

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ
ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА РАННІХ ЕТАПАХ
ЙОГО РОЗВИТКУ
(методичні рекомендації)

Київ - 2016

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

"УЗГОДЖЕНО"

Начальник лікувально-
організаційного
Управління НАМН України

_____ І.Д. Шкробанець
_____ 2016 р.

"УЗГОДЖЕНО "

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ України

_____ А.О. Гаврилюк
_____ 2016 р.

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ
ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА РАННІХ ЕТАПАХ
ЙОГО РОЗВИТКУ
(методичні рекомендації)

Київ - 2016

Установа-розробник: Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України»

Укладачі: д-р мед. наук, професор
д-р мед. наук
канд. мед. наук
лікар

Лебець І.С. (0572) 62-80-03
Шевченко Н.С. (0572)62-80-03
Панько Н.О.
Зайцева Є.М.

Рецензент:

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України
зі спеціальності «Підліткова терапія»
д-р мед. наук, професор Пархоменко Л.К.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	6
Основна частина.....	8
1 Діагностика ювенільного ревматоїдного артриту на ранніх етапах розвитку.....	8
1.1 Порівняльна оцінка симптоматики ювенільного ревматоїдного та реактивного артритів на першому році їх розвитку.....	8
1.2 Критерії діагностики ювенільного ревматоїдного артриту зі строком хвороби до 6 місяців.....	11
2 Прогнозування особливостей перебігу ювенільного ревматоїдного артриту.....	14
2.1 Клініко-параклінічна характеристика ювенільного ревматоїдного артриту на етапах тривалого перебігу хвороби.....	14
2.2 Технологія раннього прогнозування окремих варіантів перебігу захворювання.....	18
Висновки.....	22
Перелік рекомендованої літератури.....	23

Перелік умовних скорочень

анти-ЦЦВ – антитіла до модифікованого цитруллінованного віментіну

анти-ЦЦП – антитіла до циклічного цитруллінованного пептиду

ДК – діагностичний коефіцієнт

ПК – прогностичний коефіцієнт

РА – ревматоїдний артрит

РеА – реактивний артрит

СРП-С – реактивний протеїн

ШВХ – шийний відділ хребта

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів

ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит

ВСТУП

Ювенільні артрити відносяться до групи негнійних запальних захворювань суглобів, які мають схожу клінічну симптоматику, особливо в дебюті та на ранніх етапах розвитку патологічного процесу, але відмінну етіологію, патогенез, а також прогноз і соціальне значення. Серед них за медико-соціальною значущістю головне місце належить ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА), до основних характеристик якого можна віднести хронічний перебіг, прогресування змін у суглобах, інвалідизацію хворих. Найбільш близьким за клінічними проявами до ЮРА у перші місяці розвитку є реактивний артрит (РеА). Це захворювання зустрічається частіше за ЮРА і порівняно з останнім у більшості пацієнтів прогностично більш сприятливе, завершується повним одужанням, хоча при відсутності правильного лікування можлива хронізація запальних змін у суглобах. Із зазначених позицій рання діагностика ЮРА пов'язана, перш за все, з диференційною діагностикою з РеА, що є не тільки важливою, але нерідко і вкрай складною проблемою. На наш час лікар для верифікації ЮРА на ранніх етапах його розвитку стикається з цілим рядом невирішених питань, до яких відноситься відсутність критеріїв ранньої діагностики в дитячому віці. Використання традиційних Східно-Європейських діагностичних критеріїв ЮРА та критеріїв для ранньої діагностики ревматоїдного артриту (РА) не вирішує проблему, бо перші в основному акцентують увагу клініциста на досить віддалених ознаках захворювання, другі – розроблені для дорослих пацієнтів.

Важливим питанням для ЮРА є правильне лікування хворих, яке може попереджувати або уповільнювати темпи прогресування захворювання, розвиток інвалідизації. З цим теж міцно пов'язана рання діагностика хвороби. Відомо, що раннє, в перші 2 місяці від дебюту, призначення базисних засобів поліпшує прогноз хворого. Не менш важливим для сприятливого перебігу та наслідків є правильне лікування на подальших етапах еволюції хвороби. Складність вирішення даного питання в практиці лікаря обумовлена гетерогенністю захворювання, наявністю різних варіантів його перебігу, що в перші роки процесу важко визначити, тому нерідко при

настанні позитивних змін у проявах ЮРА на тлі правильного лікування на початку його розвитку, використання медикаментозних засобів у подальшому на певний час припиняється або зменшуються дози препаратів, що може призвести до швидкої активації хвороби та її прогресування, тому бажано з моменту встановлення діагнозу мати можливість передбачати характер майбутньої еволюції ЮРА, щоб заздалегідь визначити стратегічну лінію терапії.

Представлені методичні рекомендації були створені у процесі виконання науково-дослідної роботи «Вивчити клінічний поліморфізм ювенільного ревматоїдного артриту та розробити критерії ранньої діагностики і прогноз перебігу захворювання» (№ держреєстрації 0114U001020; 2014–2016 роки).

Новизна даних методичних рекомендацій полягає в тому, що в них на підставі результатів проведеного тривалого комплексного клініко-параклінічного дослідження ЮРА, аналізу його проявів у дебюті та на подальших етапах розвитку (більш 10 років) у 180 хворих 2–18 років, представлено вперше розроблений авторами алгоритм ранньої диференційної діагностики ЮРА з РеА та технологію прогнозування перебігу ЮРА починаючи з перших років формування патологічного процесу. Вони сприятимуть зменшенню числа хворих на ЮРА з тяжкими проявами, їх інвалідизацію.

Методичні рекомендації призначені для використання в практичній роботі в умовах поліклінік і стаціонарів лікарів – педіатрів, кардіоревматологів, терапевтів, загальної практики-сімейних лікарів.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

1 ДІАГНОСТИКА ЮРА НА РАННІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ

1.1 Порівняльна оцінка симптоматики ЮРА та РеА на першому році їх розвитку

Як зазначалося, на сьогодні вагомим принципом попередження або сповільнення прогресування ревматоїдного процесу та інвалідизації хворих вважається раннє встановлення правильного діагнозу з призначенням базисних препаратів. На жаль, цей постулат у практичній роботі не завжди реалізується у зв'язку з певними складнощами при визначенні діагнозу. Оцінка строків завершення діагностичного пошуку при ЮРА за даними нашого дослідження показала наступне: на першому місяці хвороби правильний діагноз отримали 8,3 % хворих, до 3-х місяців – 22,2 %, до 6 місяців – 31,9 %, до 1 року – 59,7 % осіб. Вперше діагноз ЮРА із тривалістю процесу 2 роки було встановлено в 16,6 % пацієнтів, 3 роки – в 12,5 % осіб. У решти хворих (11,1 %) ЮРА був визначений на четвертому і п'ятому роках захворювання. Серед помилкових діагнозів на першому місці за частотою був реактивний артрит (43,1 %).

Разом з тим дані наших спостережень показали, що клінічна симптоматика при ЮРА та РеА в дебюті та протягом першого року еволюції патологічного процесу має суттєві відмінності, і такі прояви, як незадовільне самопочуття, підвищена втомлюваність, загальна та м'язова слабкість, переважно, визначаються при ЮРА, а їх частота і вираженість відповідають активності патологічного процесу.

За ступенем активності пацієнти з ЮРА розподіляються наступним чином: 66 % хворих мають мінімальний ступінь, 25 % – помірний (другий) ступінь, 9 % – третій ступінь. Відмічено, що при РеА третій ступінь, як правило, не зустрічається, а другий реєструється рідко. Слід акцентувати увагу на такій важливій діагностичній ознаці для ЮРА, як ранкова скутість. Вона визначається у 78 % хворих, починаючи з дебюту хвороби, у третини пацієнтів зберігається до півдня, у 20 % осіб – 1–2 години, у решти – біля 20 хвилин. Слід підкреслити певну торпідність щодо зворотних проявів ранкової скутості при ЮРА на тлі лікування, хоча й зменшується її тривалість.

Порівняно з ЮРА при РеА ранкова скутість буває переважно короткочасною і зустрічається рідко.

Характерним проявом при обох захворюваннях є біль у суглобах із переважною тенденцією в ранкові часи. Разом з тим, при ЮРА артралгії зберігаються у значного числа пацієнтів більш тривало, іноді протягом доби. За даними візуально аналогової шкали (ВАШ) Хаскінсона, у хворих на ЮРА виявляються також і більш високі показники інтенсивності болю порівняно з пацієнтами з РеА. Встановлено, що інтенсивність больових відчуттів у хворих на ЮРА зростає пропорційно кількості уражених суглобів.

При ЮРА число уражених суглобів до 3 місяців процесу у вигляді моноартриту складає 23 %, олігоартриту – 61 %, поліартриту 16 %. У цей термін і в подальшому при РеА переважають пацієнти з моно і олігоартритом.

Що стосується частоти ураження окремих груп суглобів на початкових етапах розвитку запального процесу нами встановлено, що при обох нозологічних формах найбільш часто залучаються у процес колінні та гомілковостопні суглоби. У зазначений термін тривалості ЮРА за частотою ураження окремих груп суглобів (у порядку зменшення показника) визначається така їх послідовність: колінні (63 %), дрібні суглоби кистей (29 %), гомілковостопні (26 %), променевоzap'ясткові (17 %), дрібні суглоби стоп (14 %), шийний відділ хребта (5 %), нижньощелепні (3 %), плечові (1,7 %), ліктьові (1,5 %).

Оцінюючи дебют ЮРА, можна вважати, що особливо характерним для нього є ураження променевоzap'ясткових та дрібних суглобів кистей, які нерідко одночасно виявляються при артритах колінних або гомілковостопних суглобів. Для початкового періоду ЮРА притаманне включення в запальний процес структур шийного відділу хребта та нижньощелепних суглобів, які при РеА практично ніколи не страждають на різних етапах розвитку. У хворих на ЮРА з 6-місячною тривалістю хвороби спостерігається збільшення частоти артритів у відмічених вище суглобах. Наприкінці цього періоду з'являються артрити в кульшових суглобах. У подальшому продовжується накопичення числа уражених суглобів із чітким переважанням поліартритів. Важливо відмітити, що нерідко новий, залучений до запалення

суглоб, не завжди має яскраву клінічну симптоматику. При оцінці місцевих проявів запалення в суглобах загалом, виявлено, що їх вираженість за даними індексу Річі, є більш значною та триваліше зберігається у хворих на ЮРА порівняно з РеА.

Особливої уваги заслуговують такі ознаки, як симетричність і парність уражень суглобів. Саме парне залучення до процесу колінних, гомілковостопних, променевоzap'ясткових і симетричне дрібних суглобів кистей та стоп характерне для ЮРА на відміну від РеА.

Серед змін у ділянці суглоба важливою ознакою є наявність бурситів, які з більшою частотою притаманні ЮРА у різні строки протягом першого року процесу, особливо в зоні променевоzap'ясткових суглобів.

Відомо формування змін у м'язах у разі розвитку запалення в суглобах. За даними нашого спостереження, регіональні гіпоміотрофії розвиваються як при ЮРА, так і при РеА, але у дітей з ЮРА вони виявляються значно частіше. На їх формування впливає не тільки вираженість запальних процесів у суглобах, а й їх тривалість, яка при ЮРА, як правило, буває більшою.

Ключовим показником для ЮРА стосовно формування інвалідизації хворого є порушення функціональної спроможності суглобів. У більшості пацієнтів вони розвиваються з дебюту процесу і на початкових етапах пов'язані з больовим синдромом, запальним набряком білясуглобових тканин. У подальшому на тлі лікування, за нашими даними, частота таких хворих зменшувалася до 33,4 % при тривалості ЮРА 3 місяці, до 21,5 % – у пацієнтів із 6 місячною тривалістю та 17,5 % – при анамнезі ЮРА 12 місяців. Така тенденція, очевидно, обумовлена достатньо адекватним лікуванням як медикаментозним, так і немедикаментозним із включенням фізичної розробки функцій суглобів.

Важливим доповненням для діагностики ЮРА та диференційної діагностики його з РеА виступають дані УЗД суглобів, хоча основні сонографічні характеристики синовіту при обох захворюваннях схожі. Встановлено, що у всіх хворих із клінічними ознаками артриту запалення в структурах суглоба підтверджується при УЗД, при цьому при РеА клінічно яскравий набряк білясуглобових тканин нерідко супроводжується мало

вираженими ознаками синовіту при УЗД. У хворих на ЮРА з більшою частотою ступінь зовнішніх клінічних ексудативних змін і проявів синовіту при УЗД співпадає.

Рентгенологічні зміни в суглобах поряд із клінічними розглядаються як провідні діагностичні ознаки для ЮРА. До найбільш частих серед них на першому році захворювання можна віднести: вогнищевий або дифузний остеопороз епіфізів кісток (23,7 %), остеопороз у сполученні з кистовидними просвітленнями (10,5 %), звуження суглобових щілин (7,9 %). Слід зазначити, що в групі порівняння в 76,6 % пацієнтів патологічних змін на рентгенограмах не встановлено, і це суттєво відрізняло ЮРА від РеА. Прогресування рентгенологічних змін при ЮРА відбувалося доволі швидко. Якщо в перші місяці хвороби тільки 25,1 % мали першу стадію за Штейнброкером, то вже у хворих із 6 місячним анамнезом цей показник збільшився до 33,4 %, а друга стадія діагностувалася в 25,4 %.

Аналіз показників, що відображають активність запального процесу, свідчить про більш достовірне їх збільшення за частотою та вираженістю при ЮРА, перш за все, з поліартикулярним варіантом захворювання. Порівняно з РеА у більшості дітей з ЮРА з перших місяців хвороби значно підвищуються значення ШОЕ. Більшу специфічність для ЮРА мають антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП). Діагностична значущість даного показника підвищується у хворих серопозитивних за ревматоїдним фактором, хоча останній на ранніх етапах розвитку ЮРА визначається рідко (8,3 %).

1.2 Критерії діагностики ювенільного ревматоїдного артрити зі строком хвороби до 6 місяців

Дані наших досліджень дозволили розробити за допомогою послідовної процедури Вальда-Генкіна диференційно-діагностичний алгоритм ЮРА та РеА із виділенням у цьому відношенні найбільш інформативних ознак, апробація якого показала високу можливість визначення конкретного захворювання (94,6 %). При використанні даного алгоритму (таблиця 1) у конкретного хворого в практичній діяльності лікаря

слід враховувати наявність або відсутність вказаних ознак за приведеною таблицею, рівень діагностичного коефіцієнта (ДК) та показника інформативності. Останній розташовано у таблиці у порядку зменшення його величини, що дозволяє в певній мірі оцінити значущість ознаки. ДК, представлені зі знаком (+), відносяться до ЮРА, зі знаком (-) до РеА. Необхідно послідовне складання значень ДК окремо для ознак з (+) і (-) до появи суми величин ± 30 . Якщо це значення має позитивну позначку (+), то у даного хворого з більшою вірогідністю діагностується ЮРА, негативну (-) – РеА. У разі, якщо не досягнуте жодне з порогових значень, рішення невизначене, тобто недостатньо інформації для прийняття вірного рішення. При складанні показників ДК відсутність даних за будь-якими ознаками при неможливості їх отримання на кінцевий результат не впливає.

Таблиця 1. Диференційно-діагностичний алгоритм ЮРА +/- та РеА -/- для пацієнтів зі строком хвороби до 6 місяців

Клініко-параклінічні ознаки захворювань	Наявність ознаки	Діагностичний коефіцієнт (абс.)	Інформативність (абс.)
1	2	3	4
Ураження ШВХ	Є	+27,60	3,60
	Немає	-1,25	
Ураження кульшових суглобів	Є	-22,40	2,54
	Немає	+1,06	
Поліартрит	Є	+5,56	2,03
	Немає	-3,43	
Залучення нижньо-щелепних суглобів	Є	+24,59	1,57
	Немає	-0,58	
Позитивність за антитілами до ЦЦП+МЦВ	Є	+24,59	1,57
	Немає	-0,58	
Залучення у перші 3 місяці від початку хвороби >3 суглобів	Є	+5,74	1,59
	Немає	-2,39	

1	2	3	4
Ранкова скутість	Є	+2,25	1,43
	Немає	-5,83	
Ураження гомілковостопних суглобів	Є	+3,75	1,23
	Немає	-2,95	
Ураження променево-зап'ясткових суглобів	Є	+6,35	1,15
	Немає	-1,65	
Ураження дрібних суглобів кистей	Є	+6,35	1,15
	Немає	-1,65	
Бурсити	Є	+4,59	0,74
	Немає	-1,43	
Моноартрит	Є	-4,44	0,64
	Немає	+1,28	
Ураження дрібних суглобів стоп	Є	+4,59	0,44
	Немає	-0,85	
Однчасне ураження колінних та променево-зап'ясткових суглобів	Є	+4,59	0,44
	Немає	-0,85	
Однчасне ураження гомілковостопних та променево-зап'ясткових суглобів	Є	+4,59	0,44
	Немає	-0,85	
Олігоартрит	Є	-2,40	0,34
	Немає	+1,23	

2 ПРОГНОЗУВАННЯ ХАРАКТЕРУ ЕВОЛЮЦІЇ ЮРА

2.1 Клініко-параклінічна характеристика ЮРА на етапах тривалого перебігу хвороби

Оцінка симптоматики захворювання на етапі завершення другого року хвороби, за даними нашого спостереження, коли у більшості пацієнтів діагноз був правильно встановлений і вони отримували відповідне лікування, характеризується з одного боку – покращанням самопочуття, зменшенням тривалості ранкової скутості, стиханням проявів суглобового синдрому (зменшенням припухлості суглобів, болючості при їх пальпації та рухах), з другого – свідчить про подальше прогресування процесу і поступове залучення у процес нових суглобів, перш за все це стосується гомілковостопних (75,0 %), променевозап'ясткових (56,2 %), дрібних суглобів кистей (37,5 %), стоп (25,0 %), шийного відділу хребта (12,5 %). Число активних суглобів коливається від одного до семи (у середньому – 3,81). При цьому, моноартрити практично відсутні, олігоартрити складають 37,5 %, а поліартрити – 62,5 %. Загальна активність патологічного процесу у третини хворих відповідає першому ступеню, у такого ж числа пацієнтів – другому, у решти осіб (25,00 %) – третьому ступеню. Ранкова скутість тільки у 1/5 осіб переважає 2 години, а у більшості хворих коливається в межах 30 хвилин – 1 година. Інтенсивність болю за аналоговою шкалою ВАШ на цьому етапі хвороби значно зменшується порівняно з першим роком процесу, що, очевидно, можна пояснити стиханням активності ЮРА на тлі регулярного прийому хворими протизапальних препаратів. Що стосується функціональної спроможності, то в 1/4 осіб вона повністю збережена, у 62,5 % осіб – мінімально обмежена за рахунок больового синдрому, запального набряку тканин, у 12,5 % хворих – більш виражена, але суттєво не впливає на якість життя. На даний термін тривалості хвороби рентгенологічні зміни в суглобах поступово накопичуються і у більшості хворих виявляється поряд із вогнищевим остеопорозом епіфізів кісток (56,2 %), остеопороз у сполученні з кистовидними просвітленнями (18,7 %), звуження суглобових щілин (12,5 %). Разом з тим, у деяких пацієнтів рентгенологічні зміни не визначаються.

При тривалості ЮРА три роки активність патологічного процесу в більшості хворих (82,14 %) зберігається на рівні мінімальних значень і переважно за рахунок клінічних ознак. Разом з тим, в 14,2 % пацієнтів, за даними клінічних проявів і лабораторних показників, реєструється другий ступінь активності хвороби. Загалом число активних суглобів знижується. На тлі лікування збільшується кількість дітей з олігоартритом (46,4 %) і поліартритами (53,5 %). Порівняно з попереднім роком достовірно зменшується частота ураження колінних суглобів (42,8 %), гомілковостопних (42,8 %), променевозап'ясткових (42,8 %), ліктьових (3,5 %), дрібних суглобів кистей (25,0 %) та стоп (14,2 %). Не змінюється число хворих з артритом у тазостегнових суглобах та ураженням шийного відділу хребта. Відбувається і позитивна динаміка стосовно ранкової скутості – тільки у 10,7 % осіб вона перевищує 2 години, у 61,72 % зберігається біля 20-30 хвилин, у деяких хворих до години, в 1/3 дітей – відсутня. Разом з тим, незважаючи на стихання клінічних проявів хвороби, відбувається прогресування рентгенологічних змін у суглобах: перша стадія за Штейнброкером встановлена у 17,85 %, друга у 50,63 %, третя у 7,14 % осіб. В той же час у решти хворих вони не з'являються. Частота хворих з порушенням функціональної спроможності суглобів теж збільшується (89,2 %). Серед них у 56,0 % осіб встановлена перша стадія, у 40,0 % – друга, у 4,0 % – третя.

У хворих із чотирьохрічним катамнезом ЮРА на тлі активного традиційного лікування активність патологічного процесу зберігається у 89,2 % хворих, але у більшості осіб (72,0 %) вона відповідає рівню першої стадії, переважно у вигляді клінічно мінімально вираженого артрити, наявністю короткочасної ранкової скутості. Тільки 10,7 % дітей мають другу ступінь активності, 7,1 % осіб – третю. Суттєво переважають олігоартриткулярні ураження над поліарттикулярними. Зменшується частота уражень колінних та гомілковостопних суглобів у порівнянні з другим та третім роком захворювання ($p < 0,05-0,01$). Зберігається чітка тенденція до збільшення числа уражень у променевозап'ясткових та ліктьових суглобах та не зменшується кількість хворих із артритом в дрібних суглобах кистей (29,6 %). При цьому, число осіб з функціональними порушеннями в суглобах

прогресує, про що свідчить збільшення кількості хворих з другою стадією (50,0 %). Звертає на себе увагу явне зростання числа хворих із проліферативними проявами в суглобах. Серед рентгенологічних змін (92,8 %) зростає частка другої та третьої стадій (60,15 %).

На завершення п'ятого року патологічного процесу переважають хворі з мінімальною активністю процесу. Другий ступінь активності визначається тільки у 13,8 % хворих. Число активних суглобів складає 2,45. Зростає число поліартритів (63,8 %), олігоартрити складають 36,1 %. За частотою ураження окремих груп суглобів перші позиції займають колінні (44,8 %), тазостегнові (33,3 %), променевоzap'ясткові (30,5 %), гомілковостопні (25,0 %) суглоби та дрібні суглоби кистей (22,2 %). Менш часто виявляються зміни в суглобах ліктьових (19,4 %), стоп (13,8 %), шийному відділі хребта (11,1 %), плечових (5,5 %). Як свідчать дані, на п'ятому році еволюції ЮРА порівняно з попередніми двома вдвічі збільшується залучення у процес тазостегнових суглобів. Клінічні прояви захворювання у більшості хворих при відсутності загострень ЮРА включають непостійний біль у суглобах, ранкову скутість до 30 хвилин, обмеження рухів у суглобах з проліферативними змінами. Клінічна симптоматика при загостреннях процесу характеризується появою незадовільного самопочуття, підвищеної втомлюваності, загальної та м'язової слабкості, збільшенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ, ранкової скутості до 2 годин, локальних змін у суглобах (набряку периартикулярних тканин, болю при пальпації та рухах, обмежень останніх). Частота рентгенологічних змін у суглобах за стадіями має наступний вигляд: перша стадія – 36,1 %, друга – 50,0 %, третя – 13,8 %.

На усіх етапах спостереження важливим доповненням для характеристики суглобового синдрому є дані УЗД. У хворих на ЮРА ступінь зовнішніх клінічних ексудативних змін і проявів синовіту при УЗД, як правило, співпадають. У окремих пацієнтів ультразвукове дослідження виявляє більш поширене залучення суглобів у патологічний процес.

Оцінюючи деякі параклінічні показники, що відображають активність запалення (ШОЄ, СРБ), слід зазначити, що їх збільшення корелює з яскравістю клінічних проявів, і більш виражене при поліартртикулярних

ураженнях. Стосовно ревматоїдного фактора – він виявлявся у 11,1 % хворих на різних етапах п'ятирічної еволюції ЮРА. При цьому, серед серопозитивних хворих на завершення спостереження в рамках даного строку хвороби визначено, що рентгенологічні зміни в суглобах у даного контингенту пацієнтів відповідають першій стадії у 45,4 % осіб, другій – у 27,3 %, третій – у 18,2 %, а у 9,1 % пацієнтів вони відсутні. Що стосується функціональної спроможності суглобів: у 18,2 % хворих з наявністю ревматоїдного фактору порушення були відсутні, у 36,4 % осіб відповідали першій стадії, у 45,5 % – другій. Зазначене не дає підстав для ствердження щодо більш агресивного перебігу захворювання на перших етапах розвитку в серопозитивних хворих.

Загалом, при п'ятирічній тривалості ЮРА у 52,7 % хворих продовжується прогресування захворювання (залучаються в процес нові суглоби, накопичуються рентгенологічні зміни, збільшується функціональна недостатність суглобів), у 2,78 % осіб реєструється рецидивування процесу без прогресування проявів хвороби. Більш позитивним слід вважати стабілізацію захворювання, яка відбувалася на рівні мінімальної активності. Ремісія ЮРА строком 1–1,5 роки на тлі лікування визначалася тільки у 5,56 % пацієнтів.

Наступна п'ятирічна за тривалістю (5–10 років) еволюція ЮРА характеризується подальшим прогресуванням хвороби, що чітко визначається у 45,2 % осіб, у 49,0 % дітей відбувається стабілізація процесу, переважно на рівні мінімальної активності. Тільки у трьох хворих спостерігається ремісія ЮРА до двох років, у 2 % осіб встановлено рецидивування без прогресування ознак хвороби. Що стосується загальної активності, у більшості вона відповідає першому ступеню (81,1 %), в окремих хворих – другому (13,2 %). Середня кількість активних суглобів при даній тривалості патологічного процесу складає 3,05. Звертає на себе увагу, що у $\frac{1}{4}$ осіб має місце достатньо тривала ранкова скутість (біля однієї години). Порівняно з п'ятим роком хвороби збільшується кількість хворих із запальними змінами в колінних (66,0 %), гомілковостопних (39,6 %) суглобах, вдвічі – в променевоzap'ясткових, дрібних суглобах кистей і стоп. На завершення 10

років еволюції ЮРА третя рентгенологічна стадія визначається у 30,2 % осіб (проти 18,2 % на попередньому етапі), порушення функціональної спроможності другого ступеня – у 50,9 % (проти 13,9 %), що переконливо підкреслює факт прогресування процесу.

Серед хворих, у яких тривалість ЮРА складає біля 15 років переважають поліартрити (87,5 %) і мінімальна активність процесу (81,32 %). Перші позиції за частотою займали ураження колінних (93,7 %), променевоzap'ясткових суглобів (62,5 %). Продовжує збільшуватися число залучень у запальний процес дрібних суглобів кистей (56,2 %), стоп (43,7 %) і шийного відділу хребта (18,7 %). У 1/3 хворих виявляються активні запальні зміни в кульшових суглобах. Загальна оцінка еволюції ЮРА на завершення тривалого спостереження хворих виявляє продовження прогресування захворювання у 87,5 % дітей і тільки у 12,5 % спостерігається стабілізація процесу.

2.2 Технології раннього прогнозування окремих варіантів перебігу захворювання

Незважаючи на застосування у хворих на ЮРА передових технологій щодо лікування, розроблених міжнародних і вітчизняних протоколів з питань призначення нестероїдних протизапальних, базисних, біологічних препаратів, віддалені наслідки терапії нерідко залишаються незадовільними. Негативні наслідки на тлі сучасного лікування в дітей можуть бути пов'язані не тільки із запізненням його призначення завдяки затримці встановлення правильного діагнозу, а й іншими факторами: існуванням окремих форм і варіантів хвороби, віком її дебюту, особливостями клінічної симптоматики і змінами в імунологічному гомеостазі, рівнем стабільності геному хворої дитини. Зазначене необхідно враховувати при оцінці значущості таких ознак щоб перебачити прогноз перебігу захворювання з метою своєчасної та правильної корекції терапії.

Існують різні моделі встановлення віддаленого прогнозу ЮРА, але вони складні або коштовні для використання і не завжди інформативні.

Дослідження, які були проведені авторами даного документа, дозволили розробити та запропонувати для впровадження наступні варіанти прогнозування віддалених наслідків ЮРА.

Перший варіант передбачає на етапі першого-другого року від початку захворювання із урахуванням конкретних його проявів і послідовної процедури Вальда-Генкіна вирахувати можливість раннього розвитку стійкої неспроможності суглобів. Для пацієнтів, які отримують стандартну протизапальну та базисну (метатрексат) терапію, шляхом визначення певних клінічних та параклінічних показників, наведених у наступній таблиці (таблиця 2), можна індивідуально, у кожного хворого, чітко встановити ймовірність таких порушень. Зазначена процедура передбачає послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Допустима помилка в прогнозі несприятливої еволюції захворювання складає 0,5 %. Значення ознак, що в більшій мірі притаманні несприятливому перебігу ЮРА, позначаються знаком «+». При сумі прогностичних коефіцієнтів +13 та більше визначають несприятливий перебіг ЮРА, що є підставою для додаткового обстеження і корекції терапії.

Таблиця 2. Прогностичний алгоритм раннього розвитку стійкої неспроможності суглобів

Клініко-параклінічні ознаки захворювання	Наявність ознаки	Прогностичний коефіцієнт (абс.)	Інформативність (абс.)
Стійке підвищення СРБ	Є	+7,48	4,53
	Немає	-6,32	
Тривале підвищення ШОЕ	Є	+6,23	2,18
	Немає	-3,31	
Ураження дрібних суглобів кистей	Є	+4,47	1,43
	Немає	-2,93	
Тривала ранкова скутість	Є	+2,22	1,16
	Немає	-4,47	
Підвищення колагенази	Є	+3,80	1,14
	Немає	-2,73	
Залучення шийного відділу хребта	Є	-0,63	0,39
	Немає	+4,47	

Другий варіант передбачає віддалений (10 і більш років) прогноз ЮРА за перебігом із визначенням ступеня ризику різних варіантів еволюції захворювання на підставі використання регресійної моделі, яка нами отримана із урахуванням клініко-параклінічних ознак захворювання, що мають місце у хворого на першому році захворювання, тривалому катамнезі при рутинному клініко-лабораторному обстеженні та методу множинного покрокового регресійного аналізу.

Із урахуванням наших багаторічних спостережень за хворими на ЮРА нами було відокремлено 4 варіанти можливого перебігу хвороби з її тривалістю до 10 років:

1) ремісія (відсутність клінічних проявів ЮРА та відхилень з боку лабораторних показників 2 і більше років);

2) стабілізація патологічного процесу (відсутність прогресування, мінімальні прояви клінічної активності та мало виражені відхилення щодо лабораторних показників);

3) періодичні загострення суглобового синдрому з мінімальними або помірними відхиленнями з боку лабораторних показників без прогресування змін у суглобах;

4) прогресування хвороби (збільшення кількості уражених суглобів, рентгенологічної стадії, ступеня функціональних порушень у суглобах).

Прогноз перебігу був зазначений у балах. Математичним методом нами розрахована кількість балів для кожного варіанта перебігу: для першого – до двох балів, для другого 2–3 бали; для третього – 3–4 бали; для четвертого – понад 4 бали. Для обчислення прогнозу довготривалого перебігу ЮРА (10–15 років) слід використовувати наступну формулу:

Кількість балів = $5,95 + 0,02 \times X1 - 0,08 \times X2 - 0,01 \times X3 + 0,48 \times X4 - 0,03 \times X5 + 0,01 \times X6 - 2,0 \times X7 + 0,01 \times X8 - 0,23 \times X9$. Показники, які включені у формулу наступні (визначаються на першому році від дебюту):

X1 – вік початку захворювання в місяцях;

X2 – кількість уражених суглобів;

X3 – тривалість ранкової скутості у хвилинах;

X4 – рентгенологічна стадія;

X5 – максимальне значення ШЗЕ у мм/хв.;

X6 – СРП у г/л;

X7 – наявність ревматоїдного фактору (немає – 1, є – 2);

X8 – строк призначення метотрексату від появи перших ознак захворювання у місяцях;

X9 – ефективність лікування метотрексатом (є – 1, немає – 2)

Інформативність моделі складає 86,2 %, чутливість – 76,8 %, специфічність – 75,0 %.

Запропонований метод дозволяє здійснювати віддалений прогноз перебігу ЮРА на початкових стадіях хвороби з відокремленням сприятливих та несприятливих варіантів для своєчасного вибору відповідних схем базисної терапії та внесення корективів до них.

ВИСНОВКИ

1. Для встановлення правильного діагнозу ЮРА на початкових етапах його розвитку необхідно обов'язково проводити диференційну діагностику між ним і РеА. Останній має не тільки певну схожість з ЮРА, але й відмінності у клінічних проявах. Для підвищення якості діагностичного процесу рекомендується застосовувати розроблений авторами алгоритм (таблиця 1), який характеризується високою інформативністю, специфічністю та чутливістю.

2. Визначенню правильної стратегії та тактики лікування хворих на ЮРА сприятиме використання практичними лікарями розробленої моделі щодо прогнозу перебігу захворювання. Модель дає можливість вже на початкових стадіях хвороби обчислити характер його довготривалого перебігу та планувати адекватну терапію або своєчасно вносити в нею корективи.

3. Починаючи з перших років формування ЮРА, для прогнозування у подальшому швидкого розвитку стійкої функціональної неспроможності суглобів слід особливу увагу приділяти наступним показникам: стійкому підвищенню СРБ, тривалому підвищенню ШОЕ, наявності уражень дрібних суглобів кистей та шийного відділу хребта, тривалому збереженню ранкової скутості, підвищенню колагенази. Урахування зазначених ознак та використання прогностичного алгоритму (таблиця 2) дозволить у конкретного хворого передбачати високу ймовірність раннього розвитку функціональних суглобових порушень і в складі лікувальних заходів обов'язково призначати методи фізичної розробки суглобів та фізіотерапевтичні методи (із урахуванням загальної активності процесу) із регулярним контролюванням їх виконання.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Характеристика дебюту та еволюції симптоматики ювенільного ревматоїдного артриту [Текст] / І.С. Лебець [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2015. – № 2 (61). – С. 88–91.
2. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика [Текст] / Ю.А. Олюнин // Сов. ревматол. – 2014. – № 2. – С. 4–9.
3. Черненко Ю.В. Современные методы ранней диагностики ювенильных артритов [Текст] / Ю.В. Черненко // Саратовский науч.-мед. журн. – 2013. – Т.9, №2. – С. 308–311.
4. Шостак Н.А. Поздний ревматоидный артрит – особенности ведения больных [Текст] / Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Сов. ревматол. – 2013. – №2. – С. 66–70.
5. Коваленко В.М. Особливості діагностики ревматоїдного артриту в дебюті захворювання [Текст] / В.М. Коваленко, Д.Г. Рекалов // Вісн. пробл. біології і медицини. – 2012. – Вип.2, Т. 2(93). – С.84–91.
6. Клініко-лабораторна характеристика ювенільного ревматоїдного артриту [Текст] / В.М. Дудник [та ін.] // Сов. педиатрия. – 2012. – №1 (41). – С. 19–24.
7. Бойко Я.Є. Оліго- та поліартикулярний варіанти ювенільного ідіопатичного артриту: дослідження патогенезу [Текст] / Я.Є. Бойко, В.П. Чернишов // Укр. ревматол. журн. – 2012. – № 4 (50). – С.48–50.
8. Алексеева Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита [Текст] / Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова // Вопр. сов. педиатрии. – 2010. – Т. 9, №6. – С. 78–104.