

УДК: 616.72-002-079-092:575

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ У HLA-B27-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

¹Джус М.Б., ¹Мостбауер Г.В., ¹Карасевська Т.А., ²Івашківський О.І.

¹Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна

²Олександрівська міська клінічна лікарня, Київ, Україна

dzhusm@yahoo.co.uk

Рецензенти: проф. Яременко О.Б., проф. Головач І.Ю.

Актуальність. У групі ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) доведено наявність зв'язків між антигенами гістосумісності та варіантами ЮІА. На поточний час немає одної думки, чи захворювання в дитячому віці, асоційовані з HLA-B27, трансформуються у дорослу віці в інші захворювання, для яких необхідно переглядати діагноз, згідно з дорослою класифікацією ревматичних захворювань, чи це є один процес, що почався в дитинстві та продовжується у дорослу віці, та чи має асоційований з HLA-B27 ЮІА в дитинстві та дорослу віці спільні ознаки та відмінності.

Мета: визначити частоту виявлення HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮІА в анамнезі та оцінити клінічні особливості передбігу артриту в дорослу віці та віддалені суглобові та позасуглобові наслідки ЮІА у них.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 132 молодих дорослих хворих з різними варіантами ЮІА в анамнезі (жінок – 70, чоловіків – 62), віком $24,3 \pm 8,3$ років, тривалість захворювання – $13,6 \pm 9,3$ років. Оцінювали зріст, масу, анамнестичні дані, загальний стан пацієнта за аналоговою шкалою. Проводили аналізи крові та визначали такі показники: С-реактивний білок кількісно, HLA-B27 методом проточної цитометрії за допомогою моноклональних антитіл до HLA-B27, ревматоїдний фактор (РФ) методом імуноферментного аналізу, IgG-антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (А-ЦЦП) методом проточної цитофлуориметрії та антинуклеарні антитіла (АНА) методом імунофлуоресценції. Віддалені наслідки ЮІА оцінювали за індексами суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) пошкоджень. Активність захворювання в дитячому та дорослу віці оцінювали за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) та DAS 28. Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Statistica 6.0» Copyright[®] StatSoft, Inc. 1984–2001.

Результати. HLA-B27 виявлено у 38 хворих ЮІА (28,8 % усіх хворих з ЮІА). З них у 95 % хворих з ентеzит-артритом, у 28,1 % з олігоартритом персистивним, у 36,8 % хворих з олігоартритом поширенім, у 8,3 % хворих з РФ (+) поліартритом та у 10,5 % хворих з системним варіантом ЮІА. При перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, HLA-B27 виявлено у 61,5 % хворих з анкілозивним спондилітром чи недиференційованим спондилоартритом, у 22,7 % хворих з недиференційованим артритом, у 100 % хворих з псоріатичним артритом та у 31,8 % захворювання передувало в ремісії. У дитинстві у HLA-B27(+) хворих частіше спостерігалася симетричне ураження суглобів (20,5 %, $p < 0,0001$), ентеzити (20,5 %, $p < 0,05$), ураження суглобів кистей (26,4 %, $p < 0,05$), ураження більше трьох периферичних суглобів (36,8 %, $p < 0,05$) та триваліша ранкова скутість (Ме 40 [20; 60] хв; $p < 0,001$), порівняно з дорослим віком. В дорослу віці достовірно частіше розвивалися біль у хребті (27,5 %, $p < 0,01$), сакроіліт (15,0 %, $p < 0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, $p < 0,01$). Серед HLA-B27-позитивних хворих 21 % отримували лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 26,3 % – один хворобомодифікуючий засіб (ХМЗ) та НПЗП, 31,6 % – більше одного ХМЗ, а 21,1 % – комбінацію різних ХМЗ та імунобіологічної терапії (ІБТ). Глюкокортикоїди в дитинстві приймали 58,3 % хворих, а в дорослу віці лише 22,2 % хворих, хоча ця відмінність не була вірогідною. Враховуючи наявність активного захворювання, необхідність в інтенсифікації терапії в дорослу віці була у 42,1 % пацієнтів, причому 26,3 % потребували призначення ІБТ у вигляді інгібіторів фактуру некрозу пухлин TNF-α. Найбільш виражені суглобові (JADI-A) віддалені наслідки ЮІА в дорослу віці виявлено в групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($3,04 \pm 4,90$), тоді як HLA-B27-позитивні мали достовірно нижчі показники цього індексу, що свідчить про розвиток меншої кількості віддалених негативних наслідків у них. Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у групі АНА-позитивних хворих ($1,31 \pm 1,49$), порівняно з більш сприятливим передбігом в групах А-ЦЦП/РФ- ($0,38 \pm 0,70$; $p < 0,05$) та HLA-B27-позитивних ($0,50 \pm 1,06$; $p < 0,05$) пацієнтів.

Висновки. Клінічні прояви суглобового синдрому мають певні вікові особливості у HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА: у дитинстві у них частіше розвиваються симетричне ураження суглобів, ентеzити, ураження суглобів кистей, уражуються більше трьох периферичних суглобів та спостерігається триваліша ранкова скутість, порівняно з дорослим віком, а в дорослу віці частіше розвивається біль у хребті, сакроіліт та олігоарткулярне ураження. Наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових пошкоджень (JADI-A), порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків (JADI-E), порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$) у дорослу віці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, HLA-B27, дорослі, віддалені наслідки.

Актуальність. Відомо, що для ряду автоімунних захворювань характерним є виявлення певних антигенів гістосумісності, які можуть відігравати патогенетичну роль у розвитку патологічного процесу. Так, у групі ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) доведено наявність таких зв'язків між антигенами гістосумісності та варіантами ЮІА, згідно класифікації Міжнародної антиревматичної ліги (ILAR), прийнятої на конгресі у Дурбані у 1997 р. та доповненої на аналогічному конгресі в Едмонтоні у 2001 р. [12]. Відомо, що для олігоартриту характерна наявність HLA-A2, -DR5, -w6, -w8 і -w52, -DQw1, -DPw 2.1; для серопозитивного поліартриту – HLA-DR4, -Dw4, -w14; серонегативного поліартриту – HLA-DRw 8/1, -DQw4, -DP3; для енте-зит-артриту – HLA-B27 [17]. Згідно з класифікаційними критеріями ЮІА (ILAR, 1997–2001) на перед-спондилітичних стадіях частина ювенільних спондилоартропатій віднесена до рубрики «артрит, асоційований з ентезитом», тоді як псоріатичний артрит віднесений до окремої рубрики з відповідними критеріями [12]. Як відомо, виявлення HLA-B27 є одним із діагностичних критеріїв не лише для цих двох категорій ЮІА, а також для ювенільних форм спондилоартропатій [5, 6], що включає серонегативну ентезопатію з артропатією (SEA-синдром); ювенільний анкілозивний спондиліт (AC); анкілозивний тарзит; реактивний артрит (РеA); артропатії, асоційовані з запальними хворобами кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт) та ювенільний псоріатичний артрит [4]. На сьогодні ідентифіковано 20 підтипов HLA-B27 (від HLA B27*01 до HLA B27*20). Відомо, що HLA-B27*05 найчастіше виявляють у хворих на ювенільні спондилоартропатії [4]. В дорослом віці теж існує група захворювань, для яких характерним є асоціація з HLA-B27 та наявність сакроіліту і периферичних артритів. До них відносять AC, псоріатичний артрит, РеA, артрит при хворобі Крона, Уіпла, виразковому коліті та ін. На поточний час немає єдиної думки, чи захворювання в дитячому віці, асоційовані з HLA-B27, трансформуються у дорослому віці в інші захворювання, для яких необхідно переглядати діагноз, згідно з дорослою класифікацією ревматичних захворювань, чи це є один процес, що почався в дитинстві та продовжується у дорослому віці, та чи має асоційований з HLA-B27 ЮІА в дитинстві та дорослому віці спільні ознаки та відмінності.

Мета: визначити частоту виявлення HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮІА в анамнезі та оцінити клінічні особливості перебігу артриту у HLA-B27 хворих в дорослому віці та віддалені наслідки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 132 молодих дорослих хворих з різними варіантами ЮІА в анамнезі на базі

Олександрівської міської клінічної лікарні м. Києва з визначенням зросту, маси, індексу маси тіла (IMT), анамнестичних даних з оцінкою відтермінування постановки діагнозу від початку клінічних проявів, тривалості захворювання, активності захворювання в дитячому та дорослом віці за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) [5] та DAS 28, загального стану пацієнтів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) в дитинстві та дорослому віці, отриманого лікування в дитинстві глюкокортикоїдами (ГК) та хворобомодифікуючими засобами (ХМЗ), імунобіологічною терапією (ІБТ). Також проводили аналіз медичної документації з оцінкою локалізації суглобового синдрому в дитинстві та в дорослому віці, наявність ентезитів, сакроіліту, болю в спині,увеїтів як в дитячому, так і дорослому віці. Проводили оцінку якості життя за опитувальником SF-36 та рівень порушення функціональної активності за допомогою анкети Health Assessment Questionnaire (HAQ). Також оцінювали рівень зайнятості пацієнта та наявність інвалідності як маркерів соціальної адаптації дорослих хворих з ЮІА. Віддалені наслідки ЮІА оцінювалися за індексом суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [16]. Індекс суглобових пошкоджень JADI-А включав оцінку значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів у висково-нижньошледепних, плечових, ліктівих, променево-зап'ястних, метакарпо-фалангових, проксимальних міжфалангових, кульшових, колінних, гомілково-стопних та метатарзо-фалангових суглобах та шийному відділі хребта. Оцінка позасуглобових віддалених наслідків ЮІА (JADI-E) проводилась з урахуванням уражень очей (наявність катарактів і/або інші ускладнення увеїту з втратою зору), м'язово-скелетної системи (розвиток значної м'язової атрофії, остеопорозу з переломами чи компресіями тіл хребців, асептичного некрозу кісток, значного порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу чи зміни довжини кінцівки, значної зміни довжини кінцівки чи порушення росту певного сегменту кістки), шкірних покровів (поява стрій, атрофії підшкірної клітковини внаслідок введення внутрішньосуглобової ГК), ендокринної системи (порушення зросту, відставання в пубертатному розвитку, цукровий діабет) та розвитку амілойдозу.

Усім пацієнтам проводили аналізи крові натще та визначали такі показники: С-реактивний білок (СРБ) кількісно (латекс-тест, Roche Diagnostics), HLA-B27 методом проточної цитометрії на FAC Skan за допомогою моноклональних антитіл до HLA-B27 (Becton Dickinson), ревматоїдний фактор (РФ) (IgM-аутоантитіла до Fc-фрагменту IgG) методом імуноферментного аналізу (EUROIMMUN), IgG-антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (А-ЦЦП) методом проточної цитофлуориметрії

на аналізаторі BioPlex 2200 (тест-система BioRad) та антинуклеарні антитіла (АНА) методом імунофлуоресценції на флуоресцентному мікроскопі Eurostar III Plus (тест-система EUROIMMUN).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica 6.0» Copyright[®] StatSoft, Inc. 1984–2001. Використовували методи описової статистики, критерій Стьюдента для незв'язаних перемінних. Перевірку рівності дисперсій проводили за критеріями Фішера (F) і Левена (Levene Test); оцінку вірогідності відмінностей для незв'язаних вибірок – за критерієм Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона (T); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та точним двохстороннім критерієм Фішера. Критичне значення рівня значимості (p) приймалося $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених було жінок – 70, чоловіків – 62, віком $24,3 \pm 8,3$ років, тривалістю захворювання – $13,6 \pm 9,3$ років. Середній зріст становив $1,70 \pm 1,08$ м, маса тіла – $62,3 \pm 14,9$ кг, IMT – $21,1 \pm 13,5$. Згідно ILAR класифікації ЮІА, 12 хворих (9,1 %) було з

РФ(+) поліартритом, 30 хворих (22,7 %) – з РФ(-) поліартритом, 32 хворих (24,2 %) – з перsistивним олігоартритом, 19 хворих (14,4 %) – з поширеним олігоартритом, 20 хворих (15,2 %) – з ентезит-артритом та 19 хворих (14,4 %) – з системним артритом; хворих з псоріатичним артритом не було. Ми сформували групи дорослих хворих з ЮІА в анамнезі за специфічними генетичними/імунологічними маркерами, а саме: 1 група – 38 пацієнтів позитивних за HLA-B27; 2 група – 12 пацієнтів, позитивних за АНА; 3 група – 30 пацієнтів, позитивних за РФ і/або А-ЦЦП; 4 група – 52 пацієнтів, негативних за всіма маркерами.

При аналізі частоти виявлення HLA-B27 при різних варіантах ЮІА було встановлено, що цей антиген зустрічається у 38 хворих ЮІА (28,8 % усіх хворих з ЮІА), причому HLA-B27 виявлено у 95 % хворих з ентезит-артритом, у 28,1 % з олігоартритом перsistивним, у 36,8 % хворих з олігоартритом поширеним, у 8,3 % хворих з РФ(+) поліартритом та у 10,5 % хворих з системним варіантом ЮІА. При перевірці діагнозу, згідно дорослої номенклатури, HLA-B27 виявлено у 61,5 % хворих з анкілозивним спондилітром (АС) чи недиференційованим спонділоартритом (НСПА), у 22,7 % хворих з недиференційованим артритом, у 100 % хворих з псоріатич-

Таблиця 1
Частота виявлення HLA-B27, АНА та РФ/А-ЦЦП в дорослому віці при різних варіантах ЮІА

Встановлений діагноз	Виявлений маркер, абс. (%)			
	HLA-B27	РФ і/або А-ЦЦП	АНА	Негативні всі маркери
За класифікацією ILAR				
РФ(+) поліартрит, n=12	1 (8,3%)	11 (91,7 %)	0	0
РФ(-) поліартрит, n=30	0	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	19 (63,3%)
Олігоартрит перsistивний, n=32	9(28,1%)	5 (15,6%)	2 (6,25 %)	16 (50%)
Олігоартрит поширений, n=19	7 (36,8%)	4 (21,1 %)	5 (26,3%)	3 (15,8%)
Ентезит-артрит, n=20	19 (95%)	0	0	1 (5%)
Системний варіант, n=19	2 (10,5%)	3 (15,8 %)	1 (5,3%)	13 (68,4%)
Всього, n=132	38 (28,8%)	30 (22,7 %)	12 (9,8 %)	52 (39,4%)
Трансформація у дорослому віці				
AC/HSPA, n=39	24 (61,5%)	3 (7,7%)	0	12 (30,8%)
PA, n=45	0	22 (48,9%)	3 (6,7%)	20 (44,4%)
Олігоартрит недиференційований, n=22	5 (22,7%)	5 (22,7%)	0	12 (54,5%)
Ремісія, n=22	7 (31,8%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	13 (59,1%)
Псоріатичний артрит, n=2	2 (100%)	0	0	0
Хвороба Стілла у дорослих, n=2	0	0	1 (50%)	1 (50%)
Всього, n=132	38 (25 %)	31 (23,5 %)	5 (3,8 %)	58 (47,7 %)

Таблиця 2

Клінічна характеристика дорослих
HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА

Показники	Abc (%), n=38
Варіант ЮІА за ILAR класифікацією	
Ентеозит-артрит	19 (50 %)
Олігоартрит поширений	7 (18,4 %)
Олігоартрит персистуючий	9 (23,7 %)
Системний	2 (5,3 %)
РФ-позитивний	1 (2,6 %)
Трансформація в дорослому віці	
AC/HSPA	24 (63,2 %)
Олігоартрит недиференційований	5 (13,2 %)
Ремісія	7 (18,4 %)
Псоріатичний артрит	2 (5,3 %)
Тривалість захворювання	
До 5 років	9 (23,7 %)
5-10 років	12 (31,6 %)
Більше 10 років	17 (44,7 %)
Рентгенологічна стадія	
Відсутні зміни	6 (15,8 %)
I стадія	12 (31,5 %)
II стадія	13 (34,2 %)
III стадія	7 (18,4 %)
Функціональна недостатність суглобів	
1 ступінь	15 (39,5 %)
2 ступінь	12 (31,5 %)
3 ступінь	2 (5,3 %)
Потреба в протезуванні	9 (23,7 %)
Наявність інвалідності внаслідок ЮІА	13 (34,2 %)
Активність захворювання за шкалою JADAS	
I: <5	15 (39,5 %)
II: 5-15	13 (34,2 %)
III: 15-25	10 (26,3 %)
IV: 25-40	0
Суглобовий синдром	
Олігоартрит	24 (63,2 %)
Моноартрит	2 (5,3 %)
Поліартрит	3 (7,9 %)
Отримана терапія	
Лише НПЗП	8 (21,1 %)
1 ХМЗ + НПЗП	10 (26,3 %)
2-3 ХМЗ	12 (31,6 %)
1 та > ХМЗ + ІБТ	8 (21,1 %)
Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці	16 (42,1 %)
Необхідність ІБТ в дорослому віці	10 (26,3 %)
Імунобіологічна терапія	
Зараз є	7 (18,4 %)
Була раніше	7 (18,4 %)
Немає	24 (63,2 %)
Освіта	
Середня	9 (23,7 %)
Неповна вища	18 (47,4 %)
Вища	11 (28,9 %)
Зайнятість	
Учається	20 (52,6 %)
Працює	12 (31,6 %)
Не працює	6 (15,8 %)

ним артритом та у 31,8 % хворих з ремісією захворювання (табл. 1).

Нами проаналізовано соціальні та клінічні дані хворих з HLA-B27(+) в дитячому та дорослом віці (табл. 2). З 38 HLA-B27(+) дорослих хворих з ЮІА було 29 чоловіків (76,3 %) та 9 жінок (23,7 %). Незакінчену вищу або вищу освіту мали 76,3 % хворих. 31,6 % дорослих з ЮІА були працевлаштованими, а 15,8 % – не працювали. Тривалість захворювання більше 10 років була у 44,7 % хворих. У 63,2 % дорослих хворих захворювання проходило у вигляді олігоартриту і лише у 7,9 % – поліартриту. Більшість хворих (71 %) мали функціональну недостатність суглобів (ФНС) 1-2 ступеню та незначні рентгенологічні зміни в суглобах, лише у 18,4 % хворих рентгенологічні зміни відповідали 3 рентгенологічній стадії.

Аналізуючи проведену терапію протягом усього періоду захворювання у HLA-B27-позитивних хворих, було встановлено, що пацієнти з ЮІА отримували, окрім нестероїдні протизапальних препаратів (НПЗП), послідовно від 1 до 5 різних ХМЗ або паралельно 2 різних ХМЗ, а саме: метотрексат в дозі 10-15 мг в тиждень, плаквеніл 200 мг на добу, лефлунамід 10 мг на добу, сульфосалазин 2-3 г на добу, лейкеран 2 мг на добу, циклоспорин А. Комбінацію НПЗП та 1 ХМЗ отримувало 26,3 % пацієнтів, 2-3 ХМЗ – 31,6 %, а більше 1 ХМЗ разом з ІБТ – 21,1 % пацієнтів. ГК в дитинстві приймали 58,3% хворих, а в дорослому віці лише 22,2 % хворих, хоча ця відмінність не була вірогідною. Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці була у 42,1 % пацієнтів, причому 26,3 % потребували призначення ІБТ у вигляді інгібіторів фактору некрозу пухлин TNF-α.

При аналізі клінічних проявів HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА у дитячому та дорослом віці (табл. 3) встановлено, що в дитинстві переважали ураження більше трьох периферичних суглобів у 36,8 % ($p<0,05$), симетричні артрити – у 20,5 % ($p<0,0001$), ентеозити – у 20,5 % ($p<0,05$), частіше спостерігалися ураження суглобів кистей (26,4 %, $p<0,05$) та спостерігалася триваліша ранкова скутість (Ме 40 [20; 60] хв; $p<0,001$), порівняно з дорослим віком. На відміну від дитячого віку, в дорослом віці достовірно частіше розвивався біль у будь-якому відділі хребта (27,5 %, $p<0,01$), сакроілійт (15,0 %, $p<0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, $p<0,01$). За розвитком увійти та дактилітів ці групи не відрізнялися між собою.

Ми проаналізували відмінності віддалених суглобових та позасуглобових наслідків дорослих пацієнтів, позитивних за HLA-B27 (рис.1).

Як видно з таблиці 4, найбільш виражені суглобові (JADI-A) віддалені наслідки ЮІА в дорослому віці виявлено в групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (3,04±4,90), тоді як HLA-B27-позитивні

Таблиця 3

Клінічні прояви у дитячому та дорослому віці HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА

	Удитинстві	У дорослому віці	P
Артрит більше 3 суглобів	14 (36,8 %)	8 (20,5 %)	p<0,05
Артрит суглобів кистей	9 (26,4%)	4 (10,3%)	p<0,05
Симетричний артрит	8 (20,5%)	7 (18,0%)	p<0,0001
Ентеzит	8 (20,5%)	8 (20,5%)	p<0,05
Дактиліти	13 (33,3%)	3 (7,7%)	p>0,05
Сакроіліт	2 (5,0%)	8 (15,0%)	p<0,05
Біль в хребті	1 (2,5%)	11 (27,5%)	p<0,01
Олігоартрит	6 (15,0 %)	18 (45%)	p<0,01
Увеїт	3 (7,9%)	4 (10,3%)	p>0,05
Ранкова скутість, хвилини	40 [20;60]	10 [5;30]	p<0,001
Висипка	1 (2,5%)	0,0%	p<0,0001
Ентероколіт у дорослому віці	1 (2,5%)	0%	p>0,05
Прийом глюкокортикоїдів	21 (58,3%)	8 (22,2%)	p>0,05

Таблиця 4

Індекси JADI-A та JADI-E у дорослих хворих з ЮІА з різними імуногенетичними маркерами

Показник	HLA-B27, M±SD, n=38	РФ/А-ЦЦП, M±SD, n=30	AHA, M±SD, n=12	Негативні всі маркери, M±SD, n=52
JADI-A	1,05±1,99	3,04±4,90*	0,92±2,25	1,93±5,08
JADI-E	0,50±1,06 [#]	0,38±0,70	1,31±1,49 ^{\$}	0,73±1,55

Примітка: відмінності на рівні p<0,05:

* – між HLA-B27- та РФ/А-ЦЦП(+) пацієнтами;

[#] – між HLA-B27(+) та АНА (+) пацієнтами;

^{\$} – між АНА (+) та РФ/А-ЦЦП(+) пацієнтами.

(p<0,05) мали достовірно нижчі показники цього індексу, що свідчить про розвиток меншої кількості віддалених негативних наслідків у них. Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у групі АНА-позитивних хворих (1,31±1,49), порівняно збільш сприятливим перебігом в групах А-ЦЦП/РФ- (0,38±0,70; p<0,05) та HLA-B27-позитивних (0,50±1,06; p<0,05) пацієнтів.

HLA-B27 вважається сильним фактором ризику розвитку ентеzит-артриту, в меншій мірі – псоріатичного артриту, поширеного олігоартриту та полі-артриту, особливо серед дівчат [16]. Відомо, що частота виявлення HLA-B27 у загальній популяції становить приблизно від 10 % до 11,8 % [1, 2]. Однак частота виявлення HLA-B27 у хворих з ЮІА є вищою. Так, частота виявлення HLA-B27 в нашому дослідженні становить 28,8 %, що відповідає даним дослідження для польської популяції (27,2 %) [19] та для естонської популяції (28,6 %) [13]; але є вищою, ніж у США (14 %) [9], у Англії (16,9 %) [15] і у північних країнах (21%) [3]. Виявлення HLA-B27 не є підставою для діагнозу ЮІА, але допомагає встановленню попереднього діагнозу. Зокрема, виявлення HLA-B27 є маркерною ознакою ентеzит-асоційованого варіанту ЮІА. Показано, що частота виявлення HLA-B27 при ентеzит-асоційованому артриті становить приблизно 70 % [11] та 61,3 % [7], що є нижчим, порівняно з нашим дослідженням (95 %).

Довготривалі спостереження дітей з ентеzит-асоційованим ЮІА свідчать про те, що у половини з них у подальшому виявляють сакроіліт [5, 11, 17]. В нашему дослідженні у дорослому віці достовірно частіше (p<0,05) розвивався сакроіліт у HLA-B27 позитивних хворих незалежно від ILAR варіанту ЮІА. Існує обмежена кількість даних щодо зв’язку HLA-B27 з прогнозом захворювання у хворих з ЮІА. У нашему дослідженні встановлено, що наявність HLA-B27 у пацієнтів з ювенільним початком суглобового синдрому асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових пошкоджень (за індексом JADI-A), порівняно з А-ЦЦП/РФ позитивними пацієнтами (p<0,05), та меншої кількості позасуглобових наслідків (за індексом JADI-E) у дорослому віці, порівняно з АНА-позитивними пацієнтами (p<0,05). Однак, інші дослідники описали у хворих ЮІА з виявленням HLA-B27 рідше досягнення ремісії захворювання, частіший розвиток амілоїдозу та значної деструкції суглобів, що потребує артропластики, хоча автори не проводили порівняння з іншими імунологічними групами ЮІА [14].

За даними літератури, у 10-15 % хворих на ентеzит-артрит і олігоартрит (перsistуючий та поширеній) виявляють іридоцикліт чи увеїт [17], однак у дослідженні не вказано, який відсоток з них був HLA-B27-позитивним. У наших HLA-B27-позитив-

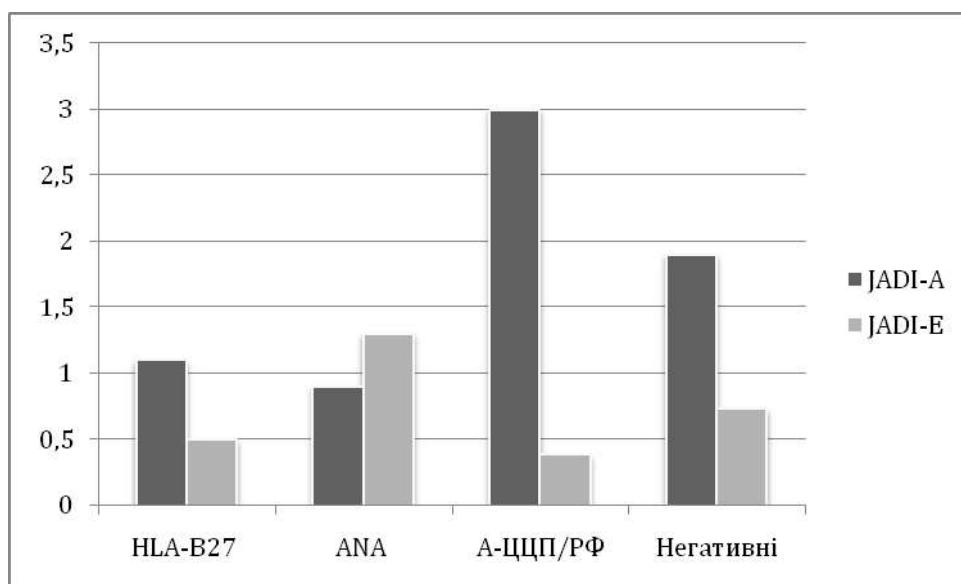


Рис. 1. Віддалені суглобові (JADI-A) та позасуглобові (JADI-E) наслідки ЮІА у дорослих хворих з різними імуногенетичними маркерами.

них пацієнтів пошкодження очей виявлено у дещо меншому відсотку: у 3 (7,9 %) хворих в дитячому віці та у 4 (10,3 %) хворих у дорослому віці, хоча ця вікова відмінність не є достовірною. Отримана нижча частота розвитку увеїту пов’язана з тим, що в нашому дослідженні аналізували лише хворих з виявленім HLA-B27 та не враховували увеїти, що пов’язані з АНА. За нашими результатами, при перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, у 75,9 % хворих із виявленім HLA-B27 у дорослому віці розвинувся анкілозивний спондиліт чи недиференційований спондилоартрит, у 6,9 % – недиференційований артрит, у 3,4 % – псоріатичний артрит та у 13,8 % – ремісія захворювання. В доступній літературі ми не знайшли аналогічних досліджень з трансформації ЮІА у дорослому віці у HLA-B27 позитивних хворих, тому подальші дослідження з вивчення прогностичного значення цього антигену у дорослому віці є актуальними. Показано [10], що віддалені наслідки ЮІА за індексом JADI-E не відрізнялися при різних ILAR варіантах ЮІА та не мали ніякого зв’язку з ревматичними захворюваннями при перегляді діагнозу у дорослому віці, однак автори не проводили дослідження цих індексів у пацієнтів з ЮІА залежно від виявленіх імуногенетичних маркерів, як це було зроблено у нашому дослідженні та доведено, що наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($p<0,05$) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків JADI-E, порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів ($p<0,05$) у дорослому віці.

Наше дослідження має певне обмеження, що пов’язано дослідженням невеликої вибірки (132 хворих) дорослих пацієнтів, з яких виокремлено 38 HLA-B27-позитивних хворих. Однак дослідження також має ряд переваг: використання затверджених в дорослій ревматології методів, що застосовуються відповідно до класифікації захворювань дорослих. Це також перше дослідження для оцінки того, як пацієнти виконують класифікаційні критерії для дорослих ревматичних захворювань згідно різних імуно-генетичних маркерів. Фактично попередні дослідження оцінювали зміну ILAR-категорій з часом та були спроби підтвердити виконання критеріїв для дорослих ревматичних захворювань, однак не оцінювався клінічний стан залежно від виявлених імуногенетичних маркерів у дорослому віці. Тому подальші дослідження у цьому напрямку є перспективними.

ВИСНОВКИ

1. HLA-B27 виявлено у 28,8 % обстежених хворих з ЮІА.
2. Клінічні прояви суглобового синдрому мають певні вікові особливості у HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА: в дитинстві у таких хворих частіше розвиваються симетричне ураження суглобів (20,5 %, $p<0,0001$) та ентеzити (20,5 %, $p<0,05$), частіше спостерігаються ураження суглобів кистей (26,4 %, $p<0,05$), уражаються більше трьох периферичних суглобів (36,8 %, $p<0,05$) та спостерігається триваліша ранкова скутість (Me 40 [20; 60] хв; $p<0,001$), порівняно з дорослим віком. Тоді як в дорослому віці достовірно частіше розвивається біль у

хребті (27,5 %, $p < 0,01$), сакроіліїт (15,0 %, $p < 0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, $p < 0,01$).

3. Наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків JADI-E, порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$) у дорослому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Я.Є. HLAB27 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом: клінічна оцінка 72 хворих // Український ревматологічний журнал. 2007. № 2 (28). С. 61-65.
2. Жолобова Е.С. Иммуногенетические особенности ювенильных хронических артритов // Актуальные вопросы детской кардиологии / VIII конгресс педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии», 2003. С. 25-30.
3. Berntson L, Nordal E, Aalto K. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year follow up cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. 2013. Vol. 40. P. 725-731.
4. Burgos-Vargas R. Juvenileonsetspondyloarthropathies: therapeutic aspects // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. 33-39.
5. Huppertz H.-I. Oligoarthritis im Kindes und Jugendalter // Monatsschrift Kinderheilkunde. 2002. Vol. 150. No. 4 P. 437-444.
6. Kiratiseavee S., Brent H.L. Spondyloarthropathies: using presentation to make the diagnosis // Clevel. Clin. J. Med., 2004. Vol. 71. No. 3. P. 184-205.
7. Lee S.J., Im H.J., Schueler W.C. HLA B27 positive juvenile arthritis with cardiac involvement preceding sacroiliac joint changes. Heart. 2001.86: e19.
8. Li C.W., Hu J., Pi S.H. Clinical characteristics of children with enthesitis related arthritis // Chin. J. Pediatr. 2003. Vol. 41. No. 11. P. 835-838.
9. Murray K.J., Moroldo M.B., Donnelly P. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis associated HLA alleles // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. P. 1843-1853.
10. Oliveira-Ramos F., Eusebio M., Martins F. M. et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfillment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage // RMD Open. 2016. Vol. 2. P.e000304. doi:10.1136/rmdopen-2016-000304.
11. Packham J.C., Browness P. Seronegative Spondyloarthropathies // Arth. Research Campaign. 2001. No 4.P. 26-32.
12. Petty R.E., Sounthwood T.R., Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001 // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. No. 2. P. 390-392.
13. Pruunsild C, Uibo K, Liivamagi H. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study // Scand J Rheumatol. 2007. Vol. 36. P. 7-13.
14. Savolainen H.A., Lehtimäki M., Kautiainen H. et al. HLA B27; a prognostic factor in juvenile chronic arthritis // Clin Rheumatol. 1998. Vol. 17. P. 121-124.
15. Thomson W., Barrett R.D., Donn R. et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations In UK patients // Rheumatology. 2002. Vol. 4. P. 1183-1189.
16. Viola S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // Arthritis. Rheum. 2005. No 52. P. 2092-2102.
17. Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I. Rheumatische Erkrankungen im Kindes und Jugendalter. Berlin, Springer-Verlag. 2013. 672 p.
18. Weiss P. et al/ Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis // Arthritis care & Research. 2011. Vol. 63. No 9. P.1307-1312
19. Ruber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis // Reumatologia. 2015. Vol. 53. No. 3. P. 125-130.

Отримано 25.07.2017

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У HLA-B27-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹Джус М.Б., ¹Мостбауэр Г.В., ¹Карабасевская Т.А., ²Івашковский А.И.

¹Национальный медицинский университет им. О. Богомольца, Киев, Украина

²Александровская городская клиническая больница, Киев, Украина

Актуальность. В группе ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) доказано наличие связей между антигенами гистосовместимости и вариантами ЮИА. Нет единого мнения о том, что ЮИА, ассоциированные с HLA-B27 антигеном, трансформируются во взрослом возрасте в другие заболевания, для которых необходимо пересматривать диагноз, согласно взрослой классификации ревматических заболеваний, один ли это процесс, начавшийся в детстве и продолжающийся во взрослом возрасте, и имеют ли эти два процесса, которые начинаются в детстве и взрослом возрасте, общие признаки и различия.

Цель: определить частоту HLA-B27 у взрослых пациентов с ЮИА в анамнезе, оценить клинические особенности течения артрита во взрослом возрасте и отдаленные суставные и внесуставные последствия ЮИА у этих больных.

Материалы и методы. Проведено обследование 132 молодых взрослых больных с различными вариантами ЮИА в анамнезе (женщин – 70, мужчин – 62) в возрасте $24,3 \pm 8,3$ лет; длительность заболевания $13,6 \pm 9,3$ лет. Оценивали рост, массу, индекс массы тела, анамнестические данные, общее состояние пациента по аналоговой шкале. Проводили анализы крови и оценивали следующие показатели: общий анализ крови, С-реактивный белок количественно, HLA-B27 методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител к HLA B27, анализ крови на ревматоидный фактор (РФ) методом иммуноферментного анализа, антитела IgG к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ЦЦП) методом проточной цитофлуориметрии; тест-система BioRad и антинуклеарные антитела (АНА) методом иммунофлюoresценции; тест-система EUROIMMUN. Использовали пакеты программ «Statistica 6.0» Copyright © StatSoft, Inc. 1984-2001.

Результаты. HLA-B27 выявлено у 38 больных ЮИА (28,8 % всех больных с ЮИА), причем у 95 % больных – с ентезит-артритом, у 28,1 % – с олигоартритом персистирующими, у 36,8 % больных – с олигоартритом распространенным, у 8,3 % больных – с РФ (+) полиартритом и у 10,5 % больных – с системным вариантом ЮИА. При пересмотре диагноза, согласно взрослой номенклатуре, HLA-B27 обнаружено у 61,5 % больных с анкилозирующим спондилитом или недифференцированным спондилоартритом, у 22,7 % больных с недифференцированным артритом, у 100 % больных с псoriатическим артритом и у 31,8 % заболевание находилось в ремиссии. В детстве у HLA-B27 (+) больных чаще наблюдались симметричное поражение суставов (20,5 %, $p < 0,0001$), ентезиты (20,5 %, $p < 0,05$), поражения суставов кистей (26,4 %, $p < 0,05$), поражение более трёх периферических суставов (36,8 %, $p < 0,05$) и длительная утренняя скованность (Ме 40 [20, 60] мин; $p < 0,001$) по сравнению со взрослым возрастом. Во взрослом возрасте достоверно чаще развивались боль в позвоночнике (27,5 %, $p < 0,01$), сакроилиит (15,0 %, $p < 0,05$) и поражения суставов в виде олигоартрита (45 %, $p < 0,01$). Среди HLA-B27-положительных больных 21 % получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 26,3 % – один болезнемодифицирующий препарат (БМП) и НПВП, 31,6 % – более одного БМП, а 21,1 % – комбинацию различных БМП и препаратов иммунобиологической терапии (ИБТ). Глюкокортикоиды в детстве принимали 58,3 % больных, а во взрослом возрасте только 22,2 % больных, хотя это различие не было достоверным. Учитывая наличие активного заболевания, необходимость в интенсификации терапии во взрослом возрасте была у 42,1 % пациентов, причем 26,3 % нуждались в назначении ИБТ в виде ингибиторов фактора некроза опухолей TNF- α . Наиболее выраженные суставные (JADI-A) отдаленные последствия ЮИА во взрослом возрасте обнаружены в группе А-ЦЦП/РФ-положительных пациентов ($3,04 \pm 4,90$), тогда как HLA-B27 – положительные имели достоверно более низкие показатели этого индекса, что свидетельствует о развитии меньшего количества отдаленных негативных последствий у них. Внесуставные отдаленные последствия (JADI-E) наиболее выражены в группе АНА-положительных больных ($1,31 \pm 1,49$) по сравнению с более благоприятным течением в группах А-ЦЦП/РФ- ($0,38 \pm 0,70$; $p < 0,05$) и HLA-B27-положительных ($0,50 \pm 1,06$; $p < 0,05$) пациентов.

Выводы. Клинические проявления суставного синдрома имеют определенные возрастные особенности у HLA-B27-положительных пациентов с ЮИА: в детстве у них чаще развиваются симметричное поражение суставов, ентезиты, поражения суставов кистей, поражается более трёх периферических суставов и наблюдается длительная утренняя скованность, по сравнению со взрослым возрастом, а во взрослом возрасте чаще развивается боль в позвоночнике, сакроилиит и олигоартрикулярные поражения. Наличие HLA-B27 антигена у пациентов с ЮИА ассоциируется с развитием меньшего количества отдаленных суставных повреждений (JADI-A) по сравнению с группой А-ЦЦП/РФ-положительных пациентов ($p < 0,05$) и меньшего количества отдаленных внесуставных последствий (JADI-E) по сравнению с группой АНА-положительных пациентов ($p < 0,05$) во взрослом возрасте.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, HLA-B27, взрослые, отдаленные последствия.

CLINICAL COURSE OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN HLA-B27-POSITIVE PATIENTS IN ADULTHOOD

¹*Dzhus M.B.*, ¹*Mostbauer H.V.*, ¹*Karasevska T.A.*, ²*Ivashkivsky O.I.*

¹ *O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Oleksandrivska City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine*

Relevance. The existence of associations between histocompatibility antigens and JIA variants has been proved. There is no consensus that the JIAs associated with HLA-B27 antigen are transformed in adulthood into other diseases for which it is necessary to revise the diagnosis, according to the adult classification of rheumatic diseases. Is this one process that began in childhood and continues into adulthood, and whether these two processes that begin in childhood and adulthood have common signs and differences? There is few data about the hallmarks of the disease and outcome in adulthood.

Objective. To investigate the frequency of HLA-B27 detection in adult patients with a history of JIA and to evaluate the clinical features of the course of arthritis in adulthood and the long-term articular and extra-articular consequences of JIA.

Materials and methods. A survey of 132 young adult patients with different variants of JIA in the history (70 women, 62 males), aged – 24,3±8,3 years; disease duration – 13,6±9,3 years. We evaluated body mass index, anamnestic data, visual analogue scale, C-reactive protein quantitatively, HLA-B27, rheumatoid factor (RF), IgG-antibody to cyclic citrulline peptide (anti-CCP) and antinuclear antibody (ANA). Long-term effects JIA assessed by joint indices (JADI-A) and extraarticular (JADI-E) damage. Disease activity in childhood and adulthood was assessed on a scale JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) and DAS 28. For statistic analyses we use the Statistica 6.0 software packages Copyright © StatSoft, Inc. 1984-2001.

Results. HLA-B27 was found in 38 patients with JIA (28,8 %), including 95 % of patients with enthesitis-related arthritis, 28,1 % – with persistent oligoarthritis and 36,8 % of patients with extended oligoarthritis, 8,3 % – with RF-positive JIA and 10,5 % – with the systemic onset JIA. According adult classification 61,5 % of patients with positive HLA-B27 antigen in adulthood developed ankylosing spondilitis or undifferentiated spondiloarthritis, in 22,7 % – undifferentiated arthritis, 100 % – psoriatic arthritis and 31,8 % – remission of the disease. In the childhood in HLA-B27 (+) patients, symmetrical joint damage (20,5 %, p<0,0001), enthesitis (20,5 %, p<0,05), lesion of the joints of the hands (26,4 %, p<0,05), defeat of more than 3 peripheral joints (36,8 %, p <0,05) and longer morning stiffness (Me 40 [20; 60] min, p<0,001) were observed more often, compared with adult age. In adulthood, pain in the spine was significantly more frequent (27,5 %, p<0,01), as well as sacroilitis (15,0 %, p<0,05) and oligoarthritis (45 %, p<0,01). Only 21 % HLA-B27-positive patients received NSAIDs, 26,3 % had one DMARD and NSAIDs, 31,6 % had more than one DMARDs, and 21,1 % had a combination of different DMARDs and biological therapy (BTs). In childhood 58,3 % of patients received glucocorticoids and in adulthood only 22,2 % of patients but this difference was not significant. 42,1 % of adults needed intensification of therapy, 26,3 % of patients required BT. The most significant joint damages (JADI-A) in adulthood were found in the anti-CCP/RF-positive patients (3,04±4,90), whereas HLA-B27- positive patients had the lowest rates of this index, that shows the development of less remote negative consequences. Extra-articular damages (JADI-E) were most pronounced in ANA-positive patients (1,31±1,49), compared with a more favorable course in the groups anti-CCP/RF- (0,38±0,70; p <0,05) and HLA-B27-positive (0,50±1,06; p <0,05) patients.

Conclusion. Clinical manifestations of articular syndrome have certain age-related peculiarities in HLA-B27-positive patients with JIA: symmetrical joint damage, enthesitis, lesion of the joints of the hands, affections of more than 3 peripheral joints, and more prolonged morning stiffness are observed in childhood but in adulthood, pain in the spine, sacroilitis and oligoarticular lesion are more common. The presence of HLA-B27 antigen in patients with JIA is associated with the development of a smaller number of long-range articular damage (JADI-A), compared to the anti-CCP/RF-positive group (p <0,05) and less of the remote extra-articular effects (JADI- E) compared with the group of ANA-positive patients (p <0,05) in an adulthood.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, HLA-B27, long-term consequences, adults.