

Н.В. Банадига, О.Р. Боярчук

ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ. У 56 дітей з гострою ревматичною лихоманкою та 39 хворих із ювенільним ревматоїдним артритом проведено аналіз клініко-лабораторних характеристик з визначенням показників цитокинового профілю та специфічного імунітету. Визначено ключові клінічні, лабораторні та імунологічні диференційно-діагностичні ознаки суглобового синдрому при гострій ревматичній лихоманці та ювенільному ревматоїдному артриті.

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ. У 56 детей с острой ревматической лихорадкой и у 39 больных с ювенильным ревматоидным артритом проведен анализ клинико-лабораторных характеристик с определением показателей цитокинового профиля и специфического иммунитета. Определены ключевые клинические, лабораторные и иммунологические дифференциально-диагностические признаки суставного синдрома при острой ревматической лихорадке и ювенильном ревматоидном артрите.

QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF JOINT SYNDROME IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER. Analysis of clinical and laboratory characteristics with determinations of specific immunity indices and cytokine profile were conducted in 56 children with acute rheumatic fever and in 39 patients with juvenile rheumatoid arthritis. The main clinical, laboratory and immunological characteristics of differential diagnosis of joint syndrome in children with acute rheumatic fever and juvenile rheumatoid arthritis were determined.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, ювенільний ревматоїдний артрит, специфічний імунітет, цитокіни, діти.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, ювенильный ревматоидный артрит, специфический иммунитет, цитокины, дети.

Key words: acute rheumatic fever, juvenile rheumatoid arthritis, specific immunity, cytokines, children.

ВСТУП. Однією з провідних діагностичних ознак гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) є суглобовий синдром. Саме він поряд з гіпертермією є одним із перших проявів захворювання, що зумовлює звертання за медичною допомогою. В першому варіанті критеріїв діагностики ГРЛ Джонса, які були сформульовані в середині минулого століття, ураження суглобів відносили до основних критеріїв хвороби. В подальшому суглобовий синдром був деталізований: артрит було віднесено до великих критеріїв ревматизму, а артралгії – до малих [14]. Артрит зустрічається у 70-75 % дітей з ГРЛ, артралгії – у 10-15 % [4, 7]. І хоча на сьогодні визначені клінічні діагностичні критерії ураження суглобів при ГРЛ, все ж таки на практиці помилкові діагнози трапляються нерідко. Окремі автори [11] виявили неправильну інтерпретацію суглобового синдрому у 18,9 % хворих, що зумовило гіпердіагностику ГРЛ. Найчастіше труднощі виникали у диференційній діагностиці артриту при ГРЛ та реактивного артриту, ревматоїдного артриту та остеоартрозу, ускладненого синовітом. Стійкі артралгії у хворих на хронічний тонзиліт при поєднанні з вторинною кардіоміопатією зумовлювали також певні діагностичні помилки. У нашому попередньому дослідженні ми показали, що у 45,0 % хворих з ГРЛ виставлялися помилкові діагнози на догоспітальному етапі і вони стосувалися частіше суглобового синдрому [5]. В клінічній практиці мають місце явища як

гіпердіагностики, так і несвоєчасної діагностики ГРЛ [9].

Нашу увагу привернуло питання диференційної діагностики суглобового синдрому у дітей з ГРЛ та ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Останніми роками відмічається зростання захворюваності на ЮРА [6]. Велике значення надається ранній постановці діагнозу. Важливу роль має вчасне призначення базисної терапії, до кінцевого формування аутоімунних механізмів та деструкції суглобового хряща, що має суттєве значення в подальшому перебігу та прогресуванні хвороби [2, 8, 11]. В той же час при ГРЛ визначений етіологічний чинник, тому провідною ланкою в терапії є етіотропне лікування, направлене на елімінацію β -гемолітичного стрептокока групи А. Важливо, як для лікаря первинної ланки, так і для ревматолога визначитись з правильним діагнозом вже з перших днів хвороби. У третьої частини дітей, яким помилково було виставлено діагноз ЮРА замість ГРЛ та не проводилась специфічна вторинна профілактика стрептококової інфекції, мало місце формування набутих вад серця [9]. Вказується на типовий продромальний період при ревматоїдному артриті, мігруючий характер болю в суглобах в дебюті захворювання, підвищення температури тіла, що характерно для ГРЛ та створює труднощі вчасної діагностики [3]. В той же час така характерна ознака ЮРА як ранкова скутість, є суб'єктивною

ознакою, що ускладнює діагностику у дітей молодшого віку [9].

Метою нашої роботи було покращити диференційну діагностику ГРЛ та ЮРА у дітей завдяки визначенню їх основних клініко-лабораторних критеріїв.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено аналіз клініко-лабораторних характеристик у 95 дітей віком від 2 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в педіатричних відділеннях міської дитячої комунальної лікарні та обласної дитячої клінічної лікарні м. Тернополя. 56 хворих було з ГРЛ та 39 дітей – з ЮРА. Контрольну групу склали 30 здорових дітей.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004, діагноз ЮРА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Американського коледжу ревматологів (ACR, 1987) [12, 15].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, проводили імунологічне дослідження у 15 дітей з ГРЛ та у 32 пацієнтів з ЮРА. Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В- лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків). Гуморальну ланку імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, Е за методом двосайтового імуноферментного аналізу з використанням специфічних антиглобулінових кон'югатів. Вміст прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-8, ІФН- γ) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) визначали

в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ "Укрмед Дон", Донецьк. Результати виражали в пг/мл.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Exel" та "Statistica – 6,0". Достовірність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Суглобовий синдром спостерігався у 42 (75,0 %) дітей з ГРЛ. Явища артриту мали місце у 27 (48,2 %) хворих, артралгії – у 15 (26,8 %) пацієнтів.

Діти з ГРЛ були віком від 4 до 17 років, середній показник становив $(10,35 \pm 0,49)$ років. Вік дітей, хворих на ЮРА, був від 2 до 17 років (рис. 1). Середній вік пацієнтів становив $(13,85 \pm 0,55)$ років, $P < 0,001$ порівняно з хворими на ГРЛ. Якщо ГРЛ однаково часто зустрічається в різних вікових періодах, з незначним піком у 9-12 років, то ЮРА рідко має місце в дошкільному та молодшому шкільному віці. Більшість становили пацієнти пубертатного віку (14-17 років) – 26 дітей (66,7 %). У 12 дітей тривалість ЮРА становила до 1 року.

У групі дітей з ГРЛ хлопчиків було 37 (66,1 %), тоді як при ЮРА переважали дівчатка – 22 (56,4 %), (рис. 2).

Порівнюючи основні клінічні та лабораторні ознаки ГРЛ та ЮРА, (табл. 1) ми виявили діагностичне значення окремих показників, які проявляються вже на ранніх стадіях хвороби. Так, у дітей з ГРЛ достовірно частіше спостерігалось підвищення температури тіла, у більшій частини хворих – до фебрильних цифр.

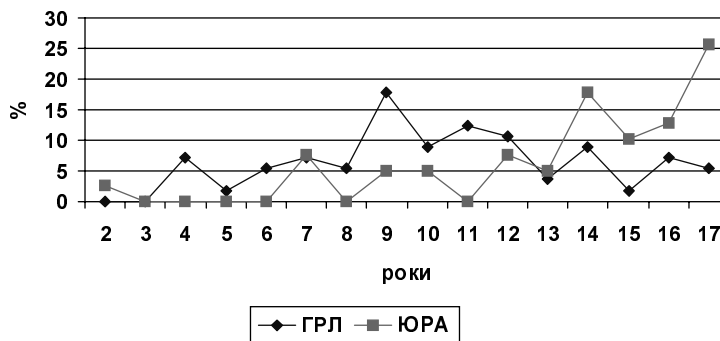


Рис. 1. Розподіл дітей з ГРЛ та ЮРА за віком (0).

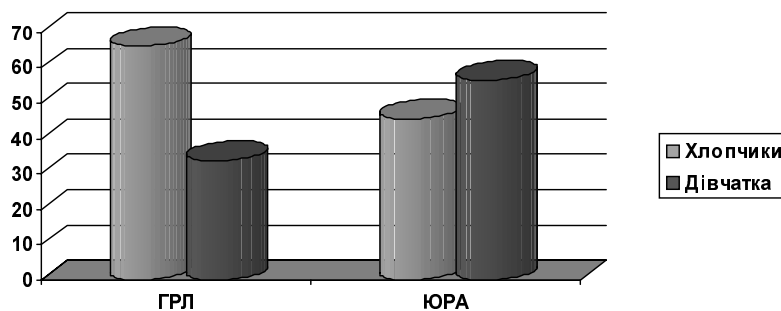


Рис. 2. Розподіл дітей з ГРЛ та ЮРА за статтю (0).

Підтверджено значення мігруючого характеру артриту в діагностиці ГРЛ, в той час при постановці діагнозу ЮРА важливу роль відіграють такі ознаки, як симетричність ураження суглобів та наявність ранкової скутості, які вірогідно частіше зустрічалися у даної групи дітей. Важливе значення в діагностиці ГРЛ мають великі діагностичні критерії захворювання. Так, кардит визначався у всіх хворих з ГРЛ. Проте частота поширеності шкірних проявів захворювання не була достовірно частішою у хворих на ГРЛ. Хоча можна відмітити специфічність кільцеподібної еритеми та ревматичних вузликів, які останніми ро-

ками зустрічаються рідко. Шкірні прояви ЮРА також є високоспецифічними і спостерігалися у 4 дівчаток з поліартрикулярним варіантом хвороби, серопозитивних за ревматоїдним фактором на першому році хвороби. У дітей з ЮРА вірогідно більша середня кількість запальних суглобів, хоча переважання поліартрикулярних форм ураження суглобів не було суттєвим. У дебюті ГРЛ були більше виражені запальні зміни, про що свідчать підвищені показники швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та позитивний С-реактивний протеїн (СРБ) у більшого числа дітей з ревматизмом.

Таблиця 1. Порівняльна клініко-лабораторна характеристика перебігу артриту у хворих з ГРЛ та ЮРА

Критерій	ГРЛ з артритом, n=27		ЮРА, n=39		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Лихоманка	19	70,37±8,79	3	7,69±4,27	<0,001
Олігоартрит	13	48,15±9,62	16	41,03±7,88	>0,05
Поліартрит	14	51,85±9,62	23	58,97±7,88	>0,05
Мігруючий артрит	16	59,26±9,45	2	5,13±3,53	<0,001
Симетричний артрит	9	33,33±9,07	28	71,79±7,21	<0,01
Ранкова скутість	1	3,70±3,63	28	71,79±7,21	<0,001
Артрит суглобів кисті	7	25,93±8,43	18	46,15±7,98	>0,05
Кардит	27	100,0±1,92	-	0	<0,001
Шкірні прояви	6	22,22±8,00	4	10,26±4,86	>0,05
Кількість запальних суглобів	2,96±0,28		7,24±1,45		<0,05
Пришвидшена ШОЕ	12	44,44±9,56	8	20,51±6,47	<0,05
ШОЕ, мм/год	20,33±3,12		13,05±2,06		>0,05
Позитивний СРБ	21	77,78±8,00	8	20,51±6,47	<0,001
АСЛ-О, МО	315,8±35,2		260,00±9,13		>0,05

Крім того, діти з ГРЛ добре відповідали на проти-запальну терапію (2,89±1,32) днів. В дебюті ЮРА відмічалася також позитивна відповідь на протизапальну терапію нестероїдними протизапальними засобами, проте, вона була короткочасною, з рецидивом артриту навіть на фоні стандартної протизапальної терапії. У дітей з ГРЛ рецидивів артриту після припинення лікування ми не спостерігали.

При вивченні показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та цитокінового профілю встановлено вірогідне пригнічення Т-ланки імунітету у хворих як з ГРЛ, так і при ЮРА (табл. 2), що відобразилося у зниженні рівня CD3+, CD16+, CD4+, CD8+ та підвищенні імунорегуляторного індексу (ІРІ), хоча різниця вказаних показників між групами дітей з ЮРА та ГРЛ не суттєва. В той же час спостерігалось підвищення середнього показника CD22+ (В-лімфоцитів) у дітей з ГРЛ порівняно з групою контролю та групою хворих з ЮРА, що може свідчити про значну роль В-ланки імунітету в патогенезі саме ГРЛ. Проте у дітей з ЮРА визначалися достовірно вищі показники імуноглобулінів класів А та М, в той час як при ГРЛ спостерігалось вірогідно більше зростання імуноглобуліну Е. Зростання рівня циркулюючих імунних комплексів мало місце в обох групах дітей.

Аналізуючи зміни цитокінового профілю було встановлено, що при ГРЛ більше зростає активність ФНП-α, тоді як для ЮРА характерно вірогідне підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, показник якого зростає вже в дебюті захворювання, що відіграє важливе значення в ранній діагностиці хвороби.

Синтез Іg Е активується, перш за все ІЛ-4, який індукує проліферацію В-клітин, експресію Fc-рецепторів до ІgЕ [1], що може пояснювати суттєвіші зміни CD22+ та рівня ІgЕ у дітей з ГРЛ та доводить роль ІЛ-4 в патогенезі ГРЛ.

Підвищення активності ІЛ-10 в дебюті захворювання було відмічено і іншими дослідниками [2]. Експериментальні дослідження показали регуляцію продукції ІЛ-1 та ФНП-α синовіальною оболонкою інтерлейкінами 4 та 10 [13].

ВИСНОВКИ. ГРЛ частіше зустрічається у хлопчиків віком від 9 до 12 років, тоді як від ЮРА здебільшого страждають дівчата пубертатного віку (14-17 років).

1. Для суглобового синдрому при ГРЛ характерно мігруючий характер артриту, а для ЮРА характерні ранкова скутість та симетричність ураження суглобів.

2. У дітей з ГРЛ відмічаються суттєвіші зміни з боку CD22+, Іg Е та ФНП-α, тоді як при ЮРА відмічається

Таблиця 2. Порівняльна характеристика імунологічних показників у хворих з ГРЛ та ЮРА (M±m)

ГРЛ зарЛт	иРаомР, пт	=27т	M ₁	Ю2Ат	M ₁ т	M ₂
39Кейт т	бсі. %ніКкт	1кі. %і. інКт	0сіскт	1біКхнін%т	0сіскт	±сіскт
39. . ейт т	нсі. %сіК8т	н. і%хсік8т	0сіскт	ннін8хсіКкт	±сіскт	0сіскт
39нбейт т	нКі8КхсіК1т	н. і1нхсіб. т	0сіскт	н. ік. хсі. 8т	0сіскт	±сіскт
391ейт т	К8іККхсі%т	К. і. %ніК%т	0сіскт	К. ібнхсі8Кт	0сіскт	±сіскт
396ейт т	. сіб%сіб6т	н. іккхсі%т	0сіскт	нКі% хсі18т	0сіскт	±сіскт
44	ні8кхсіскт	. ібкхсінКт	0сіскт	. і1. хсіскт	0сіскт	±сіскт
4тЮлг, т	ні%сіскт	. і1бхсі. 1т	0сіскт	1іКхсі1. т	0сіскт	0сіскт
4т5 іплг, т	ні. 8хсіскт	ні1бхсі. т	±сіскт	. інбхсіскт	0сіскт	0сіскт
4т> іплг, т	н. ібнхсі%т	н8іКхні%т	0сіскт	н8іб. хніК6т	0сіскт	±сіскт
4тПітн ³ тМуг, т	бсіб8х%скт	б%бібнхнібі. 6т	0сіскт	КсіКсіКхкі%т	0сіскт	0сіскт
ю4ітСРув	ббі1. хніК. т	. к. іКбхКіскт	0сіскт	. сбі. кх. 1іб. т	0сіскт	±сіскт
ь дГ-ШіплгС, т	ннікх. іб. т	. . 8ісбхбік1ст	0сіскт	б. і1Кх. КіК. т	0сіскт	0сіскт
4-1іплгС, т	. біК8х. ібКт	н. . і%хнібі. %т	0сіскт	нн. і% хКсі%т	0сіскт	±сіскт
4-біплгС, т	н8і% хні6%т	КсібсхКіскт	0сіскт	1нік1х%. 6т	0сіскт	±сіскт
4-нсіплгС, т	Ккі6бх. іК8т	бсі81хніксі8т	±сіскт	н81і%х1ні88т	0сіскт	0сіскт
4 д-ліплгС, т	бік. х. і16т	К. ікКхн. ібКт	0сіскт	кнібнхнібіКт	0сіскт	±сіскт

Примітки: 1. p₁ – достовірність показників відносно контрольної групи;
2. p₂ – достовірність показників дітей з ЮРА відносно групи з ГРЛ.

значніша гіперпродукція імуноглобулінів класів А, М та активація ІЛ-10, що може мати диференційно-діагностичне значення в дебюті хвороби.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективним вважаємо подальше вивчення ко-

реляційних зв'язків між активністю цитокінів, показниками клітинного та гуморального імунітету, клінічними та лабораторно-інструментальними показниками захворювань для встановлення патогенетичних механізмів розвитку захворювань та можливостей впливу на основні ланки патогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія. / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 5-132.
2. Беляева И.Б. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. Учебное пособие. /И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Т.Н. Трофимова.- СПб: Изд. Дом СПб МАПО, 2007.-102 с.
3. Бенца Т. Дифференциальная диагностика при суставном синдроме /Т.Бенца //Ліки України. – 2004. - № 12. – С. 21-29.
4. Бенца Т. Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца: современное состояние проблемы. /Т.Бенца //Ліки України. – 2004. - № 7-8. –С. 17-21.
5. Боярчук О.Р. Гостра ревматична лихоманка у дітей: минуле і сьогоднішнє / О.Р.Боярчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2010. - № 2. - С. 38-40.
6. Волосовець О.П. Аналіз роботи дитячої кардіоревматологічної служби та шляхи її поліпшення в Україні / О.П. Волосовець // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. - № 4. – С. 70-71.
7. Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології / О.П. Волосовець //Здоров'я ребенка 2010. - № 3 (24). – С. 106-110.
8. Коваленко В.М.Основні підходи до ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом згідно з останніми рекомендаціями Європейської антиревматичної

ліги (2010) /В.М.Коваленко, Н.М.Шуба, О.П.Борткевич, Ю.В.Білявська //Український ревматологічний журнал. – 2010. - № 4 (42). – С. 6-16.
9. Омельченко Л.І. Суглобовий синдром у дітей: труднощі диференційної діагностики /Л. І.Омельченко, О.А.Ошлянська, В.Б.Ніколаєнко та ін. //Современная педиатрия. – 2006. - № 1 (10). – С. 113-117.
10. Швед М.І. Ревматизм: міфи та реальність / М.І.Швед, М.В. Гребеник //Medicus Amicus. –2003. - № 5. –С.11. ; -№ 6. –С.4-7.
11. Шуба Н.М. Обґрунтування сучасних підходів до лікування раннього ревматоїдного артриту: Метод. рекомендації. – К., 2003. – 32 с.
12. Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology / J. T.Cassidy, R. E. Petty / Elsevier Saunders, 2005. – P. 19-251.
13. Regulatory role of interleukin-10 in joint inflammation and cartilage destruction in murine streptococcal cell wallarthritis. More therapeutic benefit with IL-4/IL-10 combination therapy than with IL-10 treatment alone / E. Lubberts, L. A. B.Joosten, M. A. Helsen [et al.] //Cytokine.- 1998. – № 10. – P. 361–369.
14. Narula J. Diagnosis of active rheumatic carditis; the echoes of a change / J. Narula, Y. Chandrasekhar, S. Rashimtoola // Circulation. - 1999. – № 100. – P. 1576–1581.
15. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October – 1 November 2001. WHO technical report series. – 2004. – 923. –122 p.