

## АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Банадига Н.В., Боярчук О.Р., Сагаль І.Р., Микуляк І.Д., Митник А.Л.

*Державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,  
Міська дитяча клінічна лікарня, м. Тернопіль*

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) є одним з найбільш поширених запальних захворювань суглобів у дітей, яке характеризується хронічним прогресуючим перебігом та швидкою інвалідизацією [1, 2]. В патогенезі хвороби основну роль відіграють аутоімунні механізми, які призводять до деструкції хряща з розвитком остеопорозу. В останні роки велике значення надається ранній діагностиці ЮРА, оскільки в перші два роки захворювання найшвидше прогресують локальні зміни в кісткових тканинах [3]. Групою експертів Американського Коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) розроблено алгоритм обстеження хворого з неспецифічним синовітом невідомого генезу для виявлення пацієнтів з високим ризиком ерозивного ревматоїдного артриту [4,5].

На сьогодні встановлено, що ревматоїдний артрит – це гетерогенне захворювання, із складним поєднанням вроджених та набутих дефектів імунорегуляторних механізмів та різними варіантами дебютів [6]. Його перебіг може варіювати від легких форм до тяжкої деструкції суглобів протягом перших років хвороби [7]. У дітей також виявлено декілька варіантів дебюту хвороби, які визначають її подальше прогресування й перебіг [1]. Ураження кісткової тканини при ЮРА можуть мати як локальний характер, так і викликати системні зміни, які частіше пов'язані з використанням глюкокортикоїдів. Явища остеопорозу виявляли в 47% дітей з ЮРА вже в перші місяці захворювання [8]. При прогресуванні хвороби випадки деструкції хряща зростали.

Провідну роль в розвитку ЮРА відіграють імунологічні механізми. На сьогодні доведена ключова роль фактора некрозу пух-

лин альфа (ФНО- $\alpha$ ) у розвитку хвороби [9], проте дані щодо особливостей специфічного імунітету та інших показників цитокинового профілю при ЮРА суперечливі [1].

Метою нашої роботи було встановити прогностичні фактори ризику розвитку остеопорозу в дітей з ЮРА.

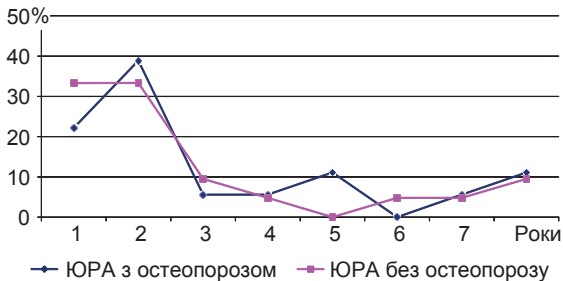
Матеріали й методи дослідження. Під спостереженням було 39 дітей віком від 2 до 17 років з ЮРА. Залежно від наявності деструктивних змін у суглобі при рентгенологічному дослідженні, всі хворі були поділені на 2 групи. До першої групи ввійшло 18 дітей, у яких було виявлено остеопороз. Другу групу складала 21 дитина з ЮРА без виявлених ознак остеопорозу на даному етапі обстеження. Контрольну групу утворили 30 здорових дітей. Діагностику ЮРА проводили на основі критеріїв ACR (1987).

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, проводили імунологічне дослідження. Діагностику остеопорозу проводили за рентгенологічними ознаками. Відповідно визначали рентгенологічну стадію ЮРА за Steinbroker. 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- $\alpha$ , ІЛ-8, ІФН- $\gamma$ ) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з ви-

користанням тест-наборів ТОВ «Укрмед Дон», Донецьк, результати виражали в пг/мл.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми «Microsoft Excel» та «Statistica-6,0». Достовірність середніх величин визначали за допомогою критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Групи хворих були репрезентативні за віком і статтю. Середній вік у дітей першої групи був (14,50±0,66) років, у дітей другої групи - (12,95±0,87) років, p>0,05. У першій групі дівчатка становили 50,0%, у другій групі - 61,9%. Тривалість ЮРА становила від 6 місяців до 8 років в обох групах (рис.). Початок захворювання припадав на віковий період від 1,5 до 16 років.



**Рисунок.** Розподіл дітей обох груп з ЮРА залежно від тривалості хвороби.

Як видно на представленому малюнку, в більшій частині дітей тривалість захворювання становила до 2-х років незалежно від наявності остеопорозу, що підтверджує думку, що перші роки хвороби є вирішаль-

ними у формуванні локальних деструктивних змін у суглобах.

Поліартрит мав місце у 68,4% дітей першої групи та в 57,1% хворих другої групи. Позитивний ревматоїдний фактор спостерігався в 27,8% дітей з ЮРА та остеопорозом, тоді як усі діти з ЮРА, в яких рентгенологічно не було виявлено деструктивних змін, були серонегативні за ревматоїдним фактором, що свідчить про його прогностичне значення у формуванні деструкції хряща та виникненні остеопорозу.

Проведено аналіз імунологічних показників (клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокинового профілю) в дітей з ЮРА залежно від наявності локального остеопорозу (табл.).

Як видно на представленій таблиці, в дітей з ЮРА спостерігається пригнічення клітинної ланки імунітету, що відображається в зниженні рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+; при цьому підвищується імунорегуляторний індекс та активується гуморальна ланка імунітету - вірогідно зростають показники IgA, IgM, IgG та IgE незалежно від наявності деструктивних змін кісткової тканини. Виявлено підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в обох групах, причому в дітей з наявністю остеопорозу їх рівень вірогідно більший (<0,05).

Що стосується цитокинового профілю, то нами встановлено достовірне підвищення показника ФНП-α у дітей з остеопорозом, у той час як у другій групі його рі-

**Таблиця.** Імунологічні показники в дітей з ЮРА залежно від наявності локального остеопорозу (M±m)

Показник	Контрольна група	ЮРА з остеопорозом	p <sub>1</sub>	ЮРА без остеопорозу	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
CD3+, %	60,27±1,35	46,29±1,66	<0,001	46,70±1,46	<0,001	>0,05
CD22+, %	10,27±0,39	11,35±0,51	>0,05	11,23±0,45	>0,05	>0,05
CD16+, %	13,93±0,34	12,69±0,43	<0,05	12,59±0,41	<0,05	>0,05
CD4+, %	39,33±0,74	33,24±1,46	<0,01	33,59±1,19	<0,01	>0,05
CD8+, %	20,67±0,68	13,15±0,68	<0,001	13,82±0,74	<0,001	>0,05
CD4+/CD8+	1,95±0,05	2,39±0,09	<0,001	2,47±0,07	<0,001	>0,05
Ig A, г/л	1,77±0,10	4,42±0,61	<0,001	4,11±0,51	<0,001	>0,05
Ig M, г/л	1,29±0,13	2,27±0,16	<0,001	2,14±0,17	<0,001	>0,05
Ig G, г/л	12,61±0,76	20,02±1,71	<0,001	19,23±1,99	<0,01	>0,05
Ig E, 10 <sup>3</sup> Од/л	80,69±7,05	309,24±52,77	<0,001	291,47±88,26	<0,05	>0,05
ЦІК, ум.од.	68,42±19,32	276,10±26,11	<0,001	192,8±23,93	<0,001	<0,05
ФНП-α, пг/мл	11,55±2,62	114,37±31,83	<0,01	50,02±20,98	>0,05	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	26,39±2,63	127,69±47,84	<0,05	98,26±37,67	>0,05	>0,05
ІЛ-8, пг/мл	19,72±1,87	53,66±10,63	<0,01	29,01±4,98	>0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	35,88±2,39	177,89±48,13	<0,01	156,09±44,85	<0,05	>0,05
ІФН-γ, пг/мл	6,52±2,48	51,81±22,18	<0,05	54,05±21,13	<0,05	>0,05

Примітки: p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей показників у порівнянні з контрольною групою; p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей показників у дітей з ЮРА з остеопорозом та без остеопорозу.

вень зростає несуттєво. Аналогічні зміни ми спостерігали й з боку ІЛ-4 та ІЛ-8, рівень яких зростає лише в дітей з ЮРА та остеопорозом, тоді як показники ІЛ-10 та ІФН- $\gamma$  підвищувались в усіх дітей з ЮРА, незалежно від наявності остеопорозу.

Отже, нами підтверджено важливу роль ФНП- $\alpha$  у формуванні деструктивних змін кісткової тканини. Крім того, встановлено значення прозапального цитокіну ІЛ-8 та протизапального ІЛ-4 у виникненні локального остеопорозу в дітей з ЮРА. Високий рівень ЦІК також є предиктором формування остеопорозу.

Серед базисних препаратів діти найчастіше отримували метотрексат. У першій групі метотрексат отримували 12 (66,7%) дітей та лише п'ятьом з них препарат було призначено в перші місяці хвороби. У більшості з решти пацієнтів пізніше призначення хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів було зумовлено труднощами вчасного встановлення діагнозу. Діти тривало лікувались в ортопеда чи іншого спеціаліста й потрапляли до ревматолога вже з наявністю деструктивних змін. Гормонотерапію отримували 6 (33,3%) хворих першої групи, частіше коротким курсом та в невеликих дозах. У другій групі метотрексат отримували 9 (42,8%) дітей, гормонотерапія була призначена лише 1 дитині.

Наші результати узгоджуються з думкою більшості авторів, які показали, що серопозитивність за ревматоїдним фактором у дебюті хвороби є предиктором швидкого прогресування раннього ревматоїдного артриту в дорослих та формування локальних деструктивних змін [3]. Нами не встановлено значення статі в прогресуванні суглобових змін. Літературні дані навколо цього питання також суперечливі, хоча встановлено різний темп деструкції суглобів в осіб жіночої та чоловічої статі [10]. Інші автори також показали участь низьких цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) у розвитку остеобластів [9], що має важливе значення у формуванні кісткових змін при ревматологічних захворюваннях.

#### Висновки.

1. Прогностично несприятливими факторами розвитку локального остеопорозу при

ЮРА є серопозитивність за ревматоїдним фактором, високі показники ЦІК, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 та ІЛ-4.

2. Діти із групи ризику розвитку остеопорозу потребують максимально раннього призначення хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів в оптимальних терапевтичних дозах.

#### Література

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology / J.T. Cassidy, R.E. Petty. - Elsevier Saunders, 2005. - P. 19-251.
2. Бойко Я.Є. Еволюція поглядів на класифікацію та терапію ювенільного ідіопатичного артриту / Я.Є. Бойко // Український ревматологічний журнал. - 2008. - № 1 (31). - С. 30-37.
3. Bukhari M. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort / Lunt M., Harrison B.J. [et al.] // Arthritis Rheum. - 2002. - Vol. 46. - P. 906-912.
4. Aletaha D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative / Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - Vol. 69. - P. 1580-1588.
5. 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.
6. Білявська Ю.В. Особливості клініки та діагностики ревматоїдного артриту на ранніх стадіях / Ю.В. Білявська // Український ревматологічний журнал. - 2007. - № 2 (28). - С. 66-68.
7. Young A. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the early rheumatoid arthritis study (ERAS) / Dixey J., Kulinskaya E. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61. - P. 335-340.
8. Марушко Т.В. Лечение остеопенического синдрома при ревматоидном артрите у детей / Т.В. Марушко // Современная педиатрия. - 2004. - № 4 (5). - С. 101-105.
9. Коваленко В.М. Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні хвороби суглобів: моніторинг та напрямки фармакотерапії / В.М. Коваленко // Український ревматологічний журнал / Матеріали Пленуму асоціації ревматологів України «Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні захворювання» - 2007. - № 3 (29). - С. 66-69.
10. Борткевич О.П. Прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів у хворих на ранній ревматоїдний артрит і прогнозування його перебігу / О.П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. - 2003. - № 3 (13). - С. 62-68.