvs segmentārs, fokāls vai difūzs endo- vai ekstrakapilārs glomerulonefrīts, tipiski ar fokāliem endoteliāliem imūniem depozītiem un ar/bez mezangiālām izmaiņām. Aktīvs- fokāls proliferatīvs nefrīts Aktīvs un hronisks- fokāli proliferatīvi un sklerotizācija Hronisks neaktīvs ar glomeruļu rētām- fokāli sklerotizējošs lupus nefrīts
Klase IV (SA,GA,SA/C,GA/C,SC,GC)	Difūzs lupus nefrīts- >50% glomeruļos aktīvs vai neaktīvs endo- vai ekstrakapilārs glomerulonefrīts, tipiski ar difūziem subendoteliāliem imūniem depozītiem un ar/bez mezangiālām izmaiņām. Iedalās difūzi segmentārā (IV-S) un difūzi globālā (IV-G)
Klase V	Membranozs lupus nefrīts- segmentāri vai globāli subepiteliāli imūni depozīti gaismas mikroskopijā, imunofluorescencē vai elektronmikroskopiski un ar/bez mezangiālām izmaiņām. Var būt kombinācija ar III vai IV klasi, bet izteiktāka skleroze.
Klase VI	Sklerotisks lupus nefrīts- > 90% glomeruļi sklerotizēti, bez aktivitātes

5.3 Medikamentu inducēts *SLE*

Vairāk nekā 80 medikamenti ir asociēti ar medikamentu inducētu *SLE* (MSLE). Šos medikamentus var iedalīt 10 kategorijās, ieskaitot antiaritmiskos, antihipertenzīvos, antipsihotiskos, antibiotikas, pretkrampju, vairogdziedzera hormonus, pretiekaisuma, diurētiki, statīni un bioloģiskie medikamenti. Bērniem biežāk kā medikamentozā *SLE* triggeru atzīmē pretepilepsijas medikamentus. MSLE nav tipiska hipersensitīva reakcija uz medikamentu, bet patoģenētiski iesaistās B un T šūnu aktivācija, traucējumi T šūnu nobriešanā, citokīnu funkcijās un DNS metilēšanā un kā rezultātā notiek reaktīvu metabolītu veidošanās.

MSLE ir līdzīgas klīniskās manifestācijas kā idiopātiskajam *SLE*, bet slimības gaita ir vieglāka, kaut gan atzīmē arī fatālus gadījumus. Biežākie klīniskie simptomi ir artralģija, mialģija, artrīts, drudzis, izsitumi, anoreksija, svara zudums un ādas manifestācijas ir 5% - 40% gadījumos. Retāk ir pleirīts, perikardīts, hepatosplenomegālija un nefrīts. Imunoloģiski ir raksturīgi, ka komplementa līmeņi saglabājas normas robežās, 90% ir raksturīgas antihistonu antivielas, anti-dDNS ir reti pozitīvas.

Ārstēšanā nereti ir jāpievieno kortikosteroīdi vai imūnsupresīvi medikamenti. Autoantivielas samazinās pakāpeniski un var persistēt mēnešus vai pat gadus pēc klīnisko simptomu izzušanas. Ja tālāk atkal tiek lietots MSLE inducējošs medikaments, tad 1-2 dienu laikā seko MSLE recidīvs un slimības klīnika kļūst smagāka.

5.4 Neonatāls *Lupus erythematosus* (neonatāls lupus sindroms)

Neonatālais *Lupus erythematosus* (NLE) ir slimība, kura attīstās fetālā periodā un prezentējas neonatālā vecumā sakarā ar mātes autoantivielu nokļūšanu auglī caur placentas asinsriti un ir pasīvi iegūtas autoimūnās saslimšanas modelis. Ar NLE saistītās autoantivielas ir mazmolekulāras citoplazmatiskas un kodola ribonukleīnskābes proteīna (RNP) autoantivielas: Ro/SSA, La/SSB un reti pie izolēta ādas NLE prezentējas anti-U1RNP antivielas. 1980-ajos gados atklāja HLA II klases alēļu DR, DQ nozīmi anti-Ro/La produkcijā, piemēram, DR3 ir asociācija ar anti-Ro52 un anti-La48, bet ne ar anti-Ro60 antivielām. Mātes visbiežāk slimo ar *SLE* un SS, bet ir gadījumi, kad veselai mātei piedzimst bērns ar NLE un pēc dzemdībām, jau mērķtiecīgi mātei izmeklējot autoantivielas, tās diagnosticē. Pēc Somijas pētījuma, kur tika apsekotas 68 dzemdību laikā veselās sievietes, bet ar pozitīvām anti-Ro un anti-La, minētās sievietes pēc 10 gadiem 51% bija veselās, bet 30 sievietēm tika diagnosticēts *SLE* un SS, 2- autoimūnais tireoidīts, 1- reimatoīdais artrīts (Petty *et al.*, 2011).

NLE biežākās klīniskās manifestācijas ir sirds, dermatoloģiskās, hemato- un hepatoloģiskās. Klīniku var iedalīt 2 lielās grupās: 1) ar paliekošiem klīniskiem simptomiem un 2) pārejošiem klīniskiem simptomiem pēc bērna organisma atbrīvošanās no mātes transplacentāri saņemtajām autoantivielām, kas notiek vidēji līdz bērna 6-

9 mēnešu vecumam. Bērniem ar paliekošiem klīniskiem simptomiem intrauterīni autoimūnā iekaisuma rezultātā veidojas sirds bojājums (iedzimta pilna atrioventrikulāra blokāde vai iedzimta sirds kaite vai endomiokarda fibroelastoze), kas ietekmē visu bērna turpmāko dzīvi. Pirmais klīniskais gadījums, kad pilnu AV blokādi jaundzimušajam saistīja ar autoimūno mātes slimību (*Mikulicz* sindroms vai SS), bija 1901. gadā.

Bērniem ar pārejošu klīniku pēc piedzimšanas biežāk klīniski ir ādas izsitumi -15%-25%, kas ir līdzīgi idiopātiskajam ādas subakūtam *lupus*, hepatīts un pilnā ainsns analizē 25%- 30% gadījumu ir citopēnija (biežāk trombocitopēnija). Retāk ir aprakstītas neiroloģiskās manifestācijas – hidrocefālija, makrocefālija, mielopātija ar spastisku paraparēzi, galvas smadzeņu vaskulopātija *thalamus* rajonā un kalcinātu veidošanās galvas smadzenēs.

Kā reti bojājumi tiek atzīmēti hondrodisplāzija un kaulu epifizeālās izmaiņas.

20. tabula **Ādas NLE izsitumu diferenciāldiagnoze**

Polickliski izsitumi	Anulārā eritēma
1.Urtikārija	1. <i>Erythema annulare centrifugum</i>
2. <i>Erythema marginatum</i>	2. Ģimenes anulārā eritēma
3. <i>Tinea corporis</i>	3. Zīdaiņa epidermodisplastiskā eritēma
4. Seboreiskais dermatīts	4. Infekcija ar <i>Pityrosporum</i>
5. Ihtiozei līdzīgi izsitumi	5.Zīdaiņu anulārā eritēma
	6. <i>Erythema gyratum atrophicans</i>

6. Juvenīls dermatomiozīts

Juvenīls dermatomiozīts (JDM) ir neskaidras etioloģijas hroniska multisistēmiska slimība, kas raksturojas ar šķērsvīturoto muskuļu un ādas iekaisumu. Agrīni dažādās orgānu sistēmās attīstās dažāda smaguma perivaskulārs iekaisums ar vēlāk sekojošu kalcinozi.

Epidemioloģiski JDM incidence dažādās valstīs ir atšķirīga, bet, piemēram, Skandināvijas valstīs ir - 2.9/100 000 Norvēģijā un 1.8/100 000 Dānijā. Meitenes saslimst biežāk un līdz 10 gadu vecumam meiteņu/zēnu attiecība ir 1,7: 1, bet pēc 10 gadu vecuma - 2,7: 1. Pēc Apvienotās Karalistes datiem vidējais saslimšanas vecums ir 7 gadi, bet 25% saslimst līdz 4 gadu vecumam. Visbiežāk saslimst vecumā no 4 līdz 9 gadiem. Meitenēm ir 2 saslimšanas pīķi - 6 un 13 gadu vecumā, bet zēniem visbiežāk 5,5 gadu vecumā. JDM ir izplatīts visos kontinentos, bet ir nepārliecinošas atšķirības saslimstībai starp rasēm. Bērniem ASV atrasts, ka biežāk slimo baltās un melnās rases pārstāvji (*Mendez et al.*, 2003).

JDM diagnostika balstās uz *Bohan* un *Peter* 5 diagnostiskiem kritērijiem, kuri nav validēti pediatrijā un ir ar sensitivitāti 50% un specifitāti 90%. Lai diagnoze būtu iespējama, ir nepieciešams: raksturīgie ādas izsitumi (heliotropie izsitumi vai *Gotttron* papulas virs locītavu ekstenzoru virsmām – pirkstu, ceļu, elkoņu, potītes) un 2 citi kritēriji (21. tab).

Lai JDM diagnoze būtu galīga, tad nepieciešams raksturīgie izsitumi un vēl 3 citi kritēriji. Lai diagnozi apstiprinātu, ir nepieciešams izdarīt EMG vai muskuļu biopsiju

21. tabula **Juvenīla dermatomiozīta diagnostiskie kritēriji** (*Bohan and Peter*, 1975).

1. Simetrisks proksimālo muskuļu vājums
2. Raksturīgi ādas izsitumi (heliotropa krāsa acu plakstiņiem, kas var kombinēties ar periorbitālu tūska, un/vai eritematozi izsitumi virs locītavu ekstenzoru virsmām- PIP, MKF, elkoņiem, ceļiem, potītēm (<i>Gotttron</i> papulas).
3. Asins sērūmā > viens vai vairāki enzīmi- KFK, ASAT, LDH, Aldolāze
4. EMG- miopātija un deīnervācija, ieskaitot triādi no polifāziskiem, īsiem, maziem motoriem vienību potenciāliem; fibrilāciju, pozitīvus asus viļņus, pieaugošu kairinājumu un atkārtotas augstas viļņu frekvences
5. Muskuļu biopsijā histoloģiski ir muskuļu nekroze ar dažādu šķiedru garumu, perifascikulāra atrofija, deģenerācija un reģenerācija, iekaisuma infiltrācija ar mononukleārām šūnām, bieži ar perivaskulāru izplatību.

vai MRI. Patreiz vēl muskuļu MRI nav apstiprināts kā JDM apstiprinošs kritērijs, jo, lai gan ir sensitīvs muskuļu iekaisuma diagnostikā, bet nav specifisks, jo muskuļu tūska MRI apstiprinās arī pie tādām saslimšanām kā muskuļu distrofija vai citas miopātijas. Iekaisīgās miopātijas, bērniem retāk nekā pieaugušajiem un ir sastopamas arī pie citām saslimšanām – polimiozīts (bez ādas iekaisuma), miozīts asociēts ar citām

22. tabula **Klīnisko manifestāciju biežums % no saslimšanas sākuma JDM, JPM un OVERLAP miozīta pacientiem** (Adaptēts no *Petty et al.*, 2016).

Manifestācija	JDM	JPM	OVERLAP miozīts
Progresējošs proksimālo muskuļu vājums	82-100	100	100
Nogurums	80-100	85	84
Gottron papulas	57-91	0	74-80
Heliotropi izsitumi	66-87	0	40-59
Eritematozi izsitumi	42-100	0-6	20-51
Nagu kapilarīts	35-91	33	67-80
Muskuļu sāpes	25-83	61-66	55
Svara zudums	33-36	52	53
Krišanas epizodes	40	59	29
Artrīts	10-65	0-45	69-80
Drudzis	16-65	0-41	0-49
Limfadenopātija	8-75	0-12	20-22
Disfāģija vai disfonija	15-44	39	40
Locītavu kontraktūras	9-55	17-42	57-60
V- vai šāļveidīgi izsitumi	19-29	3-6	8-14
Dispnoe pēc nelielas slodzes	5-43	17-42	40
Gastrointestināli simptomi	5-37	9-33	6-53
Fotosensitīvi izsitumi	5-51	0-6	22-40
Raynaud fenomēns	9-28	0-4	41-60
Tūska	11-34	15	20
Gingivīts	6-30	9	0-37
Čūlas uz ādas	5-30	3	20-22
Kalcinoze	3-34	6	24
Sirds bojājums	2-13	36	19
Intersticiāla plaušu slimība	5	15	26
Lipodistrofija	4-14	3	0-6
Gastrointestināla asiņošana vai čūlas	3-4	3	4-10

saistaudu saslimšanām, piemēram, skleroderma, *Overlap* sindroms. Amiopātisks vai hipomiopātisks dermatomiozīts, kad ir ādas izsitumi, bet nav muskuļu vājuma vai tas ir subklīnisks, bērniem sastopams tikai 1% gadījumu. Tāpat bērniem ir retāk sastopama asociācija ar ļaundabīgu audzēju nekā pieaugušajiem.

6.1 Juvenila dermatomiozīta gaitas īpatnības

JDM klīniskā prezentācija ar progresējošiem izsitumiem, muskuļu vājumu, nogurumu, drudzi var mainīties un progresēt 6 mēnešu laikā (22. tabula). Bet 1/3 bērnu slimības sākums ir akūts ar smagu klīniku.

Distrofiskā kalcifikācija attīstās 12%- 47% JDM pacientiem un tikai 3%- 23% pacientiem kalcinātus novēro pirmo 6 slimības mēnešu laikā.

Viena no potenciāli letālām slimības izpausmēm ir viscerālā vaskulopātija, kas attīstās jau slimības sākumā, bet nereti var arī tālākā slimības gaitā, kas raksturojas ar difūzi progresējošām sāpēm vēderā, pankreatītu, melēnu, vemšanu ar asinīm, attīstās gastrointestinālā trakta audu išēmija un mezenteriālā tromboze (*Petty et al.*, 2016).

Autoantivielas pacientiem ar Juvenīlu idiopātisku miopātiju ir miozīta specifiskās un miozīta asociētās, kas saistītas, galvenokārt, ar RNS vai proteīnu sintēzē iesaistītiem proteīniem. Pie miozīta specifiskām pieder Anti- p155/140 KD pret TIF(transkripcijas starpnieka faktors)- 1 23- 30%; anti- MJ 20- 25%; anti- Jo- 1 2- 5%; anti- PL- 1, 7 <1- 3%; anti EJ <1%; anti- OJ <1%; anti Mi- 2 2- 13%; anti SRP 1%, anti CADM- 140- biežums nav zināms; anti- SAE 0,2% gadījumos. Miozīta asociētās antivielas ir anti- U1- RNS (U1 mazo kodolu RNS- snRNS) 5 -10%; anti Ro 2- 6%; anti- PM-Scl 1- 4%; anti- Ku 0,2%.

6.2 JDM diferenciālā diagnostika

23. tabula JDM diferenciāldiagnozes (Adaptēts no *Petty et al.*, 2016).

1. Citas iekaisīgas idiopātiskas miopātijas	• Juvenils polimiozīts • <i>Overlap</i> sindroms • Amiopātisks dermatomiozīts • Audzēja saistīts miozīts • Fokāls miozīts • Orbitāls miozīts • Granulomatozs miozīts • Eozinofils miozīts • Makrofāgu miofascīts • Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija
--	---

2. Iekaisīga miopātija (infekcioza)	• Virāla- enterovīruss, respiratori vīrusi, KOKSAKI, ECHO, Parvo vīruss, VHB, Cilvēka T limfotropiskais vīruss I • Bakteriāla - Stafilokoks, Streptokoks • Parazitāra - Toksoplazmoze, Trihinoze • Laima borelioze
3. Neiekaisīga miopātija	• Muskuļu distrofija • Iedzimta miopātija • Miotoniska saslimšana • Metabola miopātija- glikogenoze, lipīdu vielmaiņas traucējumi • Periodiska paralīze • Mitohondriāla miopātija • Endokrinopātija • Trauma • Toksīni • Medikamentu inducēta miopātija • Neiromuskulāra saslimšana
4. Reimatoloģiskas saslimšanas	• SLE • JIA • Jaukta saistaudu saslimšana • Sistēmas vaskulīts
5. Autoiekaisīgās slimības	• CANDLE sindroms- hroniska atipiska neitrofila dermatoze ar lipodistrofiju un drudzi • TRAPS sindroms- TNF receptoru saistīts periodiskais drudzis
6. Izsitumu diferenciālā diagnostika	• Psoriāze • Ekzēma • Alerģija • SLE

7. Sklerodermija, sistēmiska skleroze, skleroderma

Vārds *scleroderma* nozīmē cieta āda, kas ir raksturīga klīniska pazīme visiem sklerodermijas pacientiem, bet slimības procesā var iesaistīties arī iekšējo orgānu sistēmu bojājums. Sklerodermija ir sistēmiska saslimšana, kas raksturojas ar ādas un iekšējo orgānu fibrozi un vaskulopātiju (*Denton and Khanna*, 2017).

Epidemioloģiski sklerodermija ir reta saslimšana, bet sastopama visā pasaulē un visām rasēm. Incidence ir 0,45-1,9/100 000 un prevalence 24/100 000 visā populācijā un saslimstības biežums pieaug līdz ar vecumu, galvenokārt, 30-50 gadu vecumā. Bērni, kuri jaunāki par 10 gadiem, saslimst 2% gadījumu, bet 10-20 gadu grupā - 1,2 %-9% gadījumu no visiem sklerodermijas gadījumiem populācijā. Pēc pēdējiem epidemioloģiskajiem pētījumiem, bērniem sklerodermijas incidence ir 0,27/100 000 un meitenes slimo biežāk nekā zēni 3-5/1 (*Petty*, 2016).

Sklerodermiju klasificē lokalizētā un sistēmiskā (24. tabula).

7.1 Sklerodermijas klasifikācija

Lokalizētai sklerodermijai ir vairākas klasifikācijas, bet viena no vadošajām ir *Laxer, Zulian*, 2006., kurā ir 5 *morphea* tipi ar 4 apakštipiem.

Sklerodermijas Internacionālā izpētes komiteja 2007. gadā nosauca Juvenīlas sistēmiskas sklerozes diagnostiskos kritērijus.

Sistēmiskas sklerozes diagnozi var apstiprināt pacientam līdz 16 gadu vecumam, ja ir 1 lielais kritērijs (ādas skleroze/indurācija proksimāli no MKF vai MTF locītavām

24. tabula **Sklerodermijas klasifikācija** (Adaptēts no *Zulian et al.*, 2007).

Sistēmiska sklerodermija	Lokalizēta sklerodermija
1. Difūza	1. Plankumveida <i>morphea</i>
2. Limitēta	2. Ģeneralizēta <i>morphea</i>
	3. Bulloza <i>morphea</i>
	4. Lineāra <i>morphea</i>
	5. Dziļa <i>morphea</i>

un vēl vismaz 2 no 20 mazajiem kritērijiem (Zulian et al., 2007). Šai klasifikācijai ir sensitivitāte 90% un specifitāte 96% ar Kappa statistisko vērtību 0,86.

PRES/ACR/EULAR Juvenīlas sistēmas sklerozes (JSS) diagnostiskie kritēriji arī ir lieli un mazi. Pie lielajiem pieder - ādas skleroze/indurācija proksimāli no MKF locītavām un, lai apstiprinātu diagnozi vēl nepieciešami 2 no mazajiem kritērijiem (26. tabula).

Orgānu bojājums sklerodermijas pacientiem raksturojas vispirms ar 100% ādas iesaisti un perifēras vaskularizācijas traucējumiem, tad seko gastrointestinālā sistēma - 60%, plaušas - 55%, locītavas un cīpslas - 50%, muskuļi un sirds - 20%, nieres - 10% gadījumos. Muskuloskeletālās izmaiņas raksturojas agrīni ar sāpēm locītavās, rīta stīvumu, sabiezējas cīpslas, kas pārklājas ar fibroziem depoziem, kurus nereti var palpēt vai dzirdēt ar fonendoskopu berzes troksni un var veidoties kalcinoze. Locītavu kontraktūras visbiežāk slimības sākumā prezentējas pirkstu PIP un elkoņu locītavās, US var būt neliels sinovīts. 1/5 pacientu ir muskuļu sāpes un veidojas gan proksimālo, gan distālo muskuļu atrofijas.

Lai sekotu plaušu funkcijai, rekomendē ik 6 mēnešus kontrolēt Troponīnu, proBNP un veikt elpošanas testu. Svarīga nozīme perifēras vaskulopātijas jeb *Raynaud* sindroma

25. tabula **Juvenīlas lokalizētas sklerodermijas klasifikācija** (Adaptēts no Laxer, Zulian et al., 2006).

Tips	Apakštips	Apraksts
(1) Ierobežota <i>morphea</i>	Virspusēja	Ovāli vai apaļi ierobežoti (1 vai vairāki) indurācijas laukumi dermā vai epidermā ar mainīgu pigmentāciju, lillā vai hiperemētu riņķi apkārt
(1) Ierobežota <i>morphea</i>	Dziļa	Ovāli vai apaļi ierobežoti (1 vai vairāki) indurācijas laukumi ādā, ietverot zemādu un izplatoties uz fascijām un/vai muskuļiem. Nereti izmaiņas sākas no zemādas.
(2) Lineāra sklerodermija	Ķermenis/ekstremitātes	Lineāra indurācija ādā, zemādā, nereti muskuļos un locītavās, ekstremitātēs
(2) Lineāra sklerodermija	Galva	<i>En coup de sabre</i> (zobena cirtiena rēta) - lineāra indurācija uz sejas un/vai galvas matainā daļā, var atrasties arī muskuļos un/vai apakšējo kaulā. <i>Parry- Romberg</i> sindroms vai progresējoša hemifaciāla atrofija- audu zudums skartajā sejas pusē. Āda kļūst mobila.
(3) Generalizēta <i>morphea</i>		Indurācija sākas no atsevišķiem iekaisuma plankumiem (4 un vairāki, diametrā lielāki par 3 cm), kļūstot saplūstoši un iesaistās vismaz 2 no 7 anatomiskiem laukiem (galva/kakls, labā un kreisā apakšējā ekstremitāte, labā un kreisā augšējā ekstremitāte, ķermeņa priekšpuse un mugurpuse).
(4) Pansklerotiska <i>morphea</i>		Apļveida ekstremitāšu ādas, zemādas audu, muskuļu un kaulu bojājums. Bojājumi var būt uz ķermeņa bez iekšējo orgānu bojājuma.
(5) Jaukta <i>morphea</i>		2 vai vairāku iepriekšminēto tipu kombinācija (ierobežota <i>morphea</i> + lineāra).

diagnostikā ir kapilaroskopijai (Cutolo et al., 2006). Pacientiem, kuriem atrod kapilarītam raksturīgas izmaiņas roku pirkstu nagu gultnēs kapilaroskopijā un sklerodermijai raksturīgās autoantiviēlas laboratorī, ir jādiferencē agrīna sistēmiska skleroze vai limitēta sistēmas skleroze (Cutolo et al., 2006).

Sklerodermijai līdzīgas ādas izmaiņas var atrast arī pie citām saslimšanām, tāpēc svarīga ir diferenciāldiagnoze:

- 1) *Overlap* sindroms pie sklerodermatomiozīta vai citām saistaudu saslimšanām un Jaukta saistaudu saslimšana
- 2) Transplantāts pret saimnieku atgrūšanas slimība (*Graft- Versus -Host -Disease*)
- 3) Ķīmiski inducēta sklerodermijai līdzīga saslimšana (polivinilhlorīds, bleomicīns, pentazocīns, toksiskais eļļas sindroms, adjuvantu slimība)
- 4) Pseudosklerodermas (Fenilketonūrija, priekšlaicīgs novecošanas sindroms, lokalizēta idiopātiska skleroze, skleredēma, diabētiska roku artropātija, *Porphyria cutanea tarda*).

26. tabula **PRES/ACR/EULAR sistēmiskas sklerozes mazie diagnostiskie kritēriji**

Āda	Sklerodaktīlija
	<i>Raynaud</i> fenomens
Vaskulāras izmaiņas	Naga gultnes izmaiņas (kapilarīts)
	Pirkstu galu čūlas
Gastrointestinālā sistēma	Disfāģija
	Gastroezofagāls reflukss
Nieres	Renāla krīze
	Arteriāla hipertenzija
Sirds	Aritmijas
	Sirds mazspēja
Respiratorā sistēma	Plaušu fibroze (<i>HRCT</i> radioloģiski)
	Pulmonāla hipertenzija
Muskuloskeletālā sistēma	Cīpslu neelasticitāte un berze
	Artrīts
	Miozīts
Neiroloģiski	Neiropātija
	Karpālā kanāla sindroms
Seroloģiski	ANA
	SSC selektīvās antiviēlas (anti- centromērās, anti- topoisomērāzes I jeb Scl 70, anti- fibrilārāna, anti- PM- Scl, anti RNS polimerāzes I vai III)

8. Jaukta saistaudu sistēmas saslimšana (JSS) un nediferencēta saistaudu slimība

Nereti dažiem bērniem autoimūnā saslimšana parādās ar 2 vai vairākiem reimatisko slimību klīniskiem un/vai laboratoriem simptomiem: JIA, SLE, JDM, sistēmiska skleroze un vaskulīti. Nereti bērniem ir grūtības definēt vienu konkrētu autoimūno saslimšanu un tad lieto terminu *Overlap* sindroms, kur vislabāk izpētītā saslimšana ir Jaukta saistaudu sistēmas saslimšana.

Ārsts *Sharp* un kolēģi pirmo reizi 25 pieaugušajiem 1972. gadā aprakstīja JSS un asociāciju ar ENA.

JSS pediatrikajā praksē ir reti sastopama slimība un pēc dažādu valstu epidemioloģiskajiem pētījumiem, biežums svārstās 0.1% (Somija) līdz 0,5% (Anglija). Biežākais saslimšanas vecums ir 11 gadi (vidēji 4- 16) un biežāk slimo meitenes.

Slimībai ir ģenētiska predispozīcija un biežāk saslimst bērni ar HLA DR4, DR2 un DRB1. HLA specifitāte ir saistīta ar uridīna bagātu mazo kodolu RNS antivielām-U1snRNS. U1- RNS antigēns ar peptīdu 70- kD ir atzīts par dominējošo autoantigēnu.

Tā kā JSS saslimšanu skaits bērniem ir pieaudzis, tad par JSS ir jādodomā, ja pacientam ir vairāk kā viena autoimūnās saistaudu saslimšanas pazīme, pozitīvas ANA (*speckled*) un augsts RNS antivielu titrs. Slimības diagnostiskie kritēriji ir apkopoti vairākās dažādās klasifikācijās (*Sharp, Alarcon- Segovia, Kasukawa, Kahn*), bet pediatrijā patreiz vairāk rekomendē izmantot *Alarcon- Segovia* klasifikāciju.

27. tabula **JSS Alarcon- Segovia klasifikācija** (Adaptēts no *Alarcon- Segovia*, 1987).

<i>Sharp</i> kritēriji	<i>Alarcon- Segovia</i> kritēriji
Lielie	(1) Seroloģiskie
(a) smags miozīts	(a) anti- RNS > 1: 1600 (hemaglutinācijas titrs)
(b) plaušu iesaiste (oksidācija plaušu asinsvados < 70%, plaušu hipertenzija, proliferatīvas asinsvadu izmaiņas plaušu biopsijā)	(2) Klīniskie kritēriji
(c) <i>Raynaud</i> fenomens vai ezofageāla hipomotilitāte	(b) pietūkušas rokas
(d) pietūkušas rokas vai sklerodaktīlija	(c) sinovīts
(e) anti- ENA > 1: 10 000 ar anti- RNS	(d) histoloģiski pierādīts miozīts
	(e) <i>Raynaud</i> fenomens
	(f) akroskleroze ar vai bez prosimālas sistēmiskas sklerozes
Mazie	
(a) alopēcija	
(b) leikopēnija < 4000	
(c) anēmija	
(d) pleirīts	
(e) perikardīts	
(f) artrīts	
(g) trigemināla neiralģija	
(h) malāri (taurinveida) izsitumi	
(i) trombocitopēnija	
(j) viegls miozīts	
(k) anamnēzē pietūkušas rokas	
Diagnoze	Diagnoze
<u>Noteikta</u> , ja ir 4 lielle kritēriji, nav anti- Sm, pozitīvs anti- U1- RNS >1:4000	Seroloģiski pierādīts un vismaz 3 klīniskie kritēriji. Ja (a), (d) un (e) ir, tad vēl nepieciešams (b) vai (c)
<u>Iespējama</u> , ja ir 3 lielle kritēriji, nav anti- Sm vai ir 2 lielle kritēriji un 1 mazais un pozitīvas anti- U1- RNS >1:100	

9. Vaskulīti

Vaskulīti raksturojas ar iekaisumu asinsvadu sienās. Iekaisuma infiltrātā var prevalēt neitrofilie, eozinofīlie leukocīti vai mononukleārās šūnas. Perivaskulīts raksturojas ar iekaisumu ap asinsvadu. Vaskulopātija ir jēdziens, kas ietver asinsvadu sienu izmaiņas gan iekaisīgas, gan deģeneratīvas, gan ar intīmas proliferāciju.

Raksturīgākās autoantivielas ir neitrofilo leukocītu antivielas (ANCA): perinukleārās (p) un citoplazmatiskās (c). cANCA ir antivielas pret antigēnu- proteināzi 3 (PR3), kuras 95% gadījumu ir granulomatozā poliangīta gadījumos (*Wegenera* granulomatoze), bet pANCA ir antivielas pret antigēnu mieloperoksidāzi (MPO), kuras biežāk tiek diagnosticētas mikroskopiskā poliangīta pacientiem.

9.1 Vaskulītu klasifikācija

Bērnu vaskulītu klasifikācija ir pirmo reizi prezentēta 2010. gadā (*Ozen et al.*, 2010).

28. tabula **Bērnu vaskulītu klasifikācija** (Adaptēts *Ozen et al.*, 2010).

Pārsvārā lielo asinsvadu vaskulīts	<i>Takayasu</i> arterīts
Pārsvārā vidēja izmēra asinsvadu vaskulīts	(a) Bērnu poliarterīts nodoza (b) Ādas poliarterīts (c) <i>Kawasaki</i> slimība
Pārsvārā maza izmēra asinsvadu vaskulīts	(a) Granulomatozie : granulomatozais poliangīts (<i>Wegenera</i> granulomatoze); <i>Churg- Strauss</i> sindroms (b) Negranulomatozie : <i>Henoch- Schonlein</i> purpura, mikroskopiskais poliangīts, hipokomplementāri urtikārais vaskulīts
Citi vaskulīti	(a) <i>Bechet</i> slimība (b) vaskulīti asociēti ar HbsAg, malignitāti, medikamentiem, ieskaitot hipersensitīvo vaskulītu (c) vaskulīti asociēti ar difūzām saistaudu slimībām (d) izolēts centrālās nervu sistēmas vaskulīts (e) <i>Cogan</i> sindroms (f) Neklasificēts

9.2 *Takayasu* arterīts

Takayasu arterītu ir aprakstījis Japānas oftalmologs *Takayasu* 1908. gadā. EULAR/PRES/PRINTO diagnostiskos kritērijos, lai apstiprinātu *Takayasu* vaskulīta diagnozi, ir nepieciešams izpildīt pamatkritēriju un 1 no citiem 5 kritērijiem.

29. tabula EULAR/PRES/PRINTO Takayasu arterīta diagnostiskie kritēriji

Angiogrāfiska patoloģija (pamatkritērijs)	Angiogrāfija (konvencionāla, CT vai MRI) aortai vai tās galvenajiem zariem, kur novēro aneirismas/dilatācijas, stenozes, oklūzijas vai artēriju sienīņu sabiezējumus, kuru iemesls nav fibromuskulāra displāzija vai līdzīgs process. Izmaiņas parasti fokālas vai segmentāras
1. Pulsa deficīts vai <i>claudicatio</i>	Iztrūkst/ samazināts/ atšķirīgs pulss uz perifērām artērijām
2. Asinsspiediena atšķirība	TA atšķiras > 10% uz jebkuras ekstremitātes
3. Trokšņi	Auskultējami trokšņi vai palpējama drebēšana virs lielajām artērijām
4. Hipertensija	TA diastoliskais > 95 percentīles
5. Akūtās fāzes rādītāji	EGā > 20 mm/st; paaugstināts CRP

9.3 Poliarteritis nodosa

Nodozā poliarterīta diagnozes apstiprināšanai nepieciešama histoloģiski vai angiogrāfiski apstiprināta patoloģija un 1 no sekojošiem kritērijiem: ādas iesaistīšanās, mialģija vai muskuļu jutīgums, arteriāla hipertensija, perifēra neiropātija, nieru bojājums.

30. tabula EULAR/PRES/PRINTO Poliartritis nodosa arterīta diagnostiskie kritēriji

Histoloģija	Pierādīts nekrotizējošs vaskulīts vidēja vai maza izmēra artērijās
Angiogrāfija	Angiogrāfija uzrāda aneirismas, stenozes vai oklūzijas vidēja vai maza izmēra artērijās, kuru iemesls nav fibromuskulāra displāzija vai cits neiekaisīgs process. Konvencionāla angiogrāfija ir izvēles attēldiagnostikas metode.
1. Ādas iesaistīšanās	<i>Livedo reticularis</i> : purpursārts asinsvadu tīklojums, parasti neregulāri izplatīts ap zemādas tauku šūnām, bieži vairāk izteikts aukstumā. Ādas mezgliņi: jutīgi zemādas mezgliņi. Virspusēji ādas mikroinfarkti: virspusējas ādas čūlas (iesaistās āda un zemādas virspusējais slānis); Vai citas išēmiskas izmaiņas: naga gultnes mikroinfarkti, zemnaga asins izplūdumi, pirkstu spilventiņu nekrozes
2. Mialģija vai muskuļu jutīgums	Muskuļu sāpes vai jutīgums
3. Hipertensija	Sistoliskais vai diastoliskais TA > 95 percentīles
4. Perifēra neiropātija	Sensora perifērā neiropātija, cimdņu vai zeķu tipa jušanas traucējumi, motors mononeirīts – kustību traucējumi
5. Nieru iesaistīšanās	Proteīnūrija > 300mg/24h vai albumīna/kreatinīna attiecība > 30 mmol/mg urīna pirmajā rīta porcijā; Hematūrija: > 5 Er/RL vai eritrocīti urīna sedimentā, vai ≥ 2+ uz ekspresdiagnostikas strēmeles; Traucēta nieru funkcija: GFā < 50% no normas

9.4 Kawasaki slimība

31. tabula **EULAR/PRES/PRINTO Kawasaki slimības diagnostiskie kritēriji**

Pamatkritērijs	Sekundārie kritēriji
Drudzis ≥ 5 dienas	Bilaterāls (nestruetojošs) konjunktivīts, akūts priekšējais uveīts
	Polimorfi (eritematozi) izsitumi – galvenokārt no 5. slimības dienas, izteiktāk perineāli, kam seko ādas deskvamācija
	Mutes, lūpu izmaiņas – eritēma, sausums, plaisas un asiņošana, lobīšanās, “zemeņu” mēle, difūza orofaringeāla gļotādas eritēma
	Ekstremitāšu izmaiņas – plaukstu un pēdu tūska
	Cervikāla limfadenopātija

Kawasaki slimības diagnostikai nepieciešamie kritēriji ir drudzis ≥ 5 dienas un 4 no 5 sekundārajiem kritērijiem (skat. 31. tab).

Citi klīniskie simptomi var būt gastrointestināli (diareja, vemšana, sāpes vēderā), artrīts, urīna analizē – leukocitoze (bakterioloģiskais uzsējums – negatīvs), akūtas sāpes žultspūšļa rajonā (žultspūšļa *hydrops*) un BCG rētas vietā – eritēma un indurācija. Laboratori paaugstināti iekaisuma rādītāji (EGĀ, CRP, leukocīti), samazināts hemoglobīns, bet raksturīga trombocitoze 500 000 – 1 000 000 ar pīķi no 2. – 3. nedēļai.

Slimo bērni, galvenokārt, līdz 5 gadu vecumam. Saslimšanas pīķis ir 11- 12 mēnešu vecumā. Zīdaiņiem, kuriem ir nezināmas etioloģijas drudzis ilgāk par 5 – 7 dienām un laboratori paaugstināti iekaisuma rādītāji, nepieciešams diferencēt nepilnu *Kawasaki* slimību.

Kawasaki slimība raksturojas ar iekaisumu, aneirismu veidošanos un progresējošu stenozi koronārajos asinsvados, kas sāk prezentēties no 10. – 14. slimības dienas. Līdz 10. slimības dienai būtiski vizualizēt EhoKG koronāro artēriju perivaskulārās izmaiņas un paplašināšanos (ektāzijas) pirms aneirismu veidošanās. Ja izveidojušās gigantiskas aneirismas ($> 8\text{mm}$), tad tiek atzīmēts neatgriezenisks process.

Miršanas pīķis ir 15. – 45. slimības diena, kad prevalē koronārais vaskulīts un hiperkoagulācija, kā arī miokarda infarkts pusaudžu un jaunu cilvēku vecumā.

9.5 Granulomatozais vaskulīts

Granulomatozā poliarterīta diagnozes noteikšanai nepieciešami vismaz 3 no 6 diagnostiskajiem kritērijiem.

32. tabula **EULAR/PRES/PRINTO granulomatozā vaskulīta (Wegener granulomatoze) diagnostiskie kritēriji**

1. Histoloģija	Granulomatozs iekaisums mazo artēriju sienās, perivaskulāri vai ekstravaskulārā rajonā
2. Augšējo elpceļu iesaistīšanās	Ilgstoši strutaini vai asiņaini izdalījumi no deguna vai atkārtotas asiņošanas, krozas, granulomas; deguna starpsienas perforācija vai sedlveida deguna deformācija; hronisks vai recidivējošs blakusdobumu iekaisums
3. Laringo-traheo-bronhiālais bojājums	Subglotiskā rajona, trahejas vai bronhu stenozes
4. Plaušu bojājums	Krūšu kurvja RTG vai CT uzrāda mezgliņus, dobumus vai fiksētus infiltrātus plaušās
5. ANCA (neitrofilo leukocītu citoplazmatiskās AV)	cANCA (anti – PR3) pozitīvs
6. Nieru bojājums	Proteinūrija > 300mg/24h vai albumīna/kreatinīna attiecība > 30 mmol/mg urīna pirmajā rīta porcijā; Hematūrija: > 5 Er/RL vai eritrocīti urīna sedimentā, vai ≥ 2+ uz ekspresdiagnostikas strēmeles; Traucēta nieru funkcija: GFĀ < 50% no normas; Nekrotizējošs glomerulonefrīts

Svarīga granulomatozā poliarterīta diferenciālā diagnoze ar *Goodpasture* sindromu, par ko liecina pozitīva atrade – AV pret GBM.

Citi ANCA asociētie vaskulīti ir: *Churg – Strauss* vaskulīts un mikroskopiskais poliangīts. *Churg – Strauss* vaskulīts raksturojas ar anamnēzē hipereozinofilu astmu, pulmonālu un sistēmiskiem bojājumiem, pozitīvām cANCA (anti – PR3). Mikroskopiskais poliangīts raksturojas ar pulmonālu un sistēmisku orgānu bojājumu, tai skaitā strauju progresējošu glomerulonefrītu, un pozitīvām pANCA (anti - MPO).

9.6 Henoch – Schönlein purpura

Lai apstiprinātu *Henoch – Schönlein* purpuras diagnozi, nepieciešams pamatkritērijs un vismaz 1 no 4 sekundārajiem kritērijiem.

Ar *Henoch – Schönlein* purpuru galvenokārt saslimst līdz 21 gada vecumam, bet 75% no pacientiem ir jaunāki par 10 gadiem.

Ja purpura vai petehijas ir ar atipisku lokalizāciju vai nepieciešams diferencēt glomerulonefrītu, tad rekomendē biopsiju un histoloģiski pierādīt IgA depozītus.

Hroniskas urtikārijas gadījumā nepieciešams diferencēt no hipokomplementārā ur-

tikāriju vaskulīta, kuram ir raksturīgi angioedēma, artrīts, acu iekaisums, sāpes vēderā, glomerulonefrīts, plaušu iekaisums un laboratoriski << C1q, C2, C3, C4 un AV C1q.

33. tabula **EULAR/PRES/PRINTO Henoch – Schönlein purpuras diagnostiskie kritēriji**

Purpura (pamatkritērijs)	Purpura (parasti palpējama un pacelta) vai petehiāli, ekhimozi asinsizplūdumi galvenokārt uz apakšējām ekstremitātēm un <i>gluteus</i> rajonā
1. Sāpes vēderā	Difūzas, kolikveida sāpes vēderā ar akūtu sākumu, var iekļaut sevī zarnu invagināciju un gastrointestinālu asiņošanu
2. Histoloģija	Mazo asinsvadu leukocitoklastisks vaskulīts ar pārsvarā IgA depozītiem vai glomerulonefrīts ar pārsvarā IgA depozītiem
3. Artrīts vai artralģija	Akūtu artrītu raksturo locītavas tūska, sāpes un kustību ierobežojums
4. Nieru bojājums	Proteinūrija > 300mg/24h vai albumīna/kreatinīna attiecība > 30 mmol/mg urīna pirmajā rīta porcijā; Hematūrija: > 5 Er/RL vai eritrocīti urīna sedimentā, vai ≥ 2+ uz ekspresdiagnostikas strēmeles

10. Periodiskie drudži jeb autoiekaisīgās slimības

Drudzis ir ķermeņa temperatūras paaugstināšanās virs 38C, mērīta aksilāri. Drudzis ir viens no biežākajiem slimību simptomiem pediatrijā. Neskaidras etioloģijas drudzis ir 1 no biežākajiem simptomiem ar ko nākas saskarties bērnu reimatologam, un ar muskuloskeletālās un asinsvadu sistēmas saslimšanām ir saistīti aptuveni 20% neskaidras etioloģijas drudžu gadījumu.

Ja bērnam ir drudzis, tad visbiežāk diagnosticē akūtu infekciju. Bet ja drudzis ir prolongēts vai recidivē, tad iespējamās diferenciāldiagnozes ir:

- Smagas, retas infekcijas (neizārstēta infekcija – osteomielīts, BE, abscess; *Bartonella spp.*, *Borrelia spp.*, Meningokokcēmija, *Leptospira spp.*, Malārija, Melioidoze, Q drudzis, Žurkas koduma drudzis – Sodoka, Toksoplazmoze, HSV)
- Hroniski zarnu iekaisumi
- Autoimūnās slimības
- Sistēmas vaskulīti
- Malignas saslimšanas (Leikēmijas, limfomas, solīds tumors, paraneoplastisks sindroms, histiocitozes)
- Primārs imūndeficīts
- Cikliskā neitropēnija
- Autoiekaisīgās slimības (Periodiskie drudži)

Diferenciāldiagnoze drudžu gadījumos reimatoloģiskām slimībām ir:

Biežāk:

- SJIA (mono-, policiklisks, persistējošs drudzis)
- SLE
- *Kawasaki* slimība
- PAN
- MAS

Retāk:

- Pārējās autoimūnās saslimšanas (JDM)
- Reimatiskais drudzis

- Vaskulīti
- Autoiekaisīgās saslimšanas (periodiskie drudži)

Autoiekaisīgās saslimšanas jeb periodiskie drudži pirmo reizi aprakstītas ir 1997. gadā, kad atrada, ka šo slimību grupai nav raksturīgas asociācijas ar HLA un specifiskas autoantivielas atšķirībā no autoimūnām slimībām, bet periodisko drudžu slimībām tika pierādītas noteiktas gēnu mutācijas. Visbiežāk defekts tiek saistīts ar makrofāgu funkciju traucējumiem un sekojošu nekontrolētu iekaisuma citokīnu produkciju.

34. tabula **PRINTO/EUROFEVER Biežāko Autoiekaisīgo saslimšanu raksturīgākie kritēriji**

PFAPA (ģenētiska asociācija vēl nav pierādīta)	1. Drudzis virs 38,5 °C 2 līdz 7 dienām pēdējo 6 mēnešu laikā 2. Diferenciāldiagnoze ar citām saslimšanām ar periodisko drudzi 3. Starp drudža epizodēm klīniski vesels 4. Fiziska attīstība nav traucēta
PAPA (<i>pstpip1</i> gēns)	1. Vismaz 1 sterila strutaina artrīta epizode (SŠ Neu > 20 000 mm³) un/vai <i>pioderma gangrenosum</i>
HIDS- HiperIgD sindroms (<i>MEFV</i> gēns)	1. Drudža sākums 1. dzīves gadā, ilgst 2-7 dienas, nav drudža periodiskuma 2. Gastrotestināli simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēdera, diareja), Artrīts, artralģijas, Cervikāla limfadenopātija (>unilaterāla), Izsitumi (makulāri, papulāri, urtikārija, <i>erhythema marginatum</i>), čūlas mutē 3. Pie smaga mevalonātkināzes defekta (aktivitāte zem 5%) urīnā parādās mevalonskābe
TRAPS (<i>TNFRSF1A</i> gēns)	1. Drudža epizodes ilgums > 7 dienām 2. Pozitīva ģimenes anamnēze 3. Acu iesaistīšanās (konjunktivīts vai periorbitāla tūska); Mialģijas; Sāpīgi izsitumi; Gastrotestināli simptomi; Testis sāpes; Pleirīts; Atmiņas un koncentrēšanas spēju samazināšanās 4. Neskaidra AA tipa amiloidoze
CINCA/NOMID (hronisks infantils neirolģisks ādas locītavu sindroms/ neonatāls sākums multisistēmiskai iekaisuma slimībai) (<i>CIAS1</i> gēns)	1. Drudzis un izsitumi jau pēc dzimšanas vai pirmajos mēnešos (urtikārijas, papulas) 2. Artropātija (radiolģiski epifīzu un/vai metafīzu osifikācija); Hronisks meningīts ar neitrofilozi (vemšana, neslēdzas lielais avotīnš, cerebrāla atrofija, kalcināti); Acu bojājums (uveīti, <i>n. opticus</i> tūska, aklums); Sensoneirāls kurlums; Rupja balss; Atpaliek fiziskā un garīgā attīstībā 3. Traucēta kriopurīnu (proteīns ar 105 kDa) sintēze ar citokīna Il-1 beta pārprodukciju
FMF (<i>MEFV</i> gēns)	1. Drudzis ilgst 1 līdz 3 dienām 2. Artralģijas, artrīts (ceļu, gūžu locītavās); Eritematozi izsitumi, Gastrotestināli simptomi (caureja vai aizcietējumi), sāpes vēderā, peritonīts

Autoiekaisīgo saslimšanu galvenā slimības pazīme ir drudzis, kurš periodiski recidivē (3 drudža epizodes 6 mēnešu laikā), pozitīva ģimenes anamnēze. Katrai autoiekaisīgai slimībai raksturīga sava slimības klīnika, un nereti bērns starp lēkmēm var justies vesels un netiek traucēta bērna augšana un attīstība.

Autoiekaisīgās saslimšanas klasificē pēc gēnu mutācijām:

- 1) MEFV gēnā, 12. hromosomas īsā plecā (FMF, PFAPA, HIDS)
- 2) TNFRSF1A gēnā, 12. hromosomas īsā plecā (TRAPS)
- 3) CIAS1 sindromi, 1. hromosomā, mutācijas 3 gēnos: NALP 3, CIAS1, PYPAF1 (CINCA, MWS, FCAS)
- 4) Interferonu kontrolējošo gēnu traucējumi (*Barron and Kastner, 2015*).

Viena no biežākajām autoiekaisīgām saslimšanām ir PFAPA (Periodisks, Drudzis, Adenopātija, Faringīts, Aftas) sindroms, kura gadījumā bērna fiziska attīstība un augšana nav traucētas (*Thomas et. al., 1999*).

Autoiekaisīgo slimību simptomu kalkulators aprēķina iespējamību, ka pacientam varētu būt autoiekaisīga slimība: <https://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>

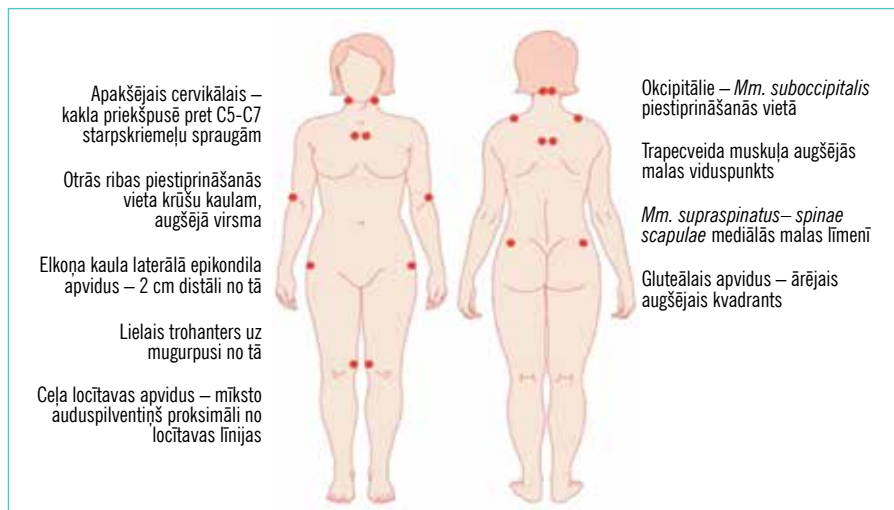
11. Fibromialģija

Fibromialģija (FM) pieder pie hronisku muskuļu un skeleta sāpju sindroma grupas. Šai slimībai ir raksturīgas ilgstošas, plaši lokalizētas muskuļu un skeleta sāpes, nogurums, miega un kognitīvo spēju (uzmanības, mācīšanās, spriestspējas, atmiņas) traucējumi, kā arī vairāki citi tipiski simptomi, kas katram pacientam var būt atšķirīgi (skat. 35. tab). Sākotnēji šie traucējumi tika aprakstīti pieaugušajiem, bet tie ir bieži sastopami arī bērniem un pusaudžiem, un agrāk tos dēvēja par juvenīlu FM sindromu (Anthony *et al.*, 2001).

Epidemioloģija

FM prevalence vispārējā pieaugušo populācijā ir vidēji 2%, visbiežāk 20 - 60 gadu vecumā. Sievietes slimo daudz biežāk nekā vīrieši un slimības sastopamības biežums pieaug līdz ar vecumu. FM sastopamības biežums bērniem ir no 2,1% līdz 6,1%, iespējams, atspoguļojot etniskās piederības, sociāli kultūrālo faktoru un psiholoģiskās labklājības fona atšķirības dažādās valstīs (Eraso, 2007).

1. attēls. Tipiskie fibromialģijas sāpju punkti (Adaptēts no Wallace, 1997).



Diagnosticiskie kritēriji

1990. gadā ASV Reimatoloģijas koledža (ACR - American College of Rheumatology) izstrādāja FM diagnostiskos kritērijus pieaugušajiem, kas tika atjaunināti 2010. un 2016. gadā (Wolfe *et al.*, 1990, 2016). FM diagnostika bērniem var būt sarežģīta, jo pašreizējie ACR diagnostikas kritēriji nav apstiprināti slimības diagnosticēšanai bērniem.

Atbilstoši 1990. gada ACR kritērijiem FM diagnozi nosaka:

- plaši lokalizētas sāpes ķermenī (vismaz 3 reģionos), kas ilgst vismaz 3 mēnešus
- noteiktos anatomiskos punktos pozitīvi vismaz 11 no 18 palpatoriem sāpju punktiem (*tender points*) (1. attēls).
- kombinācija ar tādiem pavadošiem simptomiem kā nepilnvērtīgs miegs, nogurums, sāpes vēderā u. c.

1981. gadā Yunus un **Masi** piedāvāja šādus FM kritērijus bērniem (35. tabula).

Pacients atbilst 2016. gada ACR noteiktajiem FM kritērijiem, ja ir izpildīti 3 no 4 sekojošajiem nosacījumiem:

- 1) Ir izplatītas sāpes vismaz 4 no 5 ķermeņa reģioniem (36. tabula);
- 2) Līdzīgas intensitātes simptomi, kas saglabājas vismaz 3 mēnešus;

35. tabula. **Fibromialģijas kritēriji bērniem**

Lielie kritēriji:

1. Vispārējas muskuloskeletālās sistēmas sāpes 3 vai vairākās vietās, kas ilgst vismaz 3 mēnešus
2. Pamatsaslimšanas vai cita zināma sāpju iemesla trūkums
3. Neizmainītas laboratoriskās analīzes
4. Pozitīvi vismaz 5 tipiski sāpju punkti (saskaņā ar 1990. gada ACR kritērijiem)

Mazie kritēriji:

1. Hroniska trauksmes vai spriedzes sajūta
2. Nogurums
3. Slikts miegs
4. Hroniskas galvassāpes
5. Kairinātas zarnas sindroms
6. Subjektīvs mīksto audu pietūkums
7. Nejutīgums
8. Sāpju modulācija fizisko aktivitāšu ietekmē
9. Sāpju modulācija laikapstākļu ietekmē
10. Sāpju modulācija trauksmes vai stresa ietekmē

Diagnozes apstiprināšanai jābūt visiem 4 lielajiem un 3 mazajiem kritērijiem
vai
ir nepieciešami pirmie 3 lielie kritēriji, sāpīgums 4 ķermeņa vietās un 5 mazie kritēriji

- 3) Plaši izplatīto sāpju indekss (*WPI - Widespread Pain Index*) ≥ 7 un simptomu smaguma skalas punktu skaits (*SSS - Symptom Severity Scale*) ≥ 5 vai *WPI* = 4-6 un *SSS* ≥ 9 (36. tabula).
- 4) FM diagnoze ir noteikta neatkarīgi no citām diagnozēm un neizslēdz citu klīniski nozīmīgu slimību klātbūtni.

Daudziem pacientiem ir jutīgi sāpju punkti, taču saskaņā ar jaunākajiem 2010. un 2016. gada kritērijiem diagnozes noteikšanai nav nepieciešams veikt pacienta objektīvo izmeklēšanu ar sāpju punktu noteikšanu (*Wolfe et al., 2016*).

36. tabula **ACR fibromialģijas diagnostisko kritēriju nosacījumi**

(1) Plaši izplatīto sāpju indekss (<i>WPI</i>) (0-19 punkti)		
Cik ķermeņa vietās ir bijušas sāpes pēdējās nedēļas laikā?		
Kreisās puses augšējais reģions (1) Žoklis, kr. Plecu josla, kr. Augšdelms, kr. Apakšdelms, kr.	Labās puses augšējais reģions (2) Žoklis, lb. Plecu josla, lb. Augšdelms, lb. Apakšdelms, lb.	Aksiālais reģions (5) Kakls Muguras augšdaļa Muguras apakšdaļa Krūtis Vēders
Kreisās puses apakšējais reģions (3) Gūža (sēžamvieta, trochanter), kr. Augšstilbs, kr. Apakšstilbs, kr.	Labās puses apakšējais reģions (4) Gūža (sēžamvieta, trochanter), lb. Augšstilbs, lb. Apakšstilbs, lb.	
Simptomu smaguma skala (<i>SSS</i>) (0-12 punkti)		
1. Pie kādas smaguma pakāpes pieder sekojošie traucējumi? (0-9 punkti) Nav simptomu (0) Viegli traucējumi (1) Mēreni, bieži traucējumi (2) Nepārtraukti (3) - Nogurums (0-3) - Neizgulēšanās sajūta vai (0-3) - Kognitīvi traucējumi (0-3) Vai iepriekšējo 6 mēnešu laikā ir bijis kāds no sekojošiem traucējumiem? (0-3 punkti) - Galvassāpes (0-1) - Sāpes vēderā vai (0-1) - Depresija (0-1)		
FM smaguma skala = <i>WPI</i> + <i>SSS</i>.		

Ārstēšana

FM gaita ir hroniska - ar pasliktināšanos un uzlabošanos, ko ietekmē dažādi faktori, un simptomi var ilgt vairākus gadus, būtiski ietekmējot gan dzīves kvalitāti, gan ikdienas funkcionēšanas spējas. Hroniskas sāpes joprojām nav pilnībā izprastas un tās ir grūti kontrolēt.

Eiropas pretreimatisma līga 2017. gadā (*EULAR - The European League Against Rheumatism*) pārskatīja FM ārstēšanas rekomendācijas (*Macfarlan et al., 2017*). Tās paredz, ka ārstēšanai jātiecas uzlabot ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, kas prasa multidisciplināru pieeju, apvienojot individuāli pielāgotas nefarmakoloģiskās un farmakoloģiskās ārstēšanas metodes. Sākotnēji jākoncentrējas uz nefarmakoloģisku terapiju - aerobās slodzes vingrinājumiem, kognitīvi biheiviorālajām tehnikām vai to kombināciju, fizikālās terapijas metodēm - akupunktūru, hidroterapiju, kā arī meditāciju.

Kā nozīmīgākie un efektīvākie farmakoterapijas līdzekļi tiek rekomendēti tricikliskie antidepresanti (amitriptilīns mazās devās), serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (duloksetīns vai milnaciprāns), kā arī antikonvulsanti, kas iedarbojas uz kalcija kanāliem (pregabalīns), centrālie muskuļu relaksanti (ciklobenzaprīns). Sāpju kupēšanai paasinājumu laikā iesaka vājos opiātus (tramadols) (*Macfarlan et al., 2017*).

12. Reimatoloģisko slimību ārstēšana

Reimatoloģisko slimību ārstēšanā tiek pielietotas sekojošas medikamentu grupas (skat. 37. - 39. tabulas):

1. Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL) – nodrošina ātru iekaisuma kontroli, galvenokārt darbojas, bloķējot enzīmu ciklooksigenāzi un prostaglandīnu sintēzi, nodrošinot simptomātisku pretiekaisuma efektu; tie ir ieteicami lielākajai daļai pacientu ar JIA un tiek lietoti daudzu citu reimatisko slimību gadījumos. NSPL ir pretsāpju, pretdrudža un pretiekaisuma līdzekļi, tie ir relatīvi droši ilgstošai lietošanai – kuņģa un zarnu trakta traucējumi ir visbiežākās nevēlamas blakusparādības, eroziju un čūlu profilaksei jālieto protonu sūkņu inhibitori, H₂ blokatori (*Visser et al.*, 2009; *Foeldvari et al.*, 2009; *Giannini et al.*, 1990; *Stoeber* 1971).

2. Slimību modificējoši antireimātiski līdzekļi (SML vai SMARL) veido JIA farmakoloģiskās ārstēšanas pamatu (*Gao et al.*, 2003; *Silverman et al.*, 2005).

Biežāk lietotie ķīmiskie SMARL:

- **Metotreksāts (MTX)** – antimetabolīts, iedarbojas uz purīnvielmaiņu, lieto pie erozīviem artrītiem, jākombinē ar folijskābi, lai mazinātu kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, kā arī gļotādu un hematoloģiskos blakusefektus un samazinātu ALAT, ASAT līmeņa paaugstināšanās biežumu.
- **Sulfasalazīns (SSZ)** – piemīt pretiekaisuma efekts pie spondilartrītiem, HLA-B27 pozitīviem artrītiem.
- **Leflunomīds (LEF)** – selektīvs imūnās sistēmas darbību nomācošs līdzeklis RA/JIA, psoriātiska artrīta ārstēšanā.
- **Hidroksihlorohīns** (plakvenil) – pretmalārijas līdzeklis, tiek lietots ādas-gļotādu bojājuma un artrīta ārstēšanā, SLE terapijā.

Retāk tiek lietoti citi medikamenti:

- **Ciklosporīns A (CyA)** ir kalcineirīna inhibitors ar imunosupresīvu darbību. Galvenās bērnu reimatoloģisko slimību indikācijas: MAS, JDM.
- **Azatioprīns (AZA)** – traucē šūnu replikāciju, ietekmējot purīnu vielmaiņu, lieto RA/JIA, SLE ārstēšanā.
- **Kolhicīns** – augu alkaloids, kuru izmanto ģimenes vidusjūras drudža (FMF), podagras ārstēšanā.
- **Mikofenolāta mofetils (MMF)** – imunosupresants ar citostātisku efektu pret limfocītiem.

3. Kortikosteroīdi (KS) – izmanto bērnu reimatisko slimību ārstēšanā; devas izvēle ir atkarīga no slimības smaguma, aktivitātes perioda un pacienta atbildes reakcijas. Jāizvēlas efektīvāka mazāka deva un pēc iespējas īsākais laika periods.

4. Bioloģiskie medikamenti – (skat. 1.5. nodaļu).

5. Intravenozs Imūnglobulīns G (IVIG) – cilvēka imūnglobulīns, izgatavots no asins donoru plazmas, tiek lietots aizstājterapijai vai imūnmodulācijai.

37. tabula **Biežāk lietojamie medikamenti bērnu reimatoloģijā**

Medikaments	Deva (mg/kg/dnn)	Maksimālā deva (mg/dnn)	Diennakts reizes deva
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)			
Acetilsalicilskābe (Aspirīns)	Pretiekaisuma deva: 80-100 (<25 kg); 2500 mg/m ² (>25 kg) Antitrombotiskā deva: 3-5, p/o	4900	2-4
Naproksēns	10-20	1000	2
Ibuprofēns	30-40	2400	3-4
Na diklofenāks	2-3	150	3
Meloksikāms	0,25	15	1
Celekoksibs	50 mg 2x dienā (>2 g.v., 10-25 kg) 100 mg 2x dienā (>2 g.v., >25 kg), p/o	100 200	2 2
Kortikosteroīdi (KS)			
Prednizolons (<i>Prednisonum</i> / <i>Prednisolonum</i>)	0,1-0,2	5	
<i>Prednisonum</i> p/o augstas devas terapija	≥1-2	60	1-2
<i>Prednisonum</i> p/o vidējas devas terapija	0,2-1		
<i>Prednisonum</i> p/o zemas devas terapija	< 0,2		
Metilprednizolona pulsa terapija	10-30, i/v 1-3 dienas	1000	1
Triamcinolona heksacetonīds Metilprednizolona acetāts (Depo–Me- drol)	20-40 mg/dnn (0,5-1 mg/kg, >5 mēn.v.), i/art.		1x/3 mēn.
Imūnglobulīns G	2 g/kg, i/v		1x/d, režīms atkarībā no slimības
Ķīmiskie slimību modificējoši antireimatiski līdzekļi (SML)			
Hidroksihlorokvīns	≤6,5, p/o	400	
Sulfasalazīns	Iniciāli 10-15, palielinot 4 ned. laikā līdz 30-50 (>6 g.v.), p/o	500 2000	2-3 2
Metotreksāts	10-15 mg/m ² vai 0,3-0,6 mg/kg/ned, p/o vai s/c kopā ar folijskābi 1 mg/dnn (2,5–7,5 mg) 24 st. pēc MTX	25mg/ned	1x/ned
Leflunomīds	10 mg katru 2. dienu (<20 kg) 10 mg/ dnn (20-40 kg) 20 mg/dnn (>40 kg), p/o		1
Kolhicīns	0,5 - 2	2	1
Ciklosporīns	3 - 5		2
Azatioprīns	1 - 3	150	1
Mikofenolāta mofetils	50 mg/kg/dnn 600 mg/m ²	2000	2

38. tabula **Biežāk lietojamo medikamentu blaknes bērnu reimatoloģijā**

Medikaments	Blaknes
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)	
Acetilsalicilskābe (Aspirīns)	Salicilisms: reibonis, troksnis ausīs, kurlums, slikta dūša, vemšana, galvassāpes, apjukums. Sākumā ir CNS stimulācija (uzbudinājums, maniakāla uzvedība, neskaidra runa, dezorientācija, delīrijs, krampji); vēlāk CNS depresija (stupors un koma) Akūtas saindēšanās gadījumā (salicilātu koncentrācija plazmā 200-400 µg/ml) rodas hiperventilācija, drudzis, nemiers, ketoze, respiratorā alkalozē vai metaboliskā acidoze. Smagos gadījumos iespējams elpošanas nomākums, trīce, ekiskoze, hipertermija, delīrijs, krampji un koma
Naproksēns	Kunģa – zarnu trakta traucējumi dispepsija, peptiskas čūlas
Ibuprofēns	Hepatotoksicitāte
Indometacīns	Nefrotoksicitāte. akūta nieru mazspēja; akūts intersticiāls nefrīts; nefrotiskais sindroms; tubulointersticiālā nekroze; nātrija, kālija un ūdens aizture
Na diklofenāks	CNS aseptiskais meningīts, psihoze un kognitīvā disfunkcija
Meloksikāms	Ādas reakcijas: Pseudopofīrijas sindroms (naproksēns)
Celekoksibs	Koagulācijas traucējumi. NSPL samazina trombocītu adhēziju, traucējot trombocītu prostaglandīnu sintēzi
	Hipersensitivitāte un dažādi efekti
Kortikosteroīdi	Eksogēnais Kušinga sindroms Augšanas nomākums Osteoporoze, avaskulārā nekroze Imūnsupresija Limfopēnija un neitrofiloze CNS darbības traucējumi: psihoze, garastāvokļa un uzvedības traucējumi Katarakta un glaukoma Metaboliskas blakusparādības: pavājināta oghidrātu tolerance, negatīvs slāpekļa līdzsvars olbaltumu katabolisma dēļ, metaboliska alkalozē Miopātija, Hipertenzija
Imūnglobulīns G	Alerģiska reakcija, hipotenzija, muskuļu sāpes, drudzis un galvassāpes infūzijas ievadīšanas laikā, aseptisks meningīts
Ķīmiskie SML	
Hidroksihlorokvīns	Tiklenes toksicitāte, miopātija, neiropātija, KZT darbības traucējumi, ādas hiperpigmentācija, galvassāpes, bezmiegs, trauksme
Sulfasalazīns	Hepatotoksicitāte, Stīvena-Džonsona s., čūlas mutes dobūmā, citopēnija, KZT toksicitāte, CNS traucējumi (galvassāpes, reibonis), izsitumi
Metotreksāts	KZT toksicitāte: dispepsija, anoreksija, slikta dūša, čūlas mutes dobūmā Hepatotoksicitāte (aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās) Infekcijas (ādas vai plaušu bakteriālas infekcijas, herpes zoster) Hematoloģiska toksicitāte megaloblastiska anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija CNS simptomi - galvassāpes, garastāvokļa pārmaiņas, miega izmaiņas, aizkaitināmība, nogurums Teratogenitāte. Spontāni aborti un iedzimtas patoloģijas
Leflunomīds	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, sāpes vēderā un slikta dūša, caureja, galvassāpes, čūlas mutē un alopēcija. Leikopēnija Teratogenitāte

Kolhicīns	KZT toksicitāte (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja)
Ciklosporīns	Nefrotoksicitāte, hiperensija, hipertrihoze, smaganu hipetrofija
Azatioprīns	Kaulu smadzeņu nomākums, alopēcija, dispepsija, izsitumi, limfomas risks, hepatotoksicitāte, infekcijas (<i>herpes zoster</i>), pankreatīts Pacientiem ar nepietiekošu <i>Thiopurine</i> S-metiltransferāzes (TPMT) funkciju ir lielāks blakusparādību un alerģiskas reakcijas attīstības risks. Lai novērstu blaknes, kas ir saistītas ar medikamenta koncentrācijas pieaugumu asinīs, rekomendē kontrolēt azatioprina metabolīta līmeni
Mikofenolāta mofetils	Caureja, sepse, leikopēnija, anēmija, infekcijas.

39. tabula Biežāk lietotie bioloģiskie medikamenti bērnu reimatoloģijā

(Adaptēts no *Diak et al.*, 2010; *Benedetti et al.*, 2012; *Giannini et al.*, 2009; *Gattorno et al.*, 2008; *Yokota et al.*, 2008; *Verbsky and White*; 2004; *Ruperto et al.*, 2008).

Bioloģiskie SML	Indikācijas	Deva	Maksimālā reizes deva	Blaknes
Anti-TNF- α				
<i>Etanerceptum</i>	RA, PsA, PS, AS, JIA	0,8 mg/kg 1x/ned. vai 0,4 mg/kg 2x/ned., s/c	50 mg 25 mg	TB, sēnīšu infekcijas, limfoma, MS, izsitumi, vaskulīts, CD, MSLE, Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Adalimumabum</i> TNF- α rekombinēta cilvēka monoklonāla antivielā	RA, PsA, PS, AS, JIA, KS, CK/uveīts	(15-30kg) 20 mg katru otro nedēļu (>30kg) 40 mg katru otro nedēļu, s/c 24 mg/m ² , maksimāli 40 mg/devā katru otro nedēļu		TB, sēnīšu infekcijas, limfoma, MS
II-1 Receptoru Antagonists				
<i>Anakinra</i>	RA/SJIA, CAPS	1-2 mg/kg, s/c	100 mg	Hepatotoksicitāte
Anti-CTLA4-Ig (T šūnu kostimulācijas modulators)				
<i>Abatacept</i>	RA/JIA, uveīts	(<75kg) 10 mg/kg (75-100kg) 750 mg (>100kg) 1000 mg 0.,2.,4.,ned., tad ik 4 ned., i/v, s/c	1000 mg	Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)
Anti-CD20 B				
<i>Rituximab</i>	RA/RF +, SLE	375-500 mg/m ² , ik 2 ned., i/v	1000	ISR, Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija
II-6 Receptora Antagonists				
<i>Tocilizumab</i>	RA, SJIA, pJIA	PJIA (>2g.v., <30kg) 10 mg/kg ik 4 ned. (>2g.v., $\geq$ 30kg) 8 mg/kg SJIA (>2g.v., <30kg) 12 mg/kg ik 2 ned. (>2g.v., $\geq$ 30kg) 8 mg/kg ik 2 ned., i/v		Infekcijas, TB, malignitāte, KZT perforācija, hipersensitivitātes ISR, anafilakse, MS

13. Vakcinācija

Pamatsaslimšanas un imūnsupresīvās terapijas dēļ bērniem ar reimatoloģiskām saslimšanām ir paaugstināts infekciju risks. Pašreizējo agresīvo ārstēšanas stratēģiju ietekmē, kas ietver imūnsupresīvu medikamentu un bioloģisko aģentu agrīnu lietošanu, uzņēmība pret infekciju slimībām pieaug, tādēļ, efektīva un droša vakcinācija ir galvenais profilakses pasākums, lai novērstu daudzas no šīm infekcijām, kas veicina kopējo saslimstību un mirstību (*Heijstek et al.*, 2011).

2015. gadā tika atjauninātas 2011. gadā publicētās Eiropas pretreimatisma līgas (*EULAR - The European League Against Rheumatism*) rekomendācijas par bērnu vakcināciju reimatoloģijā (*Groot et al.*, 2015). Šīs rekomendācijas paredz, ka:

- nedzīvās vakcīnas kopumā ir pietiekami efektīvas un drošas;
- dzīvās novājinātās vakcīnas var ievadīt bērniem ar reimatoloģiskām saslimšanām, ja viņi nesaņem augstas imūnsupresīvo medikamentu devas vai bioloģiskos aģentus;
- dzīvās novājinātās “booster” devas jeb revakcinācija ir jāapsver individuāli.

Šobrīd Latvijas vakcinācijas kalendārā (*Nacionālā veselības dienesta Bērnu vakcinācijas kalendārs*) ir iekļautas DTaP-IPV-HB-Hib, PCV, CPV nedzīvās vakcīnas, kuras saskaņā ar *EULAR* rekomendācijām var droši ievadīt bērniem ar reimatoloģiskām saslimšanām. Dzīvās novājinātās vakcīnas ir BCG, MPR-V, RV, kuras jāizvairās lietot pacientiem, kuri saņem augstas KS vai SML devas vai bioloģiskos SML. Pie šīs grupas pieder arī dzeltenā drudža vakcīna, kas ir ieteicama ceļotājiem, kā arī OPV un nazāli ievadāmā gripas vakcīna, kuras nav iekļautas Latvijas vakcinācijas kalendārā.

Saskaņā ar Amerikas Pediatrijas akadēmiju (*American Academy of Pediatrics*) un Slimību kontroles un profilakses centra Imunizācijas prakses konsultatīvo komiteju (*The Advisory Committee on Immunization Practices*), par smagu imūnsupresiju ir noteikta:

- MMF, ciklofosfamīda vai metilprednizolona intravenoza pašreizējā lietošana vai lietošana pēdējo 3 mēnešu laikā;
- CyA (> 3 mg/kg dienā),
- AZA (> 1,5 mg/kg dienā),
- MTX (> 0,4 mg/kg vai 28 mg reizi nedēļā) vai

- KS lietošana (> 2 mg/kg vai > 20 mg dienā vairāk nekā 1 nedēļu);
- vai šo zāļu kombinācijas ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem (*Silva et al.*, 2013).

Pamatsaslimšanas un imūnsupresīvās terapijas dēļ, pacientiem ar reimatoloģiskām saslimšanām, vakcīnu imunogenitāte var atšķirties no veseliem iedzīvotājiem. Zemu devu KS (<20 mg/dienā) un MTX lietošanai nav novērota negatīva ietekme uz imūno atbildes reakciju pēc vakcinācijas. Ir iegūti vairāki pierādījumi par bioloģisko SML, it īpaši anti-TNF α līdzekļu lietošanas ietekmi uz vakcīnu imunogenitāti - kaut arī seroprotekcijas līmenis tiek sasniegts, pacientiem, kuri lieto bioloģiskos līdzekļus, antivielu koncentrācija ir zemāka. Tāpēc būtu vēlams noteikt antivielu titrus un veikt revakcināciju, ja tās ir zemākas par rekomendēto līmeni (*Groot et al.*, 2015). Ideāli, ja vakcinācija būtu veikta pirms bioloģiskās terapijas uzsākšanas (piemēram, pret gripu, pneimokoku, meningokoku, HBV infekciju).

Saskaņā ar Latvijas Pediātru reimatologu biedrības Juvenīla idiopātiska artrīta klīniskām vadlīnijām, ja ir nepieciešams saņemt dzīvu vakcīnu - to vēlams veikt 4 nedēļas pirms bioloģisko SML terapijas uzsākšanas vai arī 6 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas.

Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka vakcinācija ar CPV ir pietiekami efektīva un ir ieteicama pusaudzēm un jaunām sievietēm līdz 25 gadu vecumam, it īpaši tāpēc, ka pacientiem ar SSV ir augstāks CPV infekcijas risks (*van Assen et al.*, 2011; *Groot et al.*, 2015). Balstoties uz jaunāko pētījumu datiem, netika konstatēta saistība starp vakcināciju pret CPV un venozām trombemboliskām komplikācijām (*Groot et al.*, 2015).

Bērniem ar reimatoloģiskām saslimšanām ir ieteicama vakcinācija ar pneimokoku vakcīnu un ikgadēja vakcinācija pret gripu, kuras pēc pētījumu datiem ir drošas un efektīvas SML un anti-TNF α līdzekļu terapijas laikā, bet tam būtu jānotiek pirms terapijas sākšanas ar *rituximabum* (vai arī vismaz 6 mēnešus pēc terapijas sākšanas un 4 nedēļas pirms nākamā kursa) (*van Assen et al.*, 2011; *Heijstek et al.*, 2011).

Ideālā gadījumā, pacientiem ar reimatoloģiskām saslimšanām, vakcinācija jāveic stabilas slimības gadījumā. Lai gan teorētiski pastāv iespēja, ka atsevišķiem pacientiem var vērot slimības gaitas pasliktināšanos pārmērīgas imūnās atbildes dēļ, kopumā pētījumi neuzrāda slimības aktivitātes pieaugumu pēc saņemtās vakcinācijas pacientu populācijā. Tomēr šī teorētiskā iespēja nedrīkst būt iemesls, lai atteiktos no pašreizējās imunizācijas prakses, jo infekciju profilakses ieguvumi ievērojami pārsniedz slimības uzliesmojumu risku (*Groot et al.*, 2015).

Izmantotā literatūra

1. Alarcon - Segovia D., Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies // *Excerpta Medica*, Amsterdam. 1987; 33- 40.
2. Anthony K.K., Schanberg L.E. Juvenile primary fibromyalgia syndrome // *Curr Rheumatol Rep.*, 2001; 3:165.
3. Barron K.S., Kastner D.L. Periodic Fever Syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. *Textbook of Pediatric Rheumatology/2015; Seventh Edition* 47, 610-624.
4. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., et al. American College of Rheumatology 2011Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Care & Research*, 2011; 465–482.
5. Bohan A., Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (parts1 and 2) // *JNew Engl. J. Med.*, 1975;292: 344- 347, 403- 407.
6. Brinkman D.M., de Kleerl.M., ten Cate R., et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial // *Arthritis Rheum.* 56, 2007; 2410–2421.
7. Brunner H. I., Ruperto N., Zuber Z., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomized, double – blind withdrawal trial // <http://www.medpagetoday.com/upload/2014/5/20/Ann%20Rheum%20Dis-2014-Brunner-annrheumdis-2014-205351.pdf>
8. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritis // *Rheum Dis Clin North Am.*, 2002; 28:531-560. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(02\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00033-9)
9. Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J. Reactive arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology/2015 by Saunders Seventh Edition*. Chapter 43: 563-570.
10. Cassidy J.T., Laxer R.M., Petty R.E., et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology/2011 by Saunders 6th edition*: 211- 305.
11. Cespedes-Cruz A., Gutierrez-Suarez R., Pistorio A., et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 67, 2008; 309–314.
12. Consolaro A., Ruperto N., Bazso A., Pistorio A., Magni-Manzoni S., Filocamo G., Malattia C, Viola S., Martini A., Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Arthritis Rheum.*2009; 15;61(5):658-66. <https://doi:10.1002/art.24516>.
13. Consolaro A., Giancane G., Schiappapetra B., Davi S., Calandra S., Lanni S., Ravello A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis // *Pediatric Rheumatology*, 2016; 14: 23, <https://doi:10.1186/s12969-016-0085-5>. 21.
14. De Benedetti F., Brunner H. I., Ruperto N., et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *N Engl J Med*, 2012; 367:2385-2395
15. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis // *J. The Lancet.* 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
16. Diak P., Siegel J., La Grenade L., et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration // *Arthritis Rheum.* 62, 2010; 2517–2524.
17. Dueckers G., Guellac N., Nieheus T., et al; Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Immunology*, 2012;142:176-193.
18. Eraso R.M., Bradford N.J., Fontenot C.N., Espinoza L.R., Gedalia A. Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger // *Clin Exp Rheumatol.*, 2007; 25(4):639-44.

19. Foeldvari I., Szer I.S., Zemel L.S., et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 36, 2009; 174–182.
20. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J., et al. Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases 2010 // *Ann Rheum Dis*, 2011; 70
21. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 58, 2008; 1505–1515.
22. Gao J.S., Wu H., Tian J. Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate // *ZhonghuaErKeZaZhi* 41, 2003; 435–438.
23. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A., et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // *Arthritis & Rheum* 1997; 40: 1202–1209.
24. Groot N., Heijstek M.W., Wulfraat N.M. Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments // *Curr Rheumatol Rep.*, 2015; 17(7): 46. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y
25. Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L., et al., Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis // *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, J. Pediatr.* 117, 1990; 645–652.
26. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J., et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 60, 2009; 2794–2804.
27. Haapasaari J., Wuolijoki E., Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium // *Scand. J. Rheumatol.* 12, 1983; 325–330.
28. Habib G.S. Systemic effects of intra-articular corticosteroids // *Clin. Rheumatol.* 28, 2009; 749–756
29. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Borrow R., van der Klis F., Kone-Paut I., Fasth A., et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations // *Autoimmun Rev.*, 2011; 11(2):112–122. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.010
30. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bijl M., et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1704–1712
31. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *J Arthr Rheumatol.* 40(1997) 1725
32. Horneff G., Hospach T., Dannecker G., et al. Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009 // *Z. Rheumatol.* 69, 2010; 561–567.
33. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T., et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 63, 2004; 1638–1644.
34. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry // *Ann. Rheum. Dis.* 68, 2009; 519–525.
35. Hofer M. Spondylarthropathies in children—are they different from those in adults? // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006; Vol. 20, No. 2, 315–328. doi: 10.1016/j.berh.2005.12.001
36. Hospach T., Haas J.P., Huppertz H.I., et al. Comment of the Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology on the US Food and Drug Administration (FDA) announcement regarding cases of malignancy in anti-TNF-treated patients // *Z. Rheumatol.* 68, 2009; 162–164.

37. Huppertz H.I., Zemel L., Dressler F. Lyme disease. *Textbook of Pediatric Rheumatology*/2015; Seventh Edition 42, 551-562.
38. Huppertz H.I., Bentas W., Haubitz I., et al. Diagnosis of pediatric Lyme arthritis using a clinical score // *Eur. J. Pediatr.*, 1998; 157(4):304-8.
39. Ilowite N., Porras O., Reiff A., et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study // *Clin. Rheumatol.* 28, 2009; 129-137.
40. Imagawa T., Yokota S., Mori M., et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis // *Mod Rheumatol.*, 2012; 22(1): 109-115.
41. *Juvenils idiopātisks artrīts. Klīniskās vadlīnijas ārstiem.* 2012. Klīnisko vadlīniju datu bāze: www.vmnvd.gov.lv
42. Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:564-584.
43. Kvien T.K., Hoyeraal H.M., Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study // *Scand. J. Rheumatol.* 13, 1984; 342-350.
44. Laxer R., Zulian F. Localized scleroderma. *J. Curr. Opin. Rheumatol.* 18 (2006) 606-613.
45. Leak A.M., Richter M.R., Clemens L.E., et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 6, 1988; 157-160.
46. Lequerre T., Quartier P., Rosellini D., et al. Interleukin- 1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France // *Ann. Rheum. Dis.* 67, 2008; 302-308.
47. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* // *N. Engl. J. Med.* 342, 2000; 763-769.
48. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y., et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 54, 2006; 1987-1994.
49. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 359, 2008; 810-820.
50. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 58, 2008; 1496-1504.
51. Macfarlan G.J., Kronisch C., Dean L.E., Atzeni F., et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // *Ann Rheum Dis.*, 2017; 76(2):318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724
52. Mendez E.P., Lipton R., Ramsy- Goldman R., et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995- 1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases registry // *J Arthritis Rheum.*, 2003; (4) 300- 305. *Lancet Volume* 390, No.10103,1685-1699.
53. Michels H. What is low-dose corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis? A worldwide, questionnaire-based survey // *Z. Rheumatol.* 59 (Suppl. 2), 2000; 127-130.
54. Miller J.J. III Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children // *Pediatrics* 65, 1980; 989-994.

55. Nacionālā veselības dienesta Bērnu vakcinācijas kalendārs <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/veselibas-aprupes-pakalpojumi/vakcincija>
56. Niehues T., Horneff G., Michels H., et al. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria // *Rheumatol. Int.* 25, 2005; 169–178.
57. Nardal E., Zak M., Aalto K., et al.: Ongoing disease activity and changing categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis and Rheumatism*, 2011; 63(9);2908-2818.
58. Ostring G.T., Singh-Grewal D. Juvenile idiopathic arthritis in the new world of biologics // *Paediatr Child Health.*, 2013;65(10):2499-2512.
59. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakaloglu A., Herlin T. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *J. AnnRheumDis.* 2010 May;69(5):798-806. doi: 10.1136/ard.2009.116657.
60. Pascual V., Allantaz F., Arce E., et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade // *J Exp Med.*, 2005; 201(9): 1479-1486.
61. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 64 (2012) 2677- 2686.
62. Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L. Lyme disease. *Textbook of Pediatric Rheumatology*/2015 by Saunders 7th Edition: 385–560.
63. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al. International League of Associations of Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. // *J Rheumatol*, 2004;31:390-2
64. Picco P., Gattorno M., Buoncompagni A., et al. 6-methylprednisolone mini-pulses: a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* 25, 1996; 24–27.
65. Prieur A.M. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992 // *J. Rheumatol. Suppl.* 37, 1993; 32–34.
66. Prince F.H., Twilt M., ten Cate R., et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch National Register // *Ann. Rheum. Dis.* 68, 2009; 635–641.
67. Prince F.H., Twilt M., Simon S.C., et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 68, 2009; 1228–1229.
68. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T., et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications // *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65(10): 1551-1563.
69. Ruperto N., Brunner H. I., Quartier P., et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *N Engl J Med* 2012; 367:2396-2406
70. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, *Lancet* 372, 2008; 383–391.
71. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P., et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in

- children with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 62, 2010; 1792–1802.
72. Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E.D., et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // *Arthritis Rheum.* 52, 2005; 563–572.
73. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R., et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 56, 2007; 3096–3106.
74. Sabri K., Saurenmann R.K., Silverman E.D., et al. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis // *J. Apos,* 2008; 12:539- 545.
75. Sag E., Tartaglione A., Batu e.g., et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicenter study // *J. Clin. Exp. Rheumatol.* 32 (2014) 440- 444
76. Sandborg C., Mellins E.D. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis // *N Engl J Med.*, 2012; 367(25): 2439-2440.
77. Shirley M.L. Tse, Petty R.E. Enthesitis related arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* /2015 by Saunders 7th Edition: 238-255.
78. Silva C.A., et al. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update // *Nature Reviews Rheumatol.*, 2013; 9, 532-543. doi:10.1038/nrrheum.2013.95
79. Silverman E., Mouy R., Spiegel L., et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 352, 2005; 1655–1666.
80. Slimību profilakses un kontroles centrs [Elektroniskais resurss] - Pieejas veids: <https://spkc.gov.lv/lv/tavai-veselibai/infekcijas-slimibas/apraksti/laimborelioze>
81. https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas%20aprupes%20statistika/Statistikas%20dati/2016/vdl_1_latvija_2016_gads.pdf
82. Staņēviča V., Šantere R., Dāvidsone Z. u.c. 2011. JIA rekomendācijas // <http://vec.gov.lv/uploads/files/4f83d52e9c779.pdf>
83. Stoeber E., Sanger L. Experiences with indomethacin in longterm therapy of juvenile rheumatoid arthritis // *Arzneimittelforschung* 21, 1971; 1865–1866.
84. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., et al. The 1982 revised criteria fort he clssification of systemic lupus erythematosus // *Arthr Rheum.* 25 (1982) 1271- 1277.
85. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis,* 2011; 70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
86. Verbsky J.W., White A.J. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.*, 2004; 31(10): 2071- 2075.
87. Visser K., van der Heijde D.M. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature // *Clin. Exp. Rheumatol.* 27, 2009; 1017–1025.
88. Wallace D.J. The fibromyalgia syndrome // *Ann Med.*, 1997; Feb;29(1):9-21.
89. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Itert L., Ruperto N. for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG), and the Pediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (PRINTO). American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinically inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care Res,* 2011;63;929-936.
90. Weeging J.J., Agati V.D., Schwartz M.M et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revitised // *J Am Soc Nephrol.* 15(2) (2004) 241- 250.

91. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A., et.al. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria // *Semin Arthritis Rheum*, 2016; 46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
92. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B., et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification on fibromyalgia // *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 160-172.
93. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.*, 2005; 52(3) : 818-825.
94. Yokota S., Imagawa T., Mori M., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // *Lancet* 371, 2008; 998–1006.
95. Yunus M.B., Masi A.T., Calabro J.J., Miller M.A., Feigenbaum S.L. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1981; 11, 151-171.
96. Zulian F., Martini G., Gobber D., et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology (Oxford)* 42, 2003; 1254–1259.
97. Zulian F., Woo P., Athreya B.H. et al. The pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis // *J Atrthr Rheum* 2007; 15;57(2):203–12.

