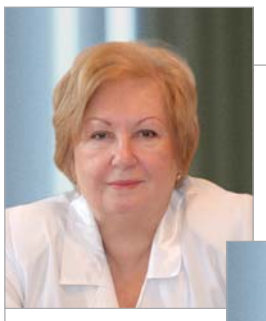
О.А. Ошлянська, д.м.н., **Л.І. Омельченко**, д.м.н., професор, **І.В. Дудка,** к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості патоморфозу та сучасного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту



Л.І. Омельченко

О.А. Ошлянська

Ревматоїдний артрит у дітей є тяжким, прогресуючим захворюванням із незворотними наслідками для здоров'я. Розвиток цієї патології часто призводить до важкої інвалідизації та суттєвого погіршення якості життя дитини та її батьків. Чинниками патогенезу ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) є глибокі порушення імунної відповіді на різноманітні антигени в організмі пацієнта, які суттєво залежать від його віку на початку захворювання та мають відмінності при різних формах патології.

Для прогнозування клінічного перебігу ревматоїдного артриту у дорослих ще в 1980-1990 рр. було виділено низку маркерів несприятливого прогнозу, таких як поліартикулярне ураження суглобів, високий індекс Річі, значне порушення функціональної здатності уражених суглобів, високі значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ) та виявлення ревматоїдного фактора (РФ) в крові в перші 6 міс від його початку.

В останні десятиліття в практичну ревматологію було впроваджено нові діагностичні методи (удосконалення променевої діагностики, використання магнітно-резонансної томографії, виявлення нових серологічних маркерів хвороби) та нові лікарські засоби (біологічні препарати, спрямовані на корекцію ранніх ланок складного імунопатологічного процесу в організмі хворої дитини). Завдяки розробці нових лікувально-діагностичних технологій досягнуто значних успіхів у терапії ЮРА. Зазначене вище сприяло можливості суттєво полегшити клінічний перебіг захворювання та видозмінити притаманний йому симптомокомплекс, а також з'явилася потреба в уточненні ранніх ознак його несприятливого перебігу. Тому метою цього аналізу було вивчення клінічних особливостей та чинників сучасного перебігу ЮРА, їх змін протягом останніх трьох десятиліть.

Аналізуючи патоморфоз ЮРА, ми зіткнулися з певними труднощами, які мали об'єктивні й суб'єктивні причини: упродовж дослідження відбулися зміни загальних дефініцій, було уточнено критерії діагнозу ювенільних артритів та розроблено формулювання їх відповідно до нових класифікацій, що ускладнювало утворення порівняльних когорт. Окрім того, в останні роки в Україні поетапно було підвищено максимальний вік пацієнтів, які потребують спостереження педіатрів, з 14 до 18 років, тоді як вікове обмеження встановлення діагнозу ювенільного артриту у дітей залишилося незмінним (дебют до 16 років). Водночас до практики охорони здоров'я було впроваджено нові діагностичні технології (визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, циклічного віментину, антинуклеарних антитіл, субпопуляцій лімфоцитів; типування за HLA; використання магнітно-резонансної томографії тощо) та лікувальні схеми (зміна спектру рекомендованих нестероїдних протизапальних засобів; удосконалення методик використання та конкретизація показань для призначення глюкокортикоїдних препаратів; розширення можливостей базисного лікування ЮРА з більш раннім призначенням метотрексату, поява біологічних препаратів).

Як відомо, ювенільний артрит – це артрит невстановленої етіології, що триває понад 6 тиж, який розвивається в дитини віком до 16 років у разі відсутності іншої патології суглобів. В Україні в медичній документації для статистичного обліку хворих на ЮРА використовується шифр захворювання за Міжнародним класифікатором хвороб (МКХ) X перегляду. Ювенільні артрити кодуються рубрикою M08: M08.0 – юнацький (ювенільний) ревматоїдний артрит (серопозитивний та серонегативний); M08.1 – юнацький (ювенільний) анкілозуючий спондилоартрит; M08.2 – юнацький (ювенільний) артрит із системними проявами; M08.3 – юнацький (ювенільний) поліартрит (серонегативний); M08.4 – юнацький (ювенільний) пауціартикулярний артрит; M08.8 інші ювенільні артрити; M08.9 – юнацький артрит неуточнений.

У той же час поточні діагнози, які включають до статистичного обліку, встановлюють лікарі на підставі класифікацій, що є загальноприйнятими у країні в певний період. Тому кількість статистичних даних суттєво залежить від розуміння кожним лікарем-фахівцем відповідності того чи іншого варіанту використаної ним класифікації окремим позиціям МКХ.

Хоча критеріями для встановлення діагнозу ювенільного артриту залишаються вік пацієнта до 16 років, тривалість суглобового синдрому понад 1,5 міс та первинний характер суглобового процесу, визначення «ювенільний ревматоїдний артрит» повинно стосуватися лише нозологічної одиниці, яка має ознаки ревматоїдного артриту у дорослих (тобто у дитини з артритом тривалістю понад 3 міс мають бути наявні хоча б дві з п'ятьох наступних ознак: симетричний поліартрит з ураженням верхніх та нижніх кінцівок, у тому числі дрібних суглобів китиць, деструктивний артрит, наявність ревматоїдних вузликів, серопозитивність за ревматоїдним чинником).

У 80-90 роках минулого століття спеціалісти широко застосовували Східноєвропейську класифікацію ЮРА за А.В. Долгополовою, А.А. Яковлєвою та Л.А. Ісаєвою, яку й досі використовують в Україні. За цією класифікацією враховуються клініко-анатомічна, імунологічна характеристики ЮРА, його перебіг, ступінь активності, рентгенологічна стадія та функціональна здатність хворого.

Відповідно до Східноєвропейської класифікації ЮРА поділявся на такі форми.

1. Переважно суглобова форма ревматоїдного артриту (з чи без ураження очей), до якої входять полі-, оліго- та моноартрити.

2. Суглобово-вісцеральна форма ревматоїдного артриту, яка в свою чергу поділялася на підтип з обмеженими вісцеритами, синдром Стіла та алергосептичний синдром.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика дефініцій ювенільних артритів за різними класифікаціями

Ознака	Класифікації			
	ACR	EULAR	ILAR	Вітчизняна
Варіанти	ЮРА – системний – поліартикулярний – олігоартикулярний	ЮХА – системний – поліартикулярний ЮРА (РФ+) – олігоартикулярний – ювенільний псоріатичний артрит – ювенільний анкілозуючий спондиліт	ЮІА – системний – поліартикулярний РФ- – поліартикулярний РФ+ – олігоартикулярно-персистуючий – поширений – псоріатичний артрит – артрит у поєднанні з ентезитом – некласифіковані артрити	ЮРА – суглобова форма: моно-, оліго- та поліартикулярна форма; – суглобово-вісцеральна форма: з окремими вісцеритами, хвороба Стіла, алергосептична форма
Особливості характеристики класифікаційних критеріїв				
Вік дебюту захворювання	до 16 років	до 16 років	до 16 років	до 16 років
Враховують критерії	клінічні	клінічні та серологічні	клінічні та серологічні	клінічні, серологічні, інструментальні
Враховують	тільки дебют	дебют та перебіг	дебют	дебют та перебіг
Тип дебюту	3	6	7	–
Перебіг	9	-	2	3
Мінімальна тривалість артриту	6 тиж	3 міс	6 тиж	3 міс
Включення системної форми	+	+	+	+
Виділення серонегативної поліартикулярної форми	+	+	+	+
Серопозитивна поліартикулярна форма	+	Діагноз верифікують як ЮРА	+	+
Олігоартикулярна форма	+	+	+	+
Псоріатичний артрит	– (виключають наявність псоріазу у пацієнта або родичів)	– (допускають наявність псоріазу у родичів або пацієнта)	+	–
Включення артритів при запальних захворюваннях кишечнику	–	+	+	–
Недиференційований артрит	–	–	+	–
Наявність ознак спондилоартропатії	–	Допускають	Допускають	–
Виявлення HLA B27-антигену	Допускають	Допускають	Допускають	Допускають
Виключення РеА	+	+	+	+
Виключення інших захворювань	+	+	+	Можуть розглядатися як супутні

3. Ревматоїдний артрит у сполученні з ревматизмом чи дифузними хворобами сполучної тканини.

Крім того, встановлення діагнозу передбачало вказівку на серонегативність чи серопозитивність за РФ, визначення перебігу захворювання (швидко-, повільно- чи непрогресуюче), уточнення його активності (III, II, I стадія чи ремісія), рентгенологічної стадії (I-IV) та функціональної здатності хворого (переважно по відношенню до уражених органів та передусім враховуючи здатність хворого до самообслуговування). За загальними положеннями Східноєвропейської класифікації при встановленні діагнозу ЮРА слід враховувати такі ознаки:

• клінічні:

– артрит тривалістю ≥3 міс;

– артрит другого суглоба, що розвинувся через 3 міс та пізніше;

– симетричне ураження дрібних суглобів;

– тендосиновіт чи бурсит;

– м'язова атрофія;

– вранішня скутість;

– ревматоїдне ураження очей;

– ревматоїдні вузлики;

• рентгенологічні:

– остеопороз, дрібнокістозна перебудова кісткової структури епіфізу;

– звуження суглобових щілин, кісткові ерозії, анкілоз суглобів;

– порушення лінійного росту кісток;

– ураження шийного відділу хребта;

• лабораторні:

– позитивний РФ;

– позитивні дані біопсії синовіальної оболонки.

Діагноз ймовірного ЮРА хворому ставлять за наявністю у нього 3 ознак за класифікацією, визначеного – 4 ознак, класичного – 8 ознак.

На нашу думку, перевагою Східноєвропейської класифікації є можливість описати найбільш повну клінічну картину ЮРА у пацієнта, проте часто цього недостатньо для того, щоб лікар зміг встановити діагноз в дебюті хвороби та відокремити ЮРА від артритів іншого походження за ранніми клінічними ознаками. Але саме останні потрібно враховувати для прогнозування перебігу хвороби та вибору адекватної лікувальної тактики.

В останні роки в дитячій ревматології змінилися уявлення про критерії розподілу хворих на артрити дітей за категоріями з врахуванням інших принципів. Однак у світі досі не уніфіковано термінологію і класифікацію ювенільних артритів. Найбільш поширеними сьогодні є класифікації Американського коледжу ревматології (ACR), Європейської (EULAR) та Міжнародної (ILAR) антиревматичних ліг.

Враховуючи труднощі ранньої діагностики у пацієнтів дитячого віку, спеціалістами європейської наукової спільноти було прийнято поняття «ювенільний хронічний артрит», що дозволяє тривалий час спостерігати за дитиною з персистуючим артритом навіть без верифікації діагнозу та призначати їй лікування. У 1994 р. фахівцями Постійного комітету з питань педіатричної ревматології під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та ILAR були запропоновані нові термінологічні та класифікаційні критерії хронічних запальних захворювань у дітей, які об'єднали під поняттям «ювенільні ідіопатичні артрити» (ЮІА).

Класифікація ЮІА (ILAR; 1997; 2001)

1. Системний артрит – артрит, який супроводжується лихоманкою (щонайменше упродовж 2 тиж) у поєднанні з ≥2 ознаками (летюча еритематозна висипка, серозит, генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія та/чи спленомегалія). Загальні характеристики: вік пацієнта при дебюті хвороби – 1-5 років; упродовж перших 6 міс від дебюту можуть мати місце оліго-, поліартрит або відсутність артриту; через 6 міс також можуть бути відсутні прояви системного або активного артриту, частіше серопозитивного.

2. Поліартрит (РФ-) – артрит з ураженням ≥5 суглобів протягом перших 6 міс хвороби, відсутній РФ. Загальні характеристики: середній вік дебюту захворювання 3 роки; частіше хворіють дівчата; поліартрит симетричний; антинуклеарний фактор позитивний; розвиток увеїту.

3. Поліартрит (РФ+) – артрит з ураженням ≥5 суглобів упродовж перших 6 міс хвороби, позитивний РФ у двох тестах протягом 3 міс. Загальні характеристики: вік дебюту захворювання >10 років; частіше хворіють дівчата; симетричний поліартрит; антинуклеарний фактор позитивний; найбільш наближений до ревматоїдного артриту у дорослих. Виключається, якщо у двох тестах протягом 3 міс не виявлено РФ та за наявності ознак системності запального процесу.

4. Олігоартрит – артрит з ураженням 1-4 суглобів упродовж перших 6 міс хвороби. Виділяють два субваріанти: персистуючий та розповсюджений (в останньому випадку через 6 міс після дебюту хвороби відмічається ураження ≥5 суглобів). Виключається за наявності або при появі у хворого протягом спостереження псоріазу, підтвердженого ревматологом; за наявності в сімейному анамнезі HLA-B27-асоційованих хвороб у родичів 1-2-го ступенів спорідненості; за наявності РФ+; виявлення HLA-B27 у хлопчиків з дебютом артриту після 8 років; за наявності ознак системності хвороби; при ураженні тільки дрібних суглобів, залученні кульшових суглобів та шийного відділу хребта. Може спостерігатися увеїт, виявлення антинуклеарного фактору.

5. Артрит, пов'язаний з ентезитом, – артрит та ентезит або один із них у поєднанні з однією з наступних ознак: чутливість сакроілеальних зчленувань та/чи запальний біль у спині; виявлення HLA-B27; сімейний анамнез, що підтверджує наявність HLA-B27-асоційованих хвороб у родичів 1-2-го ступенів спорідненості; передній увеїт; початок артриту у хлопчиків віком >8 років. Можуть бути уражені тільки дрібні або крупні суглоби, плечові суглоби, кульшові суглоби; можуть мати місце полі-, олігоартрит, а також симетричний; можуть спостерігатися запальні ураження кишечнику. Виключаються псоріаз у хворого та родичів 1-2-го ступеня спорідненості та системний артрит.

6. Псоріатичний артрит – ураження, що проявляється артритом у поєднанні з псоріазом або артритом у поєднанні з двома з перерахованих симптомів: дактилітом, змінами нігтів (симптомом наперстка, оніхолізисом), псоріазом у родичів 1-2-го ступеня спорідненості, підтвердженим дерматологом. Характеризується одночасним початком артриту та псоріазу. Протягом перших 6 міс захворювання можуть уражатися лише дрібні або крупні суглоби (переважно кінцівок); може бути ураження грудинно-ключичних та сакроілеальних зчленувань, плечових та кульшових суглобів; можуть бути артрит симетричний, олігота поліартрит, виявляється антинуклеарний фактор та HLA-B13; спостерігається увеїт. Виключається у разі виявлення РФ+ та системних уражень.

7. Інші артрити (недиференційовані) – артрити невідомого походження у дітей, що тривають протягом 6 тиж та не відповідають усім критеріям попередніх категорій або відповідають критеріям кількох із них.

Таким чином, якщо поняття «системний артрит» відповідає в цілому поняттю «суглобово-вісцеральна форма ЮРА» та за МКХ X має код M08.2, то поліартрит при «суглобовій формі ЮРА» може відповідати 2 та 3 варіантам ЮІА та розглядатися в МКБ X як M08.3 або M08.0, а до ентезит-артритів (5 варіант ЮІА) за МКХ X відносяться M08.1 – «юнацький спондилоартрит», M09.1 – «юнацький артрит при хворобі Крона», M09.2 – «юнацький артрит при виразковому коліті та регіонарному ентериті»; 6 варіант ЮІА відповідає M09.0 – «юнацький артрит при псоріазі»; 7 варіант ЮІА має коди M08.8, M08.9 або M09.8 («юнацький артрит при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках»). До останніх підгруп належить і «ЮРА у поєднанні з ревматизмом або іншими системними хворобами сполучної тканини» за Східноєвропейською класифікацією. При цьому 5-7 варіанти ЮІА не можуть розглядатися як ЮРА (табл. 1).

Враховуючи відсутність в МКХ X перегляду терміну «ювенільний ідіопатичний артрит», провідні російські дитячі ревматологи (Н.Н. Кузьміна, С.О. Салугіна, І.П. Нікішина) вважають за доцільне утримуватися від його застосування поза межами наукових публікацій. Таким чином, поняття «ЮІА» та «ювенільний хронічний артрит» (ЮХА) є ширшими, ніж поняття «ЮРА», тому у подальшому під час аналізу різних джерел та даних клінічних реєстрів можуть спостерігатися відмінності в класифікаціях форм перебігу ЮРА не тільки стосовно патоморфозу захворювання, але й за рахунок використання лікарями різних класифікаційних критеріїв.

Упродовж спостереження за хворими на ЮРА підлягають моніторингу такі параметри: кількість болючих суглобів, припухлих суглобів; оцінка активності захворювання за візуальними аналоговими шкалами пацієнтом, його батьками та лікарем; кількість системних проявів; тривалість вранішньої скутості; показники ШОЕ, СРБ; титри РФ. Для кількісної інтегральної оцінки активності захворювання та стану пацієнта з ЮРА доцільно використовувати сумарний індекс DAS (disease activity score).

Компоненти індексу DAS: кількість болючих суглобів з 28 можливих (КБС28); кількість набряклих суглобів (КНС28); ШОЕ; загальна оцінка стану здоров'я відповідно до візуально-аналогової шкали (ВАШ) від 0 до 100 мм.

Індекс Річі (ІР) характеризує болючість суглобів при пальпації за умовною шкалою: 0 – біль відсутній; 1 – пацієнт каже про наявність болю, 2 – пацієнт зморщується, 3 – пацієнт відсмикує кінцівку. ІР оцінює 53 суглоби з максимальним значенням 78 балів.

• DAS-4 (4 параметри) = 0,53938 × sqrt(IP) + 0,06465 × (КНС44) + 0,330 × ln(ШОЕ) + 0,224

• DAS28-4 (4 параметри) = 0,56 × sqrt(КБС28) + 0,28 × (КНС28) + 0,70 × ln(ШОЕ) + 0,014 × ВАШ

• DAS28-3 (3 параметри) = 0,56 × sqrt(КБС28) + 0,28 × (КНС28) + 0,70 × ln(ШОЕ) × 1,08 + 0,16

• Формула для обчислення DAS28 виходячи з DAS: DAS28 = (1,072 × DAS) + 0,94 (рахунок DAS від 0 до 10 балів, DAS28 від 0 до 9,4 бала).

Як видно з таблиці 2, підрахунок болючих та набряклих суглобів з 28 можливих не включає гомілкові суглоби, які часто уражаються при олігоартритах у дітей; не враховує такі важливі для діагностики ЮРА аспекти, як болючість шийного відділу хребта та значущі для ентезит-артритів ураження сакроілеальних зчленувань, що робить цей підрахунок для певних варіантів перебігу хвороби малочутливим.

Сучасні рекомендації передбачають таке визначення ступенів активності ЮРА:

1. Низький (I) DAS<2,4. Артралгії. Припухлість/болючість <5 суглобів. Відсутність позасуглобових проявів. РФ-. ШОЕ до 20 мм/год. СРБ+. Ерозії в суглобах відсутні.

2. Середній (II) DAS 2,4-3,7. Артрит 6-10 суглобів. Відсутність позасуглобових проявів. РФ в помірних титрах. ШОЕ 20-40 мм/год. СРБ++. Можуть бути невеликі поодинокі ерозії в суглобах.

3. Високий (III) DAS >3,7. Артрит >20 суглобів. Швидке порушення функції суглобів. ШОЕ >40 мм/год. СРБ+++. РФ високий титр. Позасуглобові прояви.

Таблиця 2. Оцінка суглобів при визначенні DAS

Суглоби	Болючість (68 суглобів)	Індекс Річі (53 суглоби)	Індекс 28 суглобів (болючість та набряклість)
Потилично-нижньощелепові	2	1 пункт	–
Грудинно-ключичні	2	1 пункт	–
Акроміально-ключичні	2	1 пункт	–
Плечові	2	2	2
Ліктьові	2	2	2
Променево-зап'ястні	2	2	2
П'ястно-фалангові	10	1 пункт	10
Проксимальні міжфалангові	10	1 пункт	10
Дистальні міжфалангові	8	–	–
Кульшові	2	2	–
Колінні	2	2	2
Гомілкові	2	2	–
Таранно-п'яткові	2	2	–
Міжплюсневі	6	6	–
Плюсно-фалангові	10	2	–
Шийний відділ хребта	1	1	–
Поперековий відділ хребта	1	–	–
Сакроілеальні зчленування	2	–	–

Продовження у наступному номері.