

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.

Клінічні ознаки ЮРА у обстежених дітей (табл. 5), у яких був період загострення, часто характеризувалися інтоксикаційним синдромом різних ступенів виразності, що проявлялося загальною слабкістю, емоціональною лабільністю, головним болем, блідим покривом шкіри, зменшенням апетиту та порушенням сну, періорбітальним ціанозом тощо.

У дослідженні 1987-1996 рр. у хворих на ЮРА зафіксовано лихоманку у 66,6% випадків; гектичну лихоманку, що супроводжувалась тремтінням – у 5,7% випадків, субфебрильну – у 30% випадків. У подальших спостереженнях гіпертермічний синдром спостерігався приблизно у половини хворих на суглобову форму ЮРА, в більшості випадків мав місце мінливий субфебрилітет. Лише у 2 випадках у хворих із III ступенем активності поліартриту (3,84%) була висока гіпертермія. При суглобово-вісцеральній формі ЮРА субфебрильну температурну реакцію спостерігали у 39,74% випадків, фебрилітет – у 16,66% випадків, високу гіпертермію – у 10,2% випадків, переважно при високому ступені активності захворювання.

У пацієнтів з алергосептичною формою дебюту ЮРА протягом доби коливання показників температури тіла перевищувало 1°C з максимальними у ранковій годині. Гіпертермія переважно супроводжувалась збільшенням артралгій.

В останнє десятиліття спостерігається зменшення виразності гіпертермічного синдрому при ЮРА. Частота

його спостереження в цілому складає 27,1%. У хворих на олігоартрит у 90,7% випадків температурна реакція не зафіксована, у дітей із поліартритами – у 52,1% випадків (12 хворих), у пацієнтів із системною формою – у 100% випадків.

Шкірний синдром відмічено у 44,3% хворих, він характеризувався значним поліморфізмом: тимчасовим плямисто-папульозним чи уртикарним висипом над розгинальними поверхнями кінцівок – у 31 (8,35%) дитини із системними проявами; мав геморагічний характер – у 1 пацієнта; проявлявся вираженими капіляритами – у 38 хворих; телеангіктазіями – у 8 дітей; у вигляді трофічних порушень, гіпер- чи гіпопігментацій – у пацієнтів із тривалим захворюванням.

Помірне збільшення регіонарних лімфовузлів спостерігалося в середньому у 40% пацієнтів із мінімальною та середньою активністю хвороби. Генералізована лімфаденопатія мала місце у 61 (16,44%) хворого на ЮРА протягом всіх періодів дослідження, відзначена переважно за наявності системних уражень при високій активності запального процесу. Суттєвих змін частоти її реєстрації в останні роки не спостерігалось.

Нейропатія зафіксована переважно у вигляді поліневралгічного синдрому, у 3 випадках мали місце прояви невритів.

У пацієнтів із суглобово-вісцеральною формою ЮРА раніше виділяли клінічні форми захворювання: з окремими висцеридами (у 58 дітей), найчастіше такий перебіг зустрічався у осіб із початком захворювання у віці 10-12 років; алергосептична форма

(у 18 хворих) – переважно в ранньому (до 5 років) та препубертатному віці; хвороба Стіла (у 16 пацієнтів) – найчастіше в пубертатному періоді.

Сьогодні лікарі майже не реєструють окремі висцери. Найчастіше ураження внутрішніх органів при ЮРА розглядають як ускладнення хвороби (інфекційного або медикаментозного генезу).

Перебіг захворювання з переважанням артралгій, лімфопроліферативного синдрому, гіпертермії та висипання (що раніше розглядали як алергосепсис Віслера-Фанконі) за останні 8 років зафіксовано лише в 4 пацієнтів молодшого віку, причому в 1 випадку вдалося підтвердити наявність синдрому CINCA/NOMID. Це пояснюється тим, що на сьогодні спеціалісти можуть більш точно диференціювати септичні стани та виділити аутоімунні хвороби серед аутозапальних вроджених синдромів.

Окрім того, в останні роки значно рідше спостерігається класичний симптомокомплекс хвороби Стіла (нами було зафіксовано лише у 4 (3,9%) пацієнтів).

У цілому залучення у патологічний процес внутрішніх органів у тій чи іншій мірі відзначалося протягом усього періоду дослідження у 65,7% хворих на ЮРА.

Клінічні ознаки системності процесу з ураженням внутрішніх органів у хворих на суглобову форму (оліго- та поліартритичну) були виражені значно менше, ніж у пацієнтів із суглобово-вісцеральною формою (системною) ЮРА. Аналіз виявлених висцеральних змін продемонстрував їх поліморфізм та варіабельність.



У дослідженні, проведеному в 1997-2004 рр., зміни з боку серцево-судинної системи спостерігалися в 27 хворих на суглобову форму ЮРА (51,92%) і тільки у вигляді функціональних порушень: на електрокардіограмі (ЕКГ) у 11 пацієнтів відзначено помірні зміни міокарда обмінного характеру, у 16 дітей – прояви синдрому вегетативної дисфункції за гіпотонічним або змішаним типом. У 54 (69,23%) хворих на суглобово-вісцеральну форму (системну) ЮРА діагностовано ураження серцево-судинної системи. Серед них у 38 пацієнтів порушення також мали функціональний характер (у 19 хворих діагностовано вегетативну дисфункцію, у 29 дітей – помірні обмінні зміни міокарду), але у 15 (19,23%) пацієнтів спостерігались органічні ураження серця у вигляді міокардиту, у тому числі в поєднанні з перикардитом – у 6 випадках, з ендокардитом – у 1 випадку; у 1 дитини ураження серця було діагностовано як міокардіосклероз внаслідок перенесеного міокардиту в анамнезі. За даними ЕКГ – у хворих на ЮРА із проявами кардиту були наявні тахікардія, екстрасистолія, спостерігались порушення процесів реполяризації шлуночків та внутрішньошлункової провідності; за результатами УЗД серця – відмічалось зменшення скорочувальної функції міокарда.

В останні роки у дітей із ЮРА відмічено певне зменшення частоти реєстрації уражень серцево-судинної системи, що обумовлено підвищенням можливості їх діагностики та проведенням профілактичних заходів у дітей, що належать до груп ризику.

Зміни функції нирок у вигляді транзитного сечового синдрому: незначної протеїнурії та лейкоцитурії у добовій сечі на тлі незмінених фільтраційної та концентраційної функцій ми спостерігали у незначної кількості хворих на ЮРА (табл. 5). Лише у 9 пацієнтів із системними проявами хвороби характеристика сечового синдрому (гематурія, що переважала над лейкоцитурією, протеїнурія) та особливості клінічної картини (періорбітальні набряки, помірне підвищення артеріального тиску) відповідали гломерулонефриту. Із них у 2 хворих була помірно знижена фільтраційна функція нирок за кліренсом ендogenous креатиніну. За даними УЗД, у 1 дитини були збільшені розміри нирок. У 29,23% пацієнтів мало місце ущільнення чашково-мискової системи. У поодиноких випадках реєстрували ехошільні утворення. Виключення амілоїдозу не проводилося.

Патологію легень та плеври у хворих на ЮРА було виявлено після рентгенологічного дослідження, вона проявлялася

Таблиця 5. Провідні клінічні прояви ЮРА в різні терміни спостереження хворих, абс.ч. (%)

Синдром	1987-1996 рр.		1997-2004 рр.		2005-2012 рр.				
	ЮРА, суглобова форма (n=48)	ЮРА, суглобово-вісцеральна форма (n=92)	ЮРА, суглобова форма (n=53)	ЮРА, суглобово-вісцеральна форма (n=77)	Олігоарткулярний варіант ЮРА (n=54)	Поліарткулярний варіант ЮРА (n=23)	Системний варіант ЮРА (n=12)	ЮСА та ентезит-артрити (n=9)	
Гіпертермія	33 (68,8)	67 (72,8)	23 (44,23)	56 (71,79)	5 (9,25)	9 (39,13)	12 (100)	0	
Інтоксикаційний синдром	48 (100)	92 (100)	44(84,61)	78 (100)	21 (38,88)	23 (100)	12 (100)	5 (55,55)	
Больовий синдром	48 (100)	92 (100)	44 (83,01)	72 (93,5)	18 (33,33)	23 (100)	12 (100)	9 (100)	
Шкірний синдром	6 (12,5)	56 (60,9)	13 (25,0)	39 (50,0)	0	6 (26,08)	12 (100)	6	
Суглобовий синдром	48 (100)	92 (100)	Артралгії	49 (94,23)	69 (88,46)	18 (33,33)	23 (100)	12 (100)	9 (100)
			Ранкова скутість	35 (67,3)	55 (70,51)	11	21 (91,3)	10 (83,33)	7
			Ексудативні зміни	26 (50,0)	34 (43,58)	54 (100)	13 (56,52)	7 (58,33)	5 (55,55)
			Проліферативні зміни	18 (34,61)	15 (19,23)	8 (14,81)	19 (82,6)	3 (25)	8 (88,88)
Регіональна міогіпотрофія	-	-	29 (55,76)	33 (42,30)	6 (11,11)	23 (100)	5 (41,66)	9 (100)	
Полінейропатія	31 (64,6)	84 (91,3)	16 (30,76)	40 (51,28)	0	3 (13,04)	5 (41,66)	7 (77,77)	
Лімфопроліферативний	41 (85,4)	85 (92,4)	51 (98,07)	70 (89,74)	0	17 (73,91)	12 (100)	0	
Вісцеральні ураження	ШКТ	34 (70,83)	63 (68,47)	33 (63,46)	56 (71,79)	18 (33,33)	6 (26,08)	4 (33,3)	8 (88,88)
	Кардит та вторинна КМП	23 (47,91)	59 (54,13)	27 (51,92)	54 (69,23)	3 (5,56)	14 (60,83)	7 (58,33)	0
	Пульмонологічні зміни	9 (18,75)	38 (41,3)	11(21,15)	26 (33,33)	0	5 (21,73)	7 (58,33)	1 (11,1)
	Нефропатія	2 (4,16)	11 (11,95)	3 (5,76)	10 (12,82)	0	2 (8,69)	3 (25)	3 (33,33)
Ураження печінки	5 (10,41)	12 (13,04)	6 (11,53)	9 (11,53)	0	2 (8,69)	2 (16,66)	0	
Лабораторні показники запалення	Анемія	39 (81,2)	79 (85,9)	24 (45,28)	76 (98,7)	5 (9,25)	11 (47,82)	12 (100)	1 (11,1)
	Лейкоцитоз >9x10 <sup>9</sup> в л	31 (64,6)	84 (91,3)	29 (54,71)	74 (96,1)	1 (1,85)	5 (21,73)	11 (91,66)	0
	ШОЕ >15 мм/год	21 (43,8)	62 (67,4)	22 (41,5)	76 (98,7)	21 (38,88)	18 (78,26)	10 (83,33)	2 (22,2)
СРБ	-	-	18 (33,96)	75 (97,3)	15 (27,77)	22 (95,65)	12 (100)	5 (55,55)	



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 на стор. 46.

через 6-8 міс від початку захворювання; стійкі підвищені показники ШОЕ, СРБ,  $\alpha_2$ -глобуліну; ураження ретикулоендотеліальної системи; ураження суглобів; ураження хребта; збільшення

кількості уражених суглобів протягом 6-8 міс від початку захворювання; залучення до патологічного процесу внутрішніх органів.

Для проведення підрахунків було розроблене спеціальне програмне забезпечення, яке дозволяло б розрахувати,

з якою частотою трапляються їх значення (або стосовно кількісних показників – частоту потрапляння до кожного інтервалу) за двома вибірками. За отриманими даними проводилося точне обчислення значущості різниці часток (процентів) показників за критерієм  $\phi$  (кутового перетворення Фішера). Після цього для показників, які мають суттєву різницю, розраховано діагностичні коефіцієнти та проведено оцінку їх інформативності.

Після здійснення всіх розрахунків відібрано показники, які мали високі діагностичні коефіцієнти та достатню інформативність. Вони увійшли до наведеного нижче списку факторів ризику тяжкого перебігу суглобово-вісцеральної та суглобової форм ЮРА (табл. 7 та 8).

Слід підкреслити, що майже всі наведені ознаки є або суто клінічними показниками, або параметрами, які досить легко встановити при звичайному обстеженні.

Пораховані за допомогою спеціалізованої програми суми оцінок у кожного хворого та зіставлення їх із характером перебігу ЮРА дозволили встановити такі кількісні критерії: якщо сума оцінок непов'язаних між собою (некорельованих) факторів ризику >20, то можна з впевненістю казати, що перебіг хвороби буде мати тяжкий (агресивний) характер, а якщо вона <20 (пороги процедури Вальда для 99% вірогідності), то перебіг буде повільно-прогресуючим.

У 2000-х рр., коли окрім рутинного обстеження дитини з ЮРА стали широко використовувати низку імунологічних показників (уміст у периферичній крові окремих субпопуляцій лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, аутоантитіл), було проведено їх дискримінантний аналіз, який дозволив удосконалити можливості прогнозування важкого перебігу як системних хвороб сполучної тканини, так і ЮРА.

Серед показників гемограми та імунологічних значень кожна група мала 51 параметр (табл. 9), серед яких обирали найбільш значущі за показником  $r$ .

У результаті лінійного дискримінантного аналізу відібрано 16 найбільш інформативних параметрів. Їх дискримінантна функція  $D$  описувалася формулою:

$$D = 5,712 + 4,491 \times A - 0,375 \times B + 0,310 \times C + 0,249 \times E - 0,172 \times F + 0,122 \times G + 0,095 \times L - 0,092 \times M + 0,087 \times N + 0,062 \times K - 0,051 \times S + 0,038 \times Z + 0,030 \times X - 0,019 \times V - 0,012 \times H - 0,011 \times Y,$$

де  $D$  – узагальнена дискримінантна функція гематологічних та імунологічних параметрів;

$A$  – уміст ЦИК;  
 $B$  – абсолютний моноцитоз;  
 $C$  – значення імунорегуляторного індексу;

$E$  – титри антинуклеарних антитіл;  
 $F$  – уміст імуноглобуліну  $M$ ;  
 $G$  – уміст імуноглобуліну  $G$ ;  
 $L$  – показник умісту лейкоцитів у периферичній крові (в 1 мкл);

$M$  – відносний уміст сегментоядерних лімфоцитів;  
 $N$  – відносний уміст цитотоксичних  $T$ -лімфоцитів;

$K$  – кількість еритроцитів в 1 мкл крові;

$S$  – відносний уміст  $T$ -лімфоцитів-хелперів;

$Z$  – уміст імуноглобуліну  $A$ ;  
 $X$  – відносний уміст природних кілерів;

$V$  – відносний уміст активованих  $T$ -лімфоцитів;

$H$  – уміст гемоглобіну в крові;

$Y$  – відносний уміст лімфоцитів у сироватці крові.

Вирішальними критеріями щодо прогнозу розвитку та перебігу захворювання були такі: при  $CD D > 0$  – у дитини має місце ЮРА, при  $D > 30$  – вірогідний несприятливий перебіг захворювання. Ймовірність правильної класифікації хворих за зазначеними гематологічними і імунологічними параметрами дорівнювала 89,6%. Сила дискримінації за цими показниками становила 85,2%.

Зазначені дані математичної обробки дозволяють прогнозувати перебіг ЮРА та виділити групу дітей для проведення у них більш агресивної терапії.

### Висновки

В останні десятиріччя внаслідок підвищення діагностичних можливостей та досягнення успіхів у фармакотерапії спостерігається певний патоморфоз ЮРА: зменшилася частка дітей із неуточненими системними артритями; знизилася загальна активність захворювання та тяжкість його перебігу; зменшилася частота виявлення вісцеритів, великої кількості уражених суглобів, розвитку важких ускладнень. У той же час унаслідок видозміни дефініції ЮРА на ЮІА спостерігається зростання частки ювенільних олігоартритів у загальній структурі захворювання, катамнез яких потребує подальшого спостереження для уточнення діагнозу. У цілому в цій когорті пацієнтів спостерігається найкращий прогноз перебігу захворювання, у більшості випадків формується стійка клініко-лабораторна ремісія. При цьому протягом десятиліть зберігається структура тригерних чинників та вікових піків дебюту захворювання (у пацієнтів віком 3-5 років та у препубертатний період), які переважно обумовлені особливостями становлення імунної системи в організмі дитини.

Виділено такі критерії несприятливого перебігу захворювання: початок захворювання у пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у ранньому віці; висока лабораторна (суттєве підвищення показників ШОЕ, СРБ, умісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів) та клінічна (велика кількість уражених суглобів у дебюті захворювання та формування остеопорозу та функціональної недостатності в перші 6 міс) активність захворювання; суттєве підвищення імунологічних маркерів активності аутоімунного запального процесу (виявлення антинуклеарних антитіл, активованих  $T$ -лімфоцитів, зростання імунорегуляторного індексу).

Своєчасне врахування цих критеріїв дає змогу виділити групи пацієнтів, яким необхідне не тільки проведення терапії протизапальними та хворобомодифікуючими протиревматичними лікарськими засобами, але й призначення препаратів біологічної дії. Для вибору оптимальної тактики біологічної терапії проведено аналіз імунологічних особливостей ЮРА в залежності від форми перебігу, результати якого будуть представлені в наступному повідомленні.

Список літератури знаходиться в редакції.

**Таблиця 8. Фактори ризику тяжкого перебігу суглобової форми ЮРА**

Фактор	$P_1$	$P_2$	ДК ( $x_{ij}$ )	$I(x_i)$
Ступінь активності захворювання				
I	0,0001	0,381	-35,79	36,25
III	0,6	0,0001	37,78	
Часто підвищений показник ШОЕ	0,8	0,23	5,41	3,09
Часто підвищений показник СРБ	0,999	0,07	11,55	10,74
Ураження хребта в дебюті	0,999	0,231	6,36	4,89
Збільшення кількості уражених суглобів протягом перших 6-8 міс	0,8	0,23	5,41	3,09
Функціональна недостатність у перші 6-8 міс хвороби	0,999	0,461	3,36	1,81
Локальний остеопороз протягом перших 6-8 міс хвороби	0,999	0,461	3,36	1,81

**Таблиця 9. Значення показника  $r$  для окремих гематологічних та імунологічних параметрів**

Гематологічний параметр	Значення $r$ для відповідного параметру
Гемоглобін	0,05
Еритроцити	0,06
Тромбоцити	0,7
Більш тривалий час згортання крові	0,7
ШОЕ	0,36
Кількість лейкоцитів	0,81
Відносний вміст моноцитів	0,5
Абсолютний вміст моноцитів	0,03
Відносний вміст лімфоцитів	0,25
Абсолютний вміст лімфоцитів	0,24
Відносний вміст сегментоядерних лімфоцитів	0,58
Імунологічний параметр	
Відносний вміст цитолітичних $T$ -лімфоцитів	0,00006
Абсолютний вміст цитолітичних $T$ -лімфоцитів	0,002
Абсолютний вміст $T$ -лімфоцитів-хелперів	0,83
Відносний вміст $T$ -лімфоцитів-хелперів	0,49
Абсолютний вміст цитотоксичних $T$ -лімфоцитів	0,05
Відносний вміст цитотоксичних $T$ -лімфоцитів	0,65
Абсолютний вміст $T$ -лімфоцитів	0,51
Відносний вміст $T$ -лімфоцитів	0,49
Відносний вміст активованих HLA-DR+ $T$ -лімфоцитів	0,38
Абсолютний вміст активованих HLA-DR+ $T$ -лімфоцитів	0,06
Відносний вміст активованих CD25+ $T$ -лімфоцитів	0,001
Абсолютний вміст активованих CD25+ $T$ -лімфоцитів	0,48
Відносний вміст активованих CD127low- $T$ -лімфоцитів	0,0004
Абсолютний вміст активованих CD127low- $T$ -лімфоцитів	0,21
Відносний вміст В-лімфоцитів	0,55
Абсолютний вміст В-лімфоцитів	0,51
Відносний вміст активованих CD5+ В-лімфоцитів	0,01
Абсолютний вміст активованих CD5+ В-лімфоцитів	0,12
Відносний вміст природних кілерів	0,71
Абсолютний вміст природних кілерів	0,33
Відносний вміст активованих CD8+ природних кілерів	0,01
Абсолютний вміст активованих CD8+ природних кілерів	0,11
Імунорегуляторний індекс	0,18
Вміст ЦИК	0,000005
Імуноглобулін А	0,03
Імуноглобулін М	0,05
Імуноглобулін G	0,13
Виявлення діагностично-значущих титрів антистрептолізину	0,12
Вміст АНА	0,0000002
Титри АТ до ЦЦП	0,001