

УДК 616.72-002-036.111-037:616.72-002.77-053.6

**K.A. Пугачова**

*Харківський національний медичний університет*

## **ФАКТОРИ РИЗИКУ ТРАНСФОРМАЦІЇ РЕАКТИВНИХ АРТРИТІВ В ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ДАНІ РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ**

Виконано ретроспективний аналіз анамнестичних і клінічних даних 82 дітей: 26 з ювенільним ревматоїдним артритом, 28 з рецидивуючим перебігом ревматоїдного артриту та 28 з гострим перебігом ревматоїдного артриту. Наявність таких клінічних ознак, як локальна гіпертермія, ранкова скутість, симетричність ураження суглобів, обмеження амплітуди рухів, поліартрит, припухлість суглобів, сприяє трансформації рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит. Факторами ризику прогресування рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки: ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення до аутоімунного процесу променово-зап'ясткових суглобів, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових, колінних суглобів. Встановлено, що шанси дитини мати ювенільний ревматоїдний артрит збільшуються, якщо вона має недиференційну дисплазію сполучної тканини та розвиває суглобовий синдром у віці до 4-х років життя. Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення променово-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових та колінних суглобів.

**Ключові слова:** *реактивний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, фактори ризику.*

### **Вступ**

В останні роки як в Україні, так і в інших країнах спостерігається зростання патології суглобів запального характеру [1, 2]. Реактивний артрит – це захворювання, що супроводжується асептичним запаленням суглоба, виникає у відповідь на перенесену екстраартикулярну інфекцію, при цьому первинний інфекційний агент не виділяється із синовіальної рідини при використанні стандартних штучних живильних середовищ. Розповсюдженість реактивних артритів у світі складає 27–200 випадків на 100 тис. населення [3]. В Україні вона становить приблизно 5 на 100 тис. населення. Щорічно реєструють приблизно 5 тис. нових випадків реактивних артритів.

Реактивні артрити мають здебільшого доброкісний перебіг і закінчуються одужанням. При цьому у 15–50% хворих відзначається хронічний та рецидивуючий перебіг захворювання. Але в частині випадків захворювання трансформується в ювенільний ревматоїдний артрит [4].

Розповсюдженість ювенільних ревматоїдних артритів, за даними різних авторів, коливається від 16 до 401 випадку на 100 тис. дитячого населення [4, 5]. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що захворюваність на ювенільний ревматоїдний артрит коливається від 0,8 до 22,6 на 100 тис. [6, 7]. Повідомлення скандинавських вчених демонструють найвищий серед опублікованих даних рівень захворюваності, зокрема, в Норвегії – це 22,6 на 100 тис. населення [8]. У країнах Східної Європи захворюваність і поширеність ювенільного ревматоїдного артриту складають відповідно 7,2 – 13,8 та 114 – 552 випадки на 100 тис. дитячого населення [9].

Незважаючи на тривалу історію вивчення ревматоїдних артритів, багато ланок його патогенезу залишаються невідомими, що ускладнює систематизацію та класифікацію, а також обмежує можливості своєчасної діагностики, лікування та профілактики захворювання.

В Україні на сьогоднішній день остаточно не вирішена проблема діагностики реактивних артритів у дітей. За даними епідеміологічних досліджень, діагноз реактивний артрит встановлюється невірно у 36% випадків. Більш того, дуже складним є клінічне завдання щодо діагностики й диференційної діагностики реактивного артуру та інших запальних захворювань суглобів у дітей. У характері та прогнозі перебігу реактивного артриту велику роль відіграє своєчасна діагностика.

На сьогоднішній день великого значення набуває визначення факторів ризику трансформації реактивних артритів у ювенільний ревматоїдні артрити.

**Мета дослідження** – виявлення факторів, які визначають у дітей, хворих на реактивний артрит, прогресування й трансформацію захворювання в ювенільний ревматоїдний артрит шляхом проведення логістичного регресійного аналізу.

### Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз анамнестичних і клінічних даних 82 дітей, із них 26 – з ювенільним ревматоїдним артритом, 28 – з рецидивуючим перебігом реактивного артриту та 28 – з гострим перебігом реактивного артриту. Середній вік їх складав 9,6; 9,0 та 8,1 року відповідно. Діти перебували під спостереженням в обласній дитячій клінічній лікарні (м. Харків).

Для визначення зв'язку між окремими факторами використовували простий ло-

гістичний регресійний аналіз із розрахуванням відношень шансів (OR – Odds Ratio) та 95%-ві довірчі інтервали (ДІ). Достовірність розраховували в чотириполих таблицях за допомогою критерію  $\chi^2$  для непараметричної статистики. Отримані дані статистично обробили.

### Результати та їх обговорення

Для проведення логістичного регресійного аналізу використовували окремо анамнестичні, окремо клінічні дані. З метою виявлення анамнестичних факторів ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту аналіз проводили з гострим перебігом реактивного артриту (табл. 1), тобто з початку маніфестації ушкодження суглобової тканини у дітей, та з артритами, що мають хронічний і рецидивуючий перебіг (табл. 2).

Отже, при дебюті суглобового синдрому варто перш за все звергати увагу на наявність дисплазії сполучної тканини у дітей. Діти з недиференційованою дисплазією сполучної тканини мають шанси розвинути ювенільний ревматоїдний артрит у 25 разів. Маніфестація захворювання після чотирьох років життя підвищує шанс мати ревматоїдний артрит у 3,4 рази.

Подальшим кроком аналізу було визначення клінічних факторів ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту. Аналіз проводили з гострим перебігом реактивного артриту (табл. 3), а також з хронічним і рецидивуючим реактивним артритом (табл. 4).

**Таблиця 1. Відношення шансів (OR) для різних анамнестичних прогнозичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з гострим перебігом реактивного артриту)**

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p $\chi^2$ (df=1)	ln OR	$S_{ln OR}$	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Тригер ГРІ	8	18	14	14	0,44	0,1507	0,56	0,56	0,14–1,38
Тригер «гострий тонзиліт»	2	24	1	27	2,25	0,5089	1,25	1,25	0,18–27,70
Тригер «кишкова інфекція»	3	23	2	26	1,69	0,5777	0,95	0,95	0,25–11,40
Тригери «гострий тонзиліт» і «кишкова інфекція»	5	21	3	25	1,98	0,3787	0,78	0,78	1,17–20,60
Дебют після 4-х років	16	10	19	9	3,37	<b>0,0304</b>	0,57	0,57	1,00–10,50
Тривалість суглобового синдрому 6 міс	13	13	1	27	27	<b>0,0001</b>	1,09	1,09	
Тривалість суглобового синдрому 1 рік	12	14	1	27	23	<b>0,0003</b>	1,09	1,09	3,04–239
Наявність дисплазії сполучної тканини	25	1	14	14	25	<b>0,0002</b>	1,08	1,08	2,60–205
Інші аутоімунні захворювання	3	23	1	27	3,5	0,2640	1,18	1,18	2,80–220

*Примітка.* a – діти з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) з наявністю ознаки; b – діти з ЮРА без ознаки; c – діти з гострим РА з ознакою; d – діти з гострим РА без ознаки; p – рівень значущості; lnOR – натуральний логарифм відношення шансів;  $S_{ln OR}$  – статистична похибка.

Тут і в табл. 2–4.

*Таблиця 2. Відношення шансів (OR) для різних анамнестичних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з хронічним і рецидивуючим перебігом ревматоїдного артриту)*

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p $\chi^2$ (df=1)	ln OR	$S_{lnOR}$	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Тригер ГРІ	8	18	13	15	0,51	0,2382	-0,6	0,56	0,16–1,60
Тригер «гострий тонзиліт»	2	24	2	26	1,08	0,9386	0,07	1,03	0,13–8,63
Тригер «кишкова інфекція»	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Тригери «гострий тонзиліт» і «кишкова інфекція»	5	21	3	25	1,98	0,3787	0,68	0,78	0,41–9,59
Дебют після 4-х років	16	10	18	10	0,88	<b>0,0500</b>	-0,1	0,56	0,28–2,74
Тривалість суглобового синдрому 6 міс	13	13	13	15	1,15	0,7930	0,14	0,54	0,38–3,43
Тривалість суглобового синдрому 1 рік	12	14	9	19	1,81	0,2913	0,59	0,56	0,58–5,59
Наявність дисплазії сполучної тканини	25	1	1	13	21,6	<b>0,0004</b>	3,07	1,08	2,45–190
Інші аутоімунні захворювання	3	23	23	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90

*Таблиця 3. Відношення шансів (OR) для різних клінічних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з гострим перебігом рецидивуючого артриту)*

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p $\chi^2$ (df=1)	ln OR	$S_{lnOR}$	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Ранкова скутість	17	9	1	27	51	<b>0,0001</b>	3,93	1,09	5,60–459
Порушення ходи	13	13	15	13	0,86	0,7930	0,14	0,54	0,29–2,57
Висип	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,80
Лихоманка	12	14	10	18	1,54	0,4353	0,43	0,55	0,50–4,70
Затримка розвитку	3	23	1	27	3,25	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Поліартріт	25	1	1	27	6,75	<b>0,0001</b>	6,5	1,44	37,80–125
Припухлість суглобів	23	3	16	12	5,75	<b>0,0103</b>	1,74	0,72	1,35–24,4
Симетричність суглобового синдрому	22	4	7	21	16,5	<b>0,0001</b>	2,8	0,69	4,09–66,50
Атрофія м'язів	13	13	1	27	27	<b>0,0001</b>	3,29	1,09	3,04–239
Обмеження амплітуди рухів	21	5	9	19	8,86	<b>0,0001</b>	2,1	0,64	2,4–31,90
Локальна гіпертермія	16	10	6	22	95,3	<b>0,0027</b>	4,5	1,11	10,10–892
Контрактури	3	23	1	27	3,25	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,9
Суглоби									
колінні	17	9	15	13	1,63	0,3774	0,49	0,55	0,53–5,01
гомілково-стопні	17	9	2	26	24,5	<b>0,0001</b>	3,2	0,84	4,56–132
кульшові	5	21	7	21	0,71	0,6104	-0,3	0,66	0,19–2,68
плечові	1	25	2	26	0,52	0,5972	-0,6	1,25	0,04–6,40
ліктіові	4	22	1	27	4,9	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
променево-зап'ясткові	19	6	1	27	85,5	<b>0,0001</b>	4,4	1,12	9,08–804
п'ястково-фалангові	4	22	1	27	4,9	0,1346	-0,6	1,15	0,48–49,30
проксимальні міжфалангові	11	15	1	27	19,8	<b>0,0006</b>	2,98	1,09	2,22–176
дрібні суглоби стопи	4	22	1	27	4,9	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
скронево-нижньощелепні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60
шийні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60

Якщо у дитини присутні такі клінічні ознаки (в ранговому порядку), як локальна гіпертермія над ураженим суглобом (OR=95,30), ранкова скутість (OR=51), симетрич-

ність ураження суглобів (OR=16,50), обмеження амплітуди рухів (OR=8,86), поліартріт (OR=6,75), припухлість суглобів (OR=5,75), це сприяє трансформації ревматоїдного арт-

*Таблиця 4. Відношення шансів (OR) для різних клінічних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артрозу (порівняння з рецидивуючим реактивним артрозом)*

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p $\chi^2$ (df=1)	ln OR	$S_{lnOR}$	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Ранкова скутість	17	9	1	27	51	<b>0,001</b>	3,93	1,09	5,60–459
Порушення ходи	13	13	13	15	1,15	0,7930	0,14	0,54	0,29–2,57
Висип	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,80
Лихоманка	12	14	5	23	3,94	<b>0,0252</b>	1,37	0,63	0,50–4,70
Затримка розвитку	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Поліартрит	25	1	11	17	38,6	<b>0,0001</b>	3,65	1,09	37,80–125
Припухлість суглобів	23	3	19	9	3,63	0,0688	1,28	0,73	1,35–24,4
Симетричність суглобного синдрому	22	4	4	24	33	0,9096	3,49	0,76	4,09–66,50
Атрофія м'язів	13	13	1	27	27	0,0001	3,29	1,09	3,04–239
Обмеження амплітуди рухів	21	5	14	14	4,2	0,0180	1,04	0,26	2,4–31,90
Локальна гіпертермія	16	10	13	15	1,84	0,2659	0,61	0,55	10,10–892
Контрактури	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,9
Суглоби									
колінні	17	9	9	19	3,98	0,0146	1,38	0,53	0,53–5,01
гомілковостопні	17	9	3	25	15,7	<b>0,0001</b>	2,75	0,73	4,56–132
кульшові	5	21	5	23	1,09	0,8967	0,09	0,70	0,19–2,68
плечові	1	25	1	27	1,08	0,9574	0,07	1,44	0,04–6,40
ліктьові	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
променевозап'ясткові	19	6	1	27	85,5	<b>0,0001</b>	4,44	1,15	9,08–804
п'ястковофалангові	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
проксимальні міжфалангові	11	15	3	24	5,86	<b>0,0100</b>	1,76	0,72	2,22–176
дрібні суглоби стопи	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
скронево-нижньощелепні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60
шийні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60

риту в ювенільний ревматоїдний артрит. Більш того, слід звертати увагу на локалізацію уражень при ювенільному ревматоїдному артриті: променево-зап'ясткові (OR=85), гомілково-стопні (OR=24,50), проксимальні міжфалангові (OR=19,80).

Диференційний діагноз при негативному ревматоїдному факторі, антинуклеарних і антицитрулінових антитілах між ювенільним ревматоїдним артритом та хронічними й рецидивуючими формами ревматоїдного артриту може бути складним. Ми провели логістичний регресійний аналіз з метою визначення клінічних факторів, які сприяють розвитку та трансформації реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит (табл. 4).

Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки (в ранговому порядку): ранкова скутість (OR=51), поліартрит (OR=38,60), лихоманка (OR=3,94), залучення до аутоімунного процесу променево-зап'ясткових суг-

лобів (OR=85,50), гомілково-стопних (OR=15,70), проксимальних міжфалангових (OR=5,86), колінних суглобів (OR=3,98).

#### Висновки

1. Шанси дитини мати ювенільний ревматоїдний артрит збільшуються у разі недиференційованої дисплазії сполучної тканини та розвитку суглобового синдрому у віці до 4-х років життя.

2. Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки (в ранговому порядку): ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення променево-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових і колінних суглобів.

3. Ще на ранніх стадіях суглобового синдрому слід звертати увагу на такі клінічні ознаки, як локальна гіпертермія над суглобом, ранкова скутість, симетричність ураження суглобів, обмеження амплітуди рухів, поліартрит, припухлість суглобів, залучення у запаль-

ний процес променево-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових суглобів, які є факторами ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту.

**Перспективами подальших досліджень** є проведення логістичного регресійного ана-

лізу з метою розробки прогностичних критеріїв перебігу реактивних артритів у дітей в залежності від вмісту в крові 25-гідроксивітаміну D, кателецидину LL37, інтерлейкінів, показників імунограми, а також даних ультразвукового дослідження суглобів.

### Список літератури

1. Cassidy J., Petty R., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010. 794 p.
2. Лебець І.С., Панько Н.А. Особенности дебюта и течения реактивных артритов у детей // Здоровье ребенка. 2013. № 6 (49). С. 37–42.
3. Лебець І.С., Панько Н.О., Зайцева Є.М. Прогностичні маркери хронізації патологічного процесу при реактивних артритах у дітей // Матер. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». Харків, 2014. С. 127–128.
4. Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I. Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Munchen: GmbH, 2001.
5. Khuffash F.A., Majeed H.A., Lubaniv M.M. et al. Epidemiology of juvenile chronic arthritis and other connective tissue diseases among children in Kuwait // Ann. Trop. Pediatr. 1990. Vol. 10. P. 255–259.
6. Arguedas O., Fasth A., Andersson-Gaere B., Porras O. Juvenile chronic arthritis in urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study // J. Rheumatol. 1998. V. 25. P. 1844–1850.
7. Ozean S., Karaaslan Y., Ozdemir O. et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study // J. Rheumatol. 1998. V. 25. P. 2445–2449.
8. Moe N., Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study // Clin. Exp. Rheumatol. 1998. V. 16. P. 99–101.
9. Manners P.J., Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis – why does it vary so much? // J. Rheumatol. 2002. V. 29. P. 1520–1530.

### References

1. Cassidy J., Petty R., Laxer R.M., Lindsley C.B. (2010) Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia : Saunders Elsevier. 794 p.
2. Lebets I.S., Panko N.A. (2013). Особенности дебюта и течения реактивных артритов у детей. Здоровье ребенка. 6 (49). 37–42 [in Russian].
3. Lebecz I.C., Panko N.O., Zajceva Ye.M. (2014). Prognostychni markery xronizaciyi patologichnogo procesu pry reaktyvnyx artrytax u ditej. Materialy naukovo-praktychnoyi konferenciyi likariv-pediatriv «Problemni pytannya diagnostyky ta likuvannya ditej z somatichnoyu patologiyeyu». Kharkiv. 127–128 [in Ukrainian].
4. Wahn V., Oppermann J., Huppertz. H.-I. (2001). Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Munchen : GmbH.
5. Khuffash F.A., Majeed H.A., Lubaniv M.M. et al. (1990). Epidemiology of juvenile chronic arthritis and other connective tissue diseases among children in Kuwait. Ann. Trop. Pediatr. 10. 255–259.
6. Arguedas O., Fasth A., Andersson-Gaere B., Porras O. (1998). Juvenile chronic arthritis in urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study. J. Rheumatol. 25. 1844–1850.
7. Ozean S., Karaaslan Y., Ozdemir O. et al. (1998). Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. J. Rheumatol. 25. 2445–2449.
8. Moe N., Rygg M. (1998). Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. Clin. Exp. Rheumatol. 16. 99–101.
9. Manners P.J., Bower C. (2002). Worldwide prevalence of juvenile arthritis – why does it vary so much? J. Rheumatol. 29. 1520–1530.

### E.A. Пугачева

#### ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ В ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ДАННЫЕ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Выполнен ретроспективный анализ анамнестических и клинических данных 82 детей: 26 с ювенильным ревматоидным артритом, 28 с рецидивирующим течением реактивного артрита,

28 с острым течением реактивного артрита. Наличие таких клинических признаков, как локальная гипертермия, утренняя скованность, симметричность, ограничение амплитуды движений, полиартрит, припухлость суставов, способствуют трансформации реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит. Факторы риска прогрессирования рецидивирующего реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит: утренняя скованность, полиартрит, лихорадка, вовлечение лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых и коленных суставов. Шансы развития ювенильного ревматоидного артрита увеличиваются, если ребенок имеет недифференцированную дисплазию соединительной ткани и развивает суставной синдром в возрасте до 4-х лет. Факторами риска прогрессирования хронического или рецидивирующего реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит являются утренняя скованность, полиартрит, лихорадка, вовлечение лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых и коленных суставов.

**Ключевые слова:** *реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, факторы риска.*

**K.A. Puhachova**

**RISK FACTORS OF TRANSFORMATION OF REACTIVE ARTHRITIS IN THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA OF THE REGRESSION ANALYSIS**

It was provided retrospective analysis of anamnestic and clinical data of 82 children: 26 of them with JRA, 28 with relapsing course RA, 28 with acute RA. Presence of local hyperthermia, morning stiffness, symmetry, restriction of movements, polyarthritis, swelling of the joints promotes transformation of RA into a JRA. Risk factors for the progression of relapsing RA into JRA: morning stiffness, polyarthritis, fever, involvement of wrist, ankle, proximal interphalangeal and knee joints. Chances of JRA developing are increased when child has undifferentiated connective tissue dysplasia and develops articular syndrome before the age of 4. Risk factors for the progression of chronic or relapsing RA into JRA are morning stiffness, polyarthritis, fever, involvement of wrist, ankle, proximal interphalangeal and knee joints.

**Keywords:** *reactive arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, risk factors.*

*Надійшла до редакції 28.08.17*