

УДК: 616.72-002:616-053.2/5

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РЕАКТИВНИХ АРТРИТІВ У ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

*Палій І.К., Постовітенко К.П., Філенко Л.В., Дідик Н.В., Лисунець О.В.*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018,  
м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**Ключові слова:** гуморальна регуляція, реактивний артрит, серологічна діагностика

### Резюме

В сучасній ревматології існує багато проблем, що потребують глибокого вивчення. У статті наведено дані про роль етіологічних чинників у дебюті реактивного артриту та подальші клінічні особливості перебігу захворювання у хворих на реактивний артрит (РеА). Було встановлено, що клінічна картина захворювання у хворих на РеА суттєво залежить від виду збудника інфекційного процесу організму, а саме: інфекції носоглоткового апарату, інфекції шкірних покривів, інфекції кишково-шлункового тракту чи інфекції уrogenітального апарату. Було доведено, що залежно від типу інфекційного агента змінюється як активність перебігу запального процесу так і зони враження самих суглобів. Отримані результати свідчили про наявність кореляційного зв'язку між захворюваннями матері і плода та можливістю захворювання сполучної тканини у дитячому та юнацькому віці. Проведені дослідження нададуть можливість підвищити ефективність лікування серцевих захворювань в системі практичної охорони здоров'я.

## FEATURES OF DIAGNOSIS AND CLINICAL COURSE OF REACTIVE ARTHRITIS IN PATIENTS CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

*Paliy I.K., Postovitenko K.P., Filenko L.V., Didyc N.V., Lisunets O.V.*

**Key words:** humoral regulation, reactive arthritis, serological diagnosis

### Summary

In modern rheumatology there are many problems that require thorough investigation. The article shows the role of etiologic factors in reactive arthritis debut and subsequent clinical disease progression in patients with reactive arthritis (REA). It was found that clinical disease in patients with REA strongly depends on the type of pathogen infection process of the body, such as: nasopharyngeal infection, skin infections, infections of the gastrointestinal tract or urogenital apparatus. It was proved that depending on the type of infectious agent of change as activity of inflammation and the affected area of the joints. The results are indicative of correlation between maternal and fetal opportunity

and connective tissue disease in childhood and adolescence. The research will provide the opportunity to increase the efficiency of the treatment of heart diseases in the system of practical health protection.

## **ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА**

*Палий И.К., Постовитенко К.П., Филенко Л.В., Дидык Н.В., Лисунец О.В.*

**Ключевые слова:** гуморальная регуляция, реактивный артрит, серологическая диагностика

### **Резюме**

На сегодняшний день, существует много проблем в современной ревматологии, требующих глубокого изучения. Статья посвящена вопросам диагностики и лечения больных с реактивными артритами. В статье приведены данные относительно роли этиологических предикторов развития реактивного артрита. Нами установлено, что клиническая картина дебюта заболевания зависит от разновидности инфекции, а именно: инфекционного процесса носоглотки, желудочно-кишечного, урогенитального трактов или инфекции кожных покровов. Также подтверждено, что активность воспалительного процесса зависит от типа возбудителя. Полученные результаты свидетельствовали о наличии корреляционной связи между заболеваниями матери и плода и возможностью заболевания соединительной ткани в детском и юношеском возрасте.

### **Вступ**

Реактивні артрити (ReA) – це група запальних захворювань суглобів, при яких чітко чи з високою ймовірністю прослідковується зв'язок суглобового ураження з певним інфекційним чинником. Зв'язок з інфекцією може бути епідеміологічним, генетичним, клінічним, що дає змогу поділяти артрити саме на інфекційні, постінфекційні та власне реактивні. Інфекційні артрити – це швидко прогресуючі запально-деструктивні хвороби суглобів, пов'язані з проникненням до них мікробів. Синонімами інфекційних артритів є інфект-артрити та септичні артрити. В залежності від етіологічних факторів інфекційні артрити поділяються на бактеріальні (специфічні та неспецифічні), вірусні та грибкові. Подібними є механізми розвитку гострих артритів у разі паразитарних захворювань (інвазія паразитів до суглоба та алергічні артрити [6, 7, 8].

ReA займають одне з перших місць серед запальних захворювань суглобів, а поширеність їх за останні роки збільшилась і складає 75,1 випадків на 100000 дитячого населення [2]. Вище згадана патологія належить до XIII класу (хвороби кістково-м'язевої системи і сполучної

тканини – згідно МКХ-Х) і входить до групи інфекційних артропатій, етіологічним чинником яких є різні мікробіологічні агенти. На сьогоднішній день, етіологічними факторами РеА є різні бактеріальні та вірусні чинники. Найбільш часто визначається зв'язок захворювання з збудниками кишкової, носоглоткової та уrogenітальної інфекції. Рідко зустрічаються РеА, зумовлені збудниками інших інфекцій. Не можна сказати, що діагностика РеА не являє собою певні труднощі перед лікарями практичної охорони здоров'я, хоча і велику частку для правильного постановки клінічного діагнозу РеА відіграє вірно зібраний анамнез та досконале об'єктивне обстеження хворого. Біохімічне ж дослідження крові та бактеріологічне дослідження синовіальної рідини слугує в основному для визначення важкості запального процесу, виду етіологічного агента та можливості адекватного підбору антибактеріальної та протівірусної терапії. Безперечною умовою постановки діагнозу РеА є абсолютне виключення у хворого ознак будь-якого іншого ревматологічного захворювання [4].

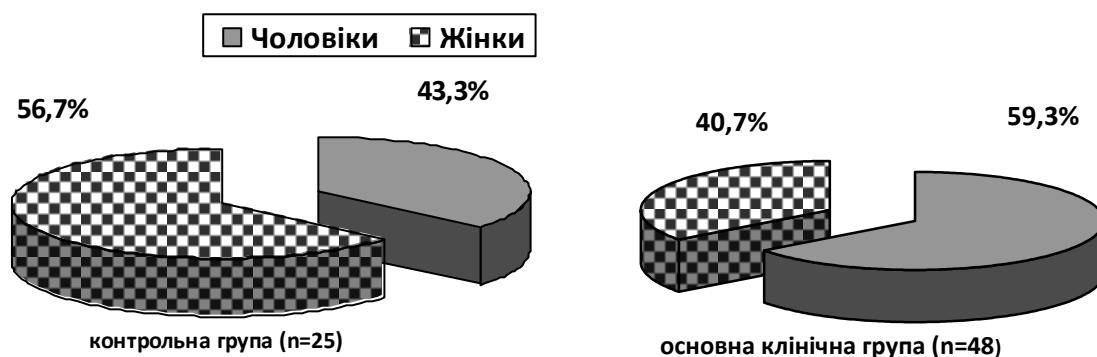
Мета роботи – оцінка впливу етіологічного виду збудника інфекції на тип клінічної картини РеА та зміни гострофазових лабораторних показників запалення.

### Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети нашого дослідження було проведено клініко-лабораторне обстеження 48 хворих із РеА віком від 14 до 30 років (середній вік  $21 \pm 1,2$  роки) та 25 осіб контрольної групи без будь-яких захворювань сполучної тканини та опорно-рухового апарату віком від 15 до 25 років (в середньому  $20 \pm 0,6$  років). Гендерний розподіл представників контрольної та основної клінічної групи наведений на рисунку 1.

*Рисунок 1*

### Гендерний розподіл пацієнтів в контрольній і клінічній групі



Примітка. Достовірність різниці відсотків між чоловіками і жінками в групах розрахована за критерієм  $\chi^2$ .

Так, серед хворих із РеА реєструвалось 31 осіб чоловічої та 17 осіб жіночої статі. В свою чергу, серед осіб контрольної групи переважали пацієнти жіночої статі: 16 осіб жіночої та 9 пацієнтів чоловічої статі. Слід зауважити, що перевага пацієнтів чоловічої статі серед представників основної клінічної групи носить цілком логічний характер і корелюється з літературними даними про те, що РеА реєструється більше саме серед осіб чоловічої статі. Перевага ж осіб жіночої статі серед представників контрольної групи носить цілком випадковий характер і пов'язаний із специфікою відбору пацієнтів у групи дослідження (пацієнти відбирались по мірі поступлення в поліклінічне відділення МКЛ Центр матері і дитини м. Вінниця).

Всім пацієнтам, які примали участь у дослідженні у сироватці крові визначали рівні С-реактивного протеїну (СРП) та фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірми "Diagnostic Automation Inc." (США) та "Chemicon International" (Temecula, США). Крім того, оцінка соматичного статусу проводилась з використанням лабораторних (гемограма, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), серомукоїди, циркулюючі імунокомплекси (ЦІК), титр АСЛ-О, протеїнограма, гострофазові показники запалення, імуноглобуліни класів А, М, G, E) визначали загальноприйнятими методами. Також нами використовувались наступні інструментальні методи дослідження: ЕКГ, Ехо-КГ, рентгенографія суглобів, яка проводилась стандартним методом. З метою уточнення етіологічного фактору РеА ми використовували переважно серологічні і імуноферментні методи дослідження по виявленню специфічних антитіл до різних видів мікроорганізмів а також безпосереднє виявлення збудників в крові і в біологічних середовищах методом ПЦР. Комплекс серологічних обстежень (ПАР виявлення цитомегаловірусу, герпесу і т.д.), ІФА виявлення IgM до HCV, HSV  $\frac{1}{2}$  типу, ЦМВ, HBsAg, антиHCV) дозволили спростувати інфекційну природу захворювання РеА.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірні відмінності за t-критерієм Стюдента. При порівнянні частоти змін використовували критерій Фішера. Результати представлені як  $M \pm \delta$ .

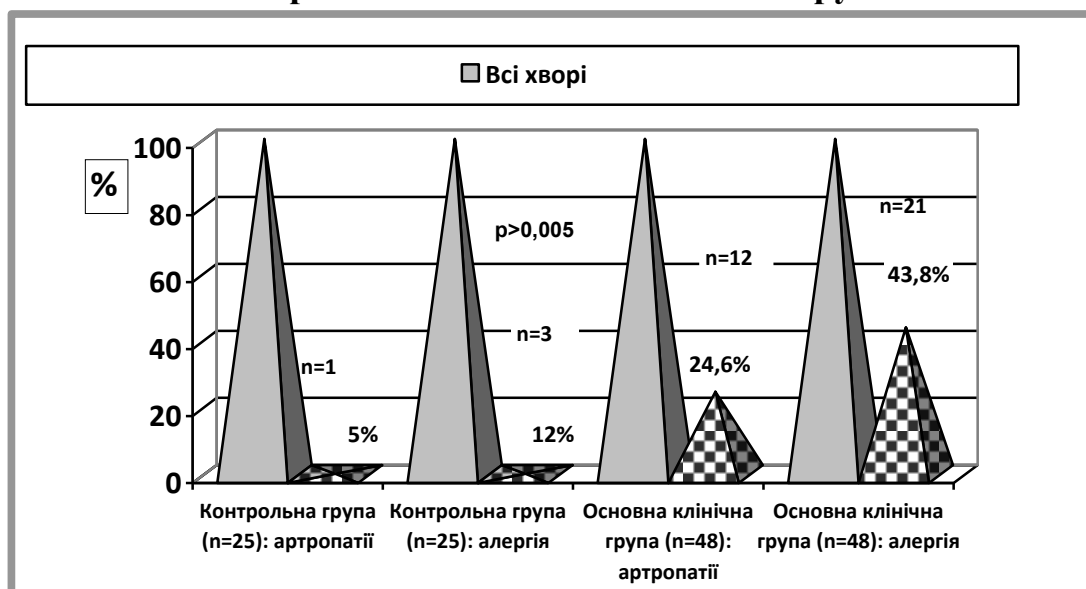
### **Результати дослідження і обговорення**

В нашому дослідженні ми проаналізували спадковий анамнез відносно артропатій у осіб основної клінічної і контрольної груп і виявили, що він був обтяжений у 24,6% (n=12) осіб основної клінічної і в 5% (n=1) контрольної групи, алергологічний анамнез був обтяжений у 43,8% (n=21) основної клінічної і в 12% (n=3) осіб контрольної груп, причому, слід

зауважити, що алергологічні прояви у осіб чоловічої статі основної клінічної групи реєструвались приблизно в 3 рази частіше, ніж у осіб жіночої статі, і була відсутня гендерна різниця по відношенню до виявлення обтяженого алергологічного анамнезу серед осіб контрольної групи (рисунок 2).

Рисунок 2

**Розподіл наявності обтяженого спадкового анамнезу у пацієнтів контрольної та основної клінічної групи**



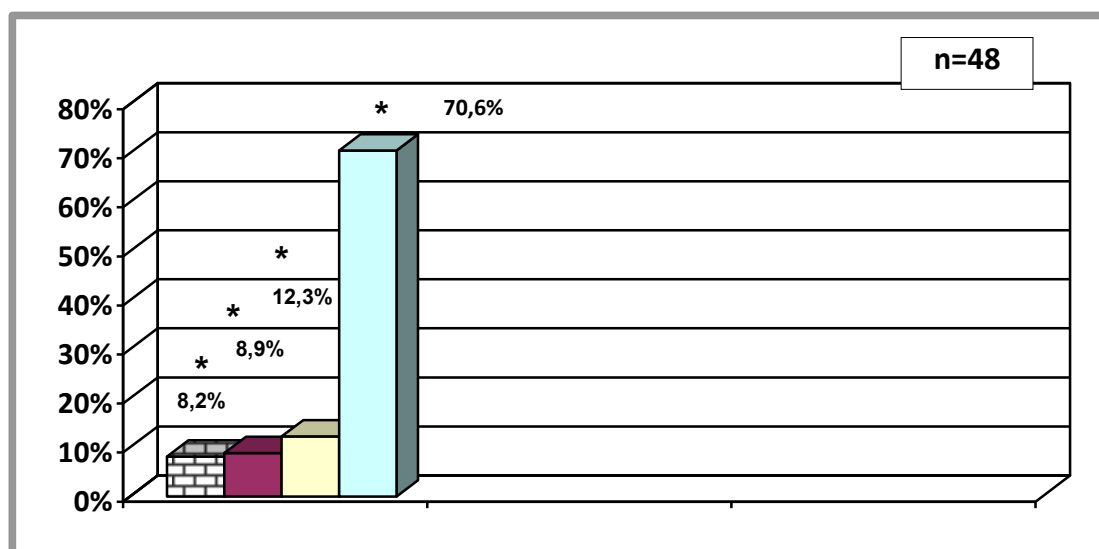
Як бачимо, у хворих основної клінічної групи майже у 2 рази (43,8 проти 24,6%) переважає зростання випадків реєстрації обтяженого алергологічного анамнезу. Це підтверджується літературними даними про те, що саме зміна аутоімунного стану організму має місце серед захворювань сполучної тканини та опорно-рухового апарату [3, 5, 6, 7]. Тенденція ж збільшення випадків реєстрації алергологічного анамнезу серед пацієнтів контрольної групи (12 проти 5%) не мала достовірності ( $p > 0,005$ ).

Вивчення нами поширеності етіологічного фактору (результати наведені на рисунку 3) серед пацієнтів із РеА продемонструвало, що наявність носоглоткової інфекції (ГРВІ, ангіни, тонзиліту, аденоїдиту реєструвалось в 34 осіб - 70,6% випадків серед пацієнтів основної клінічної групи та в 1 пацієнта - 2% випадків контрольної групи). Слід зауважити, що значно рідше зустрічались постентероколітичні РеА (6 осіб - 12,3%) випадків та РеА, що виникали на фоні інфекційного враження шкірних покривів (мікробної екземи, стрептодермії і т.д.) – реєструвались у 4 осіб (8,9%) випадків. РеА, асоційовані із враженням уrogenітального тракту діагностувались у 4 осіб - (8,2%) випадків.

Згідно літературних даних має місце, на сьогоднішній день, і актуальність проблеми вроджених інфекцій у дітей. Так, згідно Декларації розвитку тисячоліття ООН, дитяча смертність у віці до 5 років упродовж 1990-2018 років повинна зменшитись на 2/3. Близько 4 млн. дітей помирає щорічно у неонатальному періоді (в перші 28 діб життя), а близько 75 % з них – у ранньому неонатальному періоді.

Рисунок 3

**Розподіл поширеності етіологічного фактору, як предиктора розвитку РеА у пацієнтів основної клінічної групи, %**



Примітка: \* - достовірність відмінності показників при порівнянні пацієнтів основної групи дослідження

Основною із причин летальності є наявність інфекції матері і плода [1]. Однак під маскою перинатальних станів, вроджених розвитку, обтяженого акушерського, соматичного анамнезу роділі слід розуміти в певній мірі одну з основних причин розвитку вище вказаних станів – трансплацентарну інфекцію, а саме: інфекційні агенти, що проникають крізь плаценту в період внутрішньоутробного розвитку плода і чинять свій вплив на закладку, формування і функціонування всіх органів новонародженого в подальшому. До когорти трансплацентарних інфекцій відносять: *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, тbc, віруси краснухи, цитомегаловірус, вірус герпесу 1 і 2 типів, герпесу 3 типу – *Varicella zoster*, кору, парвовірусу В-19, ВІЛу. Слід зазначити, що виявлення збудника у вагітної не завжди свідчить про інфікування плода. Так у 100% плоду передаються трансплацентарним шляхом лістерії, в 50-70% - хламідії, 37% - стрептококи групи В, в 30% - мікоплазми, в 50% - цитомегаловірус при первинному інфікуванні під час вагітності [9]. Трансплацентарний шлях передачі збудника від матері до дитини можна

відслідкувати за допомогою серологічного методу: визначення антитіл різних класів в сироватці крові матері. Результати серологічних реакцій трактуються відповідно до виявлення в сироватці крові специфічних імуноглобулінів. Так, наявність у крові специфічних IgM, при відсутності IgG – антитіл, свідчить про ранню гостру фазу захворювання і про необхідність початку лікування або переривання вагітності. Наявність специфічних антитіл обох класів свідчить про гостру інфекцію в більш пізній фазі. В цьому випадку тактика лікування залежить від виду збудника, терміну гестації та інших обставин, що характеризують ситуацію. Наявність у вагітної лише IgG – антитіл свідчить про стан імунітету. Відсутність антитіл обох класів свідчить про те, що інфекції в минулому не було, тобто існує ймовірність первинного інфікування. Наявність у крові IgM при відсутності IgG потребує повторного (через 10 днів і через 4 тижні) забору сироватки крові. Може бути реконверсія – поява IgG, наростання IgM, а також наростання титрів Ig може не відбуватись – в цьому випадку ми говоримо про IgM – неспецифічну реакцію. У випадку відсутності у сироватці крові IgM, IgG проводиться повторний забір крові. Сероконверсія, поява IgM підтверджують первинне інфікування.

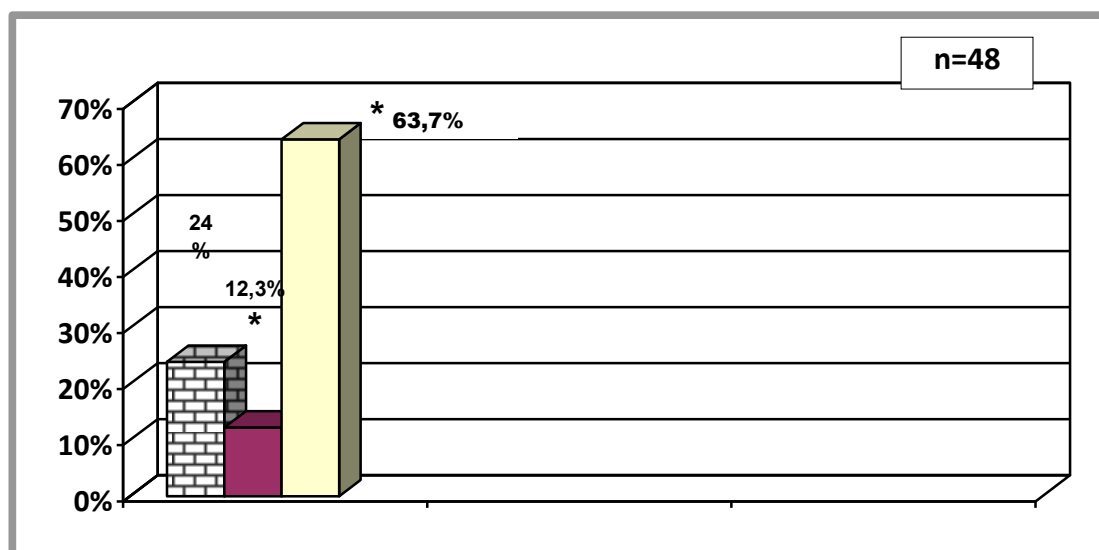
Вивчаючи клінічні особливості пербігу ReA видно, що практично в половини випадків (47,9%) ReA мав гострий та в 52,3% - підгострий початок захворювання. Причому, клінічною особливістю було те, що при гострому дебюті захворювання в патологічний процес залучався, як правило крупний суглоб (колінний, ліктьовий і т.д.) і характеризувався припухлістю та збільшенням об'єму суглобу з обмеженням рухливості внаслідок сильного больового синдрому. Підгострий же початок ReA характеризувався помірним больовим синдромом та невираженою деформацією суглобової поверхні. Початковий період захворювання протікав переважно із розвитком моно- чи олігоартриту у 31 (64,4%) випадків. В той же час у 21 (43,1%) випадків поряд із суглобовим синдромом реєструвались зміни з боку інших органів та систем. Так, у 23 (48%) осіб визначались шкірні висипи, у 31 (65%) вторинна кардіопатія, а у 9 (18,7%) осіб – дискінезія жовчовивідного тракту.

Вивчаючи ступінь активності запального процесу виявлено, що мінімальна ступінь активності реєструвалась у 63,7% випадків, помірною – у 12,3%, максимальна – у 24,0% обстежених пацієнтів. Зміни наведені на рисунку 4.

Характеризуючи зміни при ReA з боку лабораторних показників виявлено, що зростання ЦІК спостерігалось у 41 хворого, а АСЛ-О – у 34 пацієнтів.

Гіперпродукція імуноглобулінів А і Е виявилась найбільш вираженою при асоціації ReA із хламідійною інфекцією і ентероколітом ( $p < 0,005$ ), в першу чергу, із ієрсиніозним.

**Розподіл активності запального процесу серед пацієнтів основної клінічної групи, %**



Примітка: \* - достовірність відмінності показників при порівнянні пацієнтів основної групи дослідження.

Нами також виявлені і ряд клінічних особливостей РеА, залежних від етіологічного фактору РеА. Так, при РеА, асоційованому з носоглотковою інфекцією спостерігалось домінування гострого початку захворювання, яке характеризувалось асиметричним моно- чи олігоартритом колінних та гомілково-ступневих суглобів. Регрес суглобового синдрому наступав після 3-4 тижневої терапії. При ентероколітичному варіанті РЕА частіше спостерігався підгострий початок захворювання, висока частота моно артрити, частіше колінного суглобу, з залученням до процесу між фалангових суглобів кистей, стоп і тривалістю артрити до протягом 2 місяців і більше. Урогенітальний РеА характеризувався асиметричним моно- чи олігоартритом, рідше поліартикулярним варіантом з залученням в патологічний процес суглобів пальців стоп. В цій групі хворих також були зареєстровані максимальні значення індексів болючості, припухлості, обмеження об'єму рухливості, а також, повторних рецидивів.

Проведена нами етіотропна терапія залежала від етіологічного збудника. Так, лікування РеА асоційованого із хламідійною інфекцією полягало у використанні сучасних макролідів (клясід СР). В схему лікування також включали циклоферон, протеплазид. При ієрсиніозному варіанті артропатії частіше використовували аміноглікозиди (сізоміцин). А у випадках РеА, пов'язаного із стрептококовою інфекцією, пацієнтам призначали "захищені" амінопеніциліни (аугментин ТМ). З метою



подавлення запальної активності патологічного процесу використовували селективний інгібітор циклооксигенази-2 – німесулід (найз) або препарати диклофенаку натрію (діклоберл). Нестероїдні протизапальні препарати назначали до повної регресії суглобового синдрому, нормалізації лабораторних показників активності запального процесу. В комплексному протизапальному лікуванні РеА на різних етапах захворювання ми активно використовували можливості локальної терапії: аплікації диметилсульфідом, гелевих форм протизапальних препаратів (ревмагель); іонофорез і електрофорез на вражені суглоби проводили протягом 2-х тижнів.

## **Висновки**

Аналізуючи результати вище проведеного дослідження, ми можемо зробити наступні висновки:

1. Серед РеА у підлітків та людей молодого віку часто реєструються артрити, які пов'язані з носоглотковою інфекцією (70,6%) випадків, рідше – постентероколітичні артрити (12,3%) та асоційовані із урогенітальною інфекцією - 8,2% випадків.
2. У 8,9% випадків в якості предиктора розвитку РеА виявляються інфекційні ураження шкірних покривів.
3. Тип збудника визначає особливості клінічного перебігу РеА та адекватного вибору етіотропної терапії.

## **Перспективи подальших досліджень**

Перспективи подальших досліджень ґрунтуються на детальному вивченні і використанні показника маркеру ендогенної інтоксикації різного генезу для визначення ступеня важкості патологічного процесу, оскільки при більшості захворюваннях, в тому числі, які є предикторами розвитку дебюту РеА, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму, більшість яких входить до так званих середніх молекул, які справляють токсичну дію на організм, тим самим погіршують соматичний стан хворого. Розробка і використання ж нових методик ентеросорбції лягає на плечі науковців на сучасному етапі розвитку ревматології.

## **Література**

1. Аряев М.Я. Неонатология. Київ: Адеф-Україна, 2003. -754 с.
2. Волосовець О.П. Сучасні проблеми дитячої кардіоревматології // Український кардіологічний журнал. -2001. - Додаток. – С. 62-63.
3. Детская ревматология: Рук-во для врачей (под ред. А.А. Баранова, Л.В. Баженовой). - М.: Медицина, 2002.-336 с.

4. Диагностика и лечение ювенильного ревматоидного артрита: Методические рекомендации (под общ. ред. С.Е. Беляевой). - Уфа. - 2000. - 21 с.
5. Кардиология и ревматология детского возраста: Рук-во для врачей (под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой). -М.: Мед. практика, 2004. -735 с.
7. Клинические рекомендации. Ревматология (под ред. Е.Л. Насонова). – Москва: «ГОЭТАР-Медиа», 2008, с. 86-92.
6. Ревматоидный артрит у детей (под ред. Е.М. Лукьяновой, Л.И. Омельченко). -К.: Книга плюс, 2002. -176 с.
7. Свінціцький А.С, Яременко О.Б, Пузанова О.Г. та ін. Ревматичні хвороби та синдроми: Довідник. – Київ: Книга плюс. -2006. - с. 204-276.
8. Яблонь О.С. Клінічні лекції. Вінниця. -2003. – 124 с.