

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

Продовження. Початок у № 1.

Матеріали та методи

Проведено аналіз даних клінічного реєстру хворих на ЮРА відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «ПАГ НАМНУ» щодо особливостей клінічного перебігу та відмінностей в оцінці маркерів несприятливого прогнозу у таких пацієнтів упродовж 1987-1996 рр., 1997-2004 рр. та 2005-2012 рр. спостереження. Для статистичної та математичної обробки результатів використовувалися методи лінійного дискримінантного та багатофакторного кореляційного аналізів.

Результати роботи та їх обговорення

У відділенні захворювань сполучної тканини у дітей ДУ «ПАГ НАМНУ» упродовж 1987-2012 рр. проводили спостереження за хворими (n=401) на ЮРА. Із них за період із 1987 до 1996 рр. на лікуванні перебувала 171 дитина, з яких до реєстру відділення введено дані 140 пацієнтів. З усіх 171 хворих у 63 (36,8%) встановлено діагноз суглобової форми ЮРА, 108 (63,2%) – суглобово-вісцеральної. Дослідження проводили у дітей від 3 до 14 років, серед них мешканці Центрального регіону України становили 56,4%, а з чотирьох інших регіонів – від 5 до 15,7% хворих. Більшість дітей із ЮРА до госпіталізації в клініку хворіли протягом року і довше. Катамнестичні дослідження тривали впродовж 1-6 років.

За 1997-2004 рр. проаналізовано дані історій хвороб 130 дітей із ЮРА віком від 2 до 16 років, лише 2 дитини мали вік дебюту захворювання 1,3 та 1,6 років. Більшість пацієнтів клініки становили жителі з Центральних регіонів України, переважно з АР Крим, Донецької, Дніпропетровської та Кіровоградської областей.

У порівнянні з попередніми роками зросла кількість випадків суглобової форми ЮРА – у 52 (40,0%) хворих, суглобово-вісцеральної – у 78 (60,0%) пацієнтів. Притомо було збільшено термін катамнестичного спостереження дітей, який в окремих випадках досягав 10 років.

Під час проведення дослідження переважали хворі на суглобово-вісцеральну форму, що обумовлювалося тим, що до клініки потрапляли переважно пацієнти із більш тяжким перебігом хвороби, у той же час майже не було пацієнтів із уперше діагностованим ревматоїдним моноартритом. У таблиці 3 наведено розподіл хворих на ЮРА за віковими групами упродовж періоду дослідження згідно з прийнятими на той час віковими та термінологічними категоріями.

За результатами аналізу, упродовж усього періоду спостережень у пацієнтів з ЮРА захворювання починалося

переважно у віці 3-4 років при обох формах хвороби. Другий пік частоти дебюту захворювання у хворих на суглобову форму відмічено в препубертатному періоді, а у дітей з суглобово-вісцеральною формою – в пубертатному.

Оцінюючи дані гостроти початку хвороби в ці періоди, можна відзначити, що в цілому у 66,7% хворих на ЮРА переважно суглобової форми найчастіше зустрічався підгострий початок захворювання, натомість у 68,4% дітей із суглобово-вісцеральною формою превалював гострий, бурхливий початок захворювання.

Характерним було й те, що гострий початок захворювання при обох формах ЮРА мав місце переважно у дітей у віці до 5 років та пубертатного віку.

Активність запального процесу у 2/3 хворих на ЮРА, щодо яких проводилося спостереження в 1987-1996 рр., була мінімальною або помірно вираженою, у решти – відповідала високому ступеню, частіше за наявності генералізованих, алергосептичних форм у пацієнтів раннього (до 5 років) або пубертатного віку.

Серед усіх пацієнтів дитячого віку із ЮРА, яких було обстежено у період із середини 1990 рр. до 2004 р., І ступінь активності патологічного процесу спостерігався рідше – у 55 хворих (42,31%), серед них у 34 пацієнтів діагностовано суглобову форму (61,81%), а у 21 (38,19%) – суглобово-вісцеральну; II ступінь активності запального процесу відмічено у 54 (41,54%) хворих, серед яких у 13 (24,07%) осіб – суглобова форма та у 41 (75,93%) – суглобово-вісцеральна. Висока активність хвороби спостерігалася у 21 (16,15%) пацієнта, серед яких у 5 (23,81%) хворих діагностовано суглобову форму, а у 16 (76,19%) осіб – суглобово-вісцеральну. Згідно з наведеними даними, серед пацієнтів із мінімальною активністю запального процесу переважали хворі на суглобову форму ЮРА, серед осіб із середньою та високою активністю хвороби – пацієнти із суглобово-вісцеральною формою, що свідчить про більш важкий перебіг захворювання за наявності ураження внутрішніх органів. Серед пацієнтів із середнім та високим ступенем активності хвороби 2/3 становили дівчатка.

Загалом вік дебюту захворювання, як і в попередніх дослідженнях, мав два піки: у дітей віком 3-7 років та у підлітків. Маніфестація суглобово-вісцеральної форми ЮРА спостерігалася переважно у пацієнтів дошкільного віку, тоді як у хворих на суглобову форму відмічено лише незначне підвищення рівня захворюваності у віці 3-7 років.

Гострий початок захворювання у хворих на суглобову форму ЮРА

спостерігався у 26 (50%) осіб, підгострий – у 19 (36,53%) пацієнтів, первинно-хронічний перебіг – у 7 (13,47%) хворих.

Серед пацієнтів із суглобово-вісцеральною формою захворювання упродовж 1997-2004 рр. гостра маніфестація мала місце у 72 дітей (92,3%), та лише у 6 (7,7%) дітей із суглобово-вісцеральною формою ЮРА початок захворювання був підгострий. Первинно-хронічний перебіг з незначними клінічними проявами в дебюті захворювання при суглобово-вісцеральній формі ЮРА не зафіксовано.

У цей період дослідження відмічено, що пацієнтів на більш ранньому етапі направляли до інституту, а також вони самі зверталися за консультацією, тому у 12,31% хворих давність захворювання складала <3 міс.

За характером початку захворювання усіх хворих на ЮРА, у яких проводили



спостереження впродовж 1997-2004 рр., було розподілено на групи за АСР (табл. 1). До групи із системною формою захворювання (наявність гіпертермії, висипу, лімфаденопатії, гепатолієнального синдрому, артриту) увійшли 24 пацієнта; до групи з поліартритом в дебюті захворювання – 71 дитина, з них серопозитивний субтип спостерігався у 23 хворих, серонегативний – у 48 дітей. До групи з олігоартритичною формою віднесено 35 пацієнтів, з яких у 6,92% визначено субтип А (дівчатка, у яких виявлено ураження очей, антинуклеарні антитіла; відсутній РФ),

Таблиця 3. Розподіл за статтю, віком та формами захворювання пацієнтів (n=371) з ЮРА, у яких проводили спостереження впродовж 1987-2012 рр.

Діагноз, період перебування в клініці	Кількість хворих						
	ЮРА, n=140						
1987-1996 рр.	Стать		Вік початку захворювання				
	жіноча	чоловіча	<5 років	5-8 років	9-12 років	12-14 років	
ЮРА, суглобова форма	14	34	17	4	15	12	
ЮРА, суглобово-вісцеральна форма	59	33	33	20	10	29	
Усього	73 (52,14%)	67 (47,85%)	50 (35,71%)	24 (17,14%)	25 (17,85%)	41 (29,28%)	
1997-2004 рр.	Стать		Вік початку захворювання				
	жіноча	чоловіча	1-3 роки	3-7 років	7-10 років	10-16 років	
ЮРА, суглобова форма	25	28	12	17	11	12	
ЮРА, суглобово-вісцеральна форма	52	25	5	34	19	20	
Усього	77 (59,23%)	53 (40,76%)	17 (13,08%)	51 (39,23%)	30 (23,08%)	32 (24,61%)	
Додатковий розподіл цих хворих на ЮРА за АСР							
Системна форма			24 (18,46%)				
Поліартрит у дебюті захворювання	Усього		Серопозитивний субтип		Серонегативний субтип		
	71 (54,61%)		23 (17,69%)		48 (36,92%)		
Олігоартрит у дебюті захворювання	Усього		Субтип А		Субтип Б		
	35 (26,92%)		9 (6,92%)		17 (13,07%)		
2005-2012 рр.							
ЮРА (ЮІА), n=101	Усього	Стать		Вік початку захворювання			
		жіноча	чоловіча	1-3 роки	3-7 років	7-10 років	10-16 років
Олігоартритична форма ЮІА	54 (53,46%)	30	24	8	37	4	5
Поліартритична форма ЮРА	23 (22,77%)	17	6	0	3	9	11
Системна форма ЮРА	12 (11,88%)	8	4	1	9	2	0
Інші форми ЮІА	11 (10,89%)	4	7	0	1	2	10
Усього	101	59 (58,41%)	42 (41,58%)	9 (8,92%)	49 (48,51%)	17 (16,83%)	26 (25,74%)

* Исправления

В номере «Педиатрия» № 1 (28) за 2014 г. регалии авторов следует читать: на стр. 16-19: О.А. Ошлянська, д.м.н., Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ; на стр. 60-61: 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

у 13,07% – субтип Б (хлопчики, у яких хвороба дебютувала в пубертатному періоді, наявні переважно ураження нижніх кінцівок, HLA-B27-антиген; відсутній РФ).

Співставивши дані цього аналізу зі статистичними показниками класифікації ЮРА (ЮОА) за 2005–2012 рр., можна зробити висновок, що за цей період серед дітей, у яких проводили спостереження за перебігом хвороби, дещо збільшилася частка дітей із Західного регіону країни.

Протягом цього періоду в клініці проводилося спостереження за 101 дитиною з ЮОА, з яких у 54 пацієнтів діагностовано олігоартрит (з них у 48 хворих – АНА-позитивна форма, у 4 дітей наявний увеїт), у 23 хворих – поліартрит (з них у 8 пацієнтів – серопозитивна форма за ревматоїдним чинником), у 12 дітей – системна форма ЮРА (з них лише у 3 пацієнтів – алергосептична), у 4 дітей – артрит у поєднанні з ентезитом та у 5 хворих – із достовірним (за даними МРТ) ураженням сакроілеальних зчленувань (у попередній період дослідження не відмічалися) та у 3 дітей – псоріатичний артрит.

Співставлення показників цього дослідження із даними досліджень, які були проведені в попередній період, свідчить про подальше збільшення частки дітей, у яких діагностовано суглобову форму ЮРА за Східноєвропейською класифікацією, до 76,2% та зменшення питомої ваги системних форм артритів.

Розподіл даних дітей з ЮРА за віком та статтю в 2005–2012 рр. суттєво не відрізнявся від результатів досліджень попередніх років.

Тривалість захворювання в обстежених хворих складала від 1 до 11 років, у дівчаток – $4,44 \pm 0,43$ року, у хлопчиків – $2,66 \pm 0,35$ року.

Аналіз розподілу хворих за активністю хвороби свідчить, що частота високої активності хвороби в цілому зменшилася – лише в 4% пацієнтів виявлено високу активність аутоімунного запального процесу під час госпіталізації в клініку. У 7 хворих у клініках за місцем проживання попередньо було проведено пульс-терапію глюкокортикоїдними засобами (1–6 введень), внаслідок чого під час оцінки їхнього стану при першій госпіталізації виявлено значно меншу кількість симптомів запалення, але в подальшому це не впливало на покращення перебігу захворювання. У 59 (58,41%) дітей активність запального процесу була мінімальною та у 38 (37,62%) пацієнтів – середньою.

Гострий початок хвороби зареєстровано у 18 (17,8%) випадках. Переважно

фіксували підгострий початок хвороби з розвитком симптомокомплексу протягом 3–5 міс.

В останні роки частка пацієнтів з агресивним перебігом захворювання у структурі ЮРА зменшилася, натомість збільшилася питома вага дітей із менш вираженими проявами суглобового синдрому. Завдяки впровадженню в практику охорони здоров'я сучасних методів ранньої діагностики та формуванню нормативної бази щодо лікування ЮРА, пацієнти отримують адекватну терапію на ранніх стадіях, що сприяє покращенню перебігу хвороби в цілому.

Результати метааналізу досліджень, проведених у різні періоди, показали, що можливі тригери дебюту ЮРА суттєво не відрізнялися. Травми та оперативні втручання за 2–4 тиж до розвитку захворювання зафіксовано в 4,9% випадків, вакцинопрофілактика – у 3,8%, інфекційні захворювання – у 37,36%, гіперінсоляція – у 3,85%, віраж туберкульозних проб у поточному році – у 8,46% випадків. У 45,6% хворих встановити фактор розвитку захворювання не вдалося. Серед усіх обстежених пацієнтів упродовж майже трьох десятиліть у 24,6% за кілька місяців до дебюту ЮРА мали місце артралгії.

Клініко-лабораторна картина захворювання у педіатричних хворих на ЮРА з різних регіонів України в більшості випадків була співставною. Головні клінічні симптоми цього захворювання у дітей подано в таблиці 3.

Провідним клінічним проявом ЮРА був і залишається суглобовий синдром. Больовий соматичний синдром характеризується наявністю поліартралгій, міалгій, осалгій; виникає спонтанно або має постійний характер; посилюється при пальпації, активних та пасивних рухах у суглобах. Виникнення болю зумовлене запальною інфільтрацією насиченої нервами сполучної тканини суглобів та м'язової тканини. Окрім того, у всіх хворих в певній мірі були відзначені запальні, дистрофічні та проліферативні зміни в суглобах та/або м'язах різного ступеню виразності.

Протягом 1990-х рр. та на початку 2000 р. була проведена кількісна оцінка суглобового синдрому у хворих на ЮРА за відносними показниками. Помічене типове посилення болю при активних та пасивних рухах, пальпації суглобів, що обумовило зростання больового індексу (БІ), запального (ЗІ; за кількістю і виразністю набряклості суглобів), суглобового (СІ; за кількістю уражених суглобів) в обстежених хворих на ЮРА (табл. 4).

Значну діагностичну роль відіграла одна з ранніх ознак у дітей із ЮРА –

регіонарна гіпотрофія проксимальних до уражених суглобів груп м'язів, яка мала як вторинний характер – внаслідок порушення нервової та судинної трофіки за рахунок васкуліту і зменшення рухової активності, так і первинний – обумовлений ураженням м'язів специфічними антитілами. В останньому випадку регіонарна гіпотрофія м'язів була одним із проявів системності захворювання.

Останнім часом відмічено тенденцію до зменшення частоти реєстрації загальної кахексії у хворих на ЮРА та ступеня виразності регіонарних м'язових гіпотрофій. Якщо в попередні роки виражену гіпотрофію м'язів спостерігали у 19,23% пацієнтів із суглобовою формою ЮРА та у 11,53% дітей із суглобово-вісцеральною, які переважно мали середню та високу активність хвороби, то в останні роки – переважно при поліартрикулярному ураженні і лише в 6,9% хворих. Зменшення кількості виражених міогіпотрофій у обстежених хворих із системною (суглобово-вісцеральною) формою можна пояснити маскуванням її у вигляді синдрому екзогенного гіперкортицизму.

Окрім зазначених вище особливостей перебігу захворювання, для ЮРА є характерним розвиток тендосиновітів та бурситів. У 1987–2004 рр. такі запально-дегенеративні процеси спостерігалися у 8,46% дітей із ЮРА, що є в цілому співставним із сучасними даними про частоту реєстрації ентезит-артритів.

У 26 дітей було виявлено кисти Бейкера. Ревматоїдні вузлики спостерігалися лише у 15 пацієнтів упродовж усіх років дослідження, причому в більшості випадків при тривалому перебігу захворювання та при серопозитивності за РФ, що підтверджує їх невелику діагностичну значущість.

У педіатричних хворих на ЮРА з переважанням ураження суглобів (суглобова, оліго- або поліартрична форми ЮОА) суглобовий синдром мав низку особливостей. При дебюті захворювання у віці 3–4 роки у більшості пацієнтів відзначалося ураження 1–3 крупних суглобів, зрідка – дрібних суглобів китиць та стоп, причому частіше були уражені несиметричні суглоби. Упродовж 1987–2004 рр. лише у 42 дітей, обстежених у відділенні, спостерігали олігоартрит, в останні роки кількість таких хворих збільшилася вдвічі (табл. 3). За результатами аналізу клінічної картини хвороби ураження суглобів у вигляді моноартриту мало місце лише у 19 пацієнтів протягом усіх періодів дослідження. Питання довготривалого моноартриту як однієї з форм ЮРА у сучасній ревматології залишається дискусійним.

Під час аналізу катамнезу у пацієнтів дитячого віку з ЮРА з переважанням ураженням суглобів відзначено, що відбувається поступова трансформація перебігу суглобового синдрому. Якщо в 1990 рр. суглобовий синдром із моно- або олігоартритичною формою (пауціартрит) за перші 3–4 роки від дебюту захворювання трансформувалася в поліартритичний у 67% хворих, то протягом останніх років такої тенденції не зафіксовано. На сьогодні з приводу ювенільних олігоартритів у клініці спостерігаються 54 дітей, з них 64,8% мають стійку ремісію (31 пацієнт – медикаментозну, а 4 особи – безмедикаментозну) протягом 1–5 років.

Зміни форми суглобів, яка була виявлена у дітей із ЮРА, у 38,46% випадків обумовлені переважно ексудативними процесами, у третини пацієнтів – як

проліферативними, так і ексудативними. Окрім цього, характерною ознакою захворювання була участь у запальному процесі суглобів шийного відділу хребта, що мало місце у 40% обстежених нами хворих і найчастіше проявлялося у вигляді артралгій або скутості у ранкові години.

При розвитку ЮРА у дітей після 7–8 років суглобовий синдром із переважанням ураженням суглобів, як правило, мав сприятливий перебіг у випадках, коли були уражені переважно великі суглоби (колінний, гомілковостопний, променевоzap'ястний) із наявністю виразних ексудативних змін та пізнім розвитком ознак кістково-хрящової деструкції.

У пацієнтів із класичною хворобою Стіла (системна форма), як правило, процес прогресував незалежно від віку дебюту захворювання, спостерігалась суттєва затримка лінійного росту з формуванням нанізму соматогенного генезу; у 21 дитини протягом 20 років спостереження відмічено швидке формування стійких деформацій опорно-рухового апарату.

Тривалий запальний процес у хворих на ЮРА призводить до утворення у суглобі пануса, що поглиблює порушення процесів обміну речовин та викликає деструкцію кісток та хрящів. Найчастіше виражені деструктивні зміни відмічаються при генералізованому процесі та тривалості захворювання до 2 років. Виражені деструктивні зміни, переважно в кульшових суглобах, зафіксовано у 9,23% випадках, більшість із цих пацієнтів у період спостереження або раніше отримували глюкокортикоїдні засоби в дозі >1 мг/кг за преднізолоном. Тривалість захворювання у цій групі становила $68,8 \pm 36,1$ міс, індекс повсякденної активності (ІПА) дорівнював 3 (що свідчило про нездатність до самообслуговування). У 14,61% випадках хворі потребували допомоги під час самообслуговування (ІПА дорівнював 2). У 22,3% випадках діти зазнавали деяких труднощів при самообслуговуванні (ІПА дорівнював 1). Ступінь деструктивних змін у суглобах відображали рентгенологічні стадії захворювання. Серед обстежених пацієнтів I стадію констатовано у 74,61% випадків – переважно у тих, у кого нещодавно дебютувало захворювання; II стадію – у 14,61% випадків – за наявності ЮРА протягом $29,75 \pm 22,0$ міс; III стадію – у 10,76% випадків – якщо тривалість захворювання становила вже $68,0 \pm 32,1$ міс; IV стадію ми не спостерігали в жодному випадку.

Функціональна недостатність (ФН) у хворих на ЮРА I ступеня спостерігалася у 36,92% дітей, II ступеня – у 20% хворих, III ступеня – у 4,61% пацієнтів, із них у 2 хворих на суглобову форму у поєднанні з двобічною катарактою. Формування стійких контрактур у дітей, які хворіли на ЮРА більше 2 років, спостерігалося у 28,46% випадків.

Необхідно відзначити, що в останній період дослідження лише у 10,89% пацієнтів (серед усіх педіатричних хворих із поліартрикулярною та системною формами захворювання) мали місце безперервно-рецидивуючий перебіг та важкий ступінь інвалідизації з формуванням ФН III ступеня. Проте врахування істинного зменшення ступеня інвалідизації було неможливе внаслідок потенційних випадків встановлення інвалідності дітям з ЮРА за соціальними потребами і штучним підвищенням з цією метою ступеня ФН.

Продовження в наступному номері. 3

Таблиця 4. Характеристика проявів суглобового синдрому у пацієнтів з ЮРА залежно від форми та ступеня активності захворювання (M±m), бали

Показник	Суглобова форма			Суглобово-вісцеральна форма		
	Ступінь активності					
	I	II	III	I	II	III
БІ	98,83±30,18	110,01±38,7	321,02±18,05	112,10±26,22	127,01±43,5	276,09±28,16
БІ в найбільш уражених суглобах	1,66±0	2,2±0,17	3,0±0	1,66±0,25	2,0±0	2,66±0,27
СІ	52,33±21,18	84,8±22,0	247,1±47,42	44,5±35,5	105,33±37,4	272,0±15,51
СІ в найбільш уражених суглобах	1,66±0	2,0±0	3,0±0	1,66±0,21	1,5±0,2	3,0±0
ЗІ	27,7±11,3	49,8±11,4	99,5±48,6	32,0±14,66	49,33±18,5	109,33±34,48
ЗІ в найбільш уражених суглобах	1,66±0	2,2±0,22	2,5±0,31	1,33±0,5	1,5±0,48	2,0±0
Ступінь проліферативних змін	1,66±0	1,4±0,26	2,5±0,35	1,33±0	0,5±0,2	1,38±0,8
Середня кількість уражених суглобів	3,77±0,88	5,33±0,78	11,5±0,95	4,48±1,11	7,93±0,63	14,3±1,02