

Results. In the course of mathematical calculations and experimental research of stress-strain state of orthopedic constructions on dental implants it was studied that the tension in the hub with the angle ledge at 90° is 2.6 times greater than with 135° angle ($p < 0.05$). It was experimentally proved that optimal abutment conical angle is 7.5°, and by optimizing cone angle the maximum tension in such abutment was decreased in 1.4 times compared with the angle of 14° ($p < 0.05$).

Conclusions. Using the improved method of manufacturing of individual abatments allows us to decrease the risk of complications.

Key words: dental implantation, osseointegration, functional occlusion.

Відомості про автора:

Сіренко Олександра Федорівна – к. мед. н., асистент кафедри стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Пимоненка, 10-а, тел.: (044) 482-08-52.

УДК 616-053.2

© О. В. ПОНОЧЕВНА
О. В. Поночевна

ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Вступ. В літературі є дані щодо значення генетичної схильності до ювенільного артриту. Головний комплекс гістосумісності — єдина генетична ділянка, послідовно пов'язана з ювенільним артритом. Найбільш ймовірно, що розвиток захворювання у кожного окремого пацієнта зумовлений дією цілого комплексу генетично детермінованих факторів, пов'язаних з різними ланками виникнення і прогресування аутоімунних реакцій.

Мета. Вивчити зв'язок наявності HLA-B27 антигену з віком початку захворювання, статтю пацієнта, а також розвитком сакроілеїту і ентезит - асоційованого артриту, як прогностично несприятливих варіантів ювенільного ідіопатичного артриту.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 32 дітей з вперше виявленим діагнозом ювенільного ідіопатичного артриту. В обсязі обстеження пацієнтам проведено аналіз крові на носійство антигену HLA- B27.

Результати. На початку захворювання HLA- B27 антиген був позитивний у 21,8 % пацієнтів (7 пацієнтів) ; слід відмітити більш високу частку HLA- B27 - позитивних хлопчиків в підлітковому віці (після 12 років). Також тільки у хлопчиків - підлітків наявність HLA- B27 асоціювалась з ентезитом. HLA- B27 негативно впливає на стан довгострокової ремісії, однак, результати довготривалого спостереження залежать від типу терапії.

Висновки. Значення HLA- B27 підвищується з віком у хлопчиків, у яких вперше діагностовано ювенільний ідіопатичний артрит. Наявність цього антигену асоціюється з більш важким варіантом хвороби та може бути фактором прогнозу ЮІА.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, діти, фактори прогнозу, HLA- B27 антиген.

ВСТУП

Однією з актуальних проблем педіатричної ревматології є хронічні запальні захворювання суглобів у дітей. У 1997 році Міжнародною антиревматичною лігою (ILAR) були запропоновані та прийняті на засіданні Постійного комітету з педіатричної ревматології в квітні того ж року (м. Дурбан) нові класифікаційні критерії ювенільних артритів. Було вирішено називати всі хронічні запальні захворювання суглобів у дітей ювенільними ідіопатичними артритами (ЮІА)[1]. ЮІА може бути визначений, як артрит нестановленої причини, тривалістю захворювання 6 і більше тижнів, при виключенні інших захворювань (таких, як системний червоний вовчак, ревматична лихоманка, неоплазія, імунодефіцит та ін.)[1,4].

Класифікація ILAR визначає однорідні групи хворих відповідно до їх клінічних та біологічних особливостей. Прогностичні фактори розділені на різні категорії ЮІА. Несприятливий прогноз системної форми корелює з маркерами активності хвороби, такими як лихоманка і поліартрит, протягом перших 6 місяців. Ризик руйнування суглоба при олігоартриті корелює з вираженістю артрити протягом перших двох років. Поліартрит з позитивним ревматоїдним фактором асоціюється з помітним ростом інвалідазації в зрілому віці. У групі хворих на псоріаз, ризик розвитку сакроілеїту вище у HLA-B27-позитивних пацієнтів чоловічої статі [6]. Пацієнти з ентезит- асоційованим артритом нижніх кінцівок, з залученням коліна і плюсневих суглобів, також схильні до більшого ризику розвитку сакроілеїту. Хронічний увеїт є ускладненням ЮІА і спостерігається, в основному, у пацієнтів з олігоартритом, пов'язаним з позитивними антинуклеарними антитілами в сироватці [8]. Вторинний амілоїдоз спостерігається переважно у дітей з системним варіантом ЮІА [9].

Дотепер не ідентифіковано конкретного етіологічного чинника, що став би первинною причиною ЮІА. Розвиток захворювання зумовлений багатьма патогенетичними механізмами, що взаємодіють у генетично схильному до виникнення ревматоїдного артрити організмі. Хвороба може виникати після травм, стресів, інфекційних захворювань, переохолодження, у період гормональної перебудови тощо, проте це лише зовнішні чинники, що реалізують внутрішні глибинні механізми ревматоїдного артрити[1].

Найбільше є доказів про генетичну схильність до ювенільного артрити. Встановлено факт сімейної агрегації цього захворювання. У близьких родичів, хворих на ревматоїдний артрит, захворювання розвивається в 3-8% випадків, що в кілька разів вище, ніж у популяції[9].

Головний комплекс гістосумісності — єдина генетична ділянка, послідовно пов'язана з ЮІА. Це великий генетичний регіон на короткому плечі 6-ї хромосоми. Більша частина головного комплексу гістосумісності включає гени HLA[1]. Найміцніший зв'язок з ЮІА мають гени II класу HLA-регіону, зокрема HLA-DRB1 (підтип HLA-DR5). Так, у хворих на ревматоїдний артрит, позитивних за ревматоїдним фактором (РФ), ген HLA-DR4 виявляють у середньому в 50—55% випадків, тоді як при РФ-негативному ревматоїдному артриті та в популяції — у 20—25%. Більше того, різні підтипи HLA-DR4 корелюють із клінічними проявами й перебігом захворювання. Наприклад, для хворих зі швидким виникненням кісткових ерозій і позасуглобовими проявами характерна наявність HLA-DRB1*0401-nurra, а пацієнти з HLA-DRB1*01- підтипом мають більш сприятливий перебіг хвороби. Виявлено також кореляцію між амінокислотними послідовностями HLA-DRB1 і виробленням РФ: у РФ-позитивних пацієнтів у 71-й позиції представлено лізин, тоді як у РФ-негативних це положення займає аргінін. Існує функціональний зв'язок між носійством HLA-DR4 і виробленням антитіл до цитрулінованих білків. Білки, що містять амінокислоту цитрулін, широко представлені в організмі, однак у хворих на ЮІА активно виробляються антитіла до цієї амінокислоти. Асоціації варіантів ЮІА з HLA та з не-HLA молекулами вже описані, а деякі з них навіть підтверджені в наукових дослідженнях [4,5]. З HLA-антигенами чітко асоціюється остеоартрит (ОА). Позитивні асоціації ОА включають HLA-A2, HLA-DRB1*11 (підтип HLA-DR5) та HLA-DRB1*08. Однак частота HLA-DRB1*04 і HLA-DRB1*07 знижена. Поліартрит РФ-позитивний у дітей, як і у дорослих, асоціюється з HLA-DR4. При обстеженні 52 осіб європеїдної раси з поліартритом, у яких через 5 років від дебюту хвороби розвинулися ерозії суглобів, у 62% випадків виявили HLA-DR4[6]. При ентезитасоційованому артриті (ЕАА) виявляли HLA-B27 у 76% пацієнтів, у той час, коли частота в популяції становить 5-8% [6,7].

Точні механізми реалізації ролі так званого РА-епітопа (загальні амінокислотні послідовності в HLA-DRB1-ланцюгу) у розвитку захворювання до кінця не з'ясовані. Хоча жодний аутоантиген для ревматоїдного артрити остаточно не ідентифіковано, білки більшості гіпотетичних провакаторів ЮІА (вірусів, бактерій) містять пептидні фрагменти, які можуть зв'язуватися з HLA-DR-молекулами, що містять РА-епітоп. Є й інші потенційні пояснення цієї генетичної асоціації. Наприклад, HLA-тип змінює сценарій для Т-клітин, вироблених у тимусі, і РА-епітоп обирає Т-клітини зі специфічною спорідненістю до суглобових антигенів. У будь-якому разі HLA-тип скоріше визначає особливості перебігу захворювання, а не його виникнення, а характер перебігу ревматоїдного артрити відображає сформований HLA-системою тип імунорегуляції [4].

Мета. Вивчити маркерне значення антигену HLA- B27 при визначенні групи ризику ЮІА, а також зв'язок наявності цього антигену з віком початку захворювання, статтю пацієнта та розвитком сакроілеїту і ентезит — асоційованого артрити (ЕАА).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 32 дитини, які знаходилися на лікуванні в педіатричному відділенні НДСЛ «Охматдит» протягом січня - липня 2013 року з вперше виявленим діагнозом ЮІА. Серед дітей було 20 дівчаток у віці від 5 до 16 років (медіана 9,5 років) та 12 хлопчиків у віці від 2 до 17 років (медіана 11,2 років). Діти мали наступні варіанти ЮІА: олігоартрит персистуючий - 10 дітей; поліартрит РФ-негативний - 7 дітей; системний артрит - 13 дітей, ентезит-асоційований артрит - 2. Діагноз встановлено на основі клінічних критеріїв та наявності гостро - запальних змін в аналізі крові. Обстеженим пацієнтам проведено аналіз крові на носійство антигену HLA- B27 методом полімеразної ланцюгової реакції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

при встановленні діагнозу ЮІА, HLA- B27 антиген був позитивний у 7 з 32 пацієнтів (21,8 %): у 6 хлопчиків та одної дівчинки (табл. 1).

Таблиця 1

Наявність HLA- B27 антигену в крові хлопчиків в залежності від варіанту ЮІА та віку

Вік (роки)	Хлопчики (n=12), розподілення за віком	Варіанти ЮІА (кількість дітей)				Кількість HLA-B27 позитивних
		Олігоартрит	Поліартрит РФ(-)	Системний	Ентезит-асоційований	
2-5	3	1	1	1		-
6-9	3	1		2		1
10-13	3	1	1	1		2
14-17	3		1		2	3
Всього	12	3	2	5	2	6 (50%)

Серед хлопчиків слід відмітити більш високу частку HLA- B27 - позитивних підлітків після 12 років – 5 пацієнтів (41,7%), що погоджується з даними світових когортних спостережень [3,4,9]. Також виявлено одного HLA- B27 - позитивного хлопчика у віці 7 років. Загалом, наявність HLA- B27 антигену серед хлопчиків виявлена у 50% дітей (табл. 1). У дітей з позитивним HLA- B27 відмічався більш високий ризик залучення більшої кількості суглобів при розвитку хвороби у віці 14-17 років ($p < 0,05$): 3 пацієнта мали за шкалою DAS28 коефіцієнт $4,7 \pm 0,2$, який відповідає важкому перебігу хвороби, у 2 хлопчиків - підлітків наявність HLA- B27 антигену асоціювалась з ентезитом (16,7%).

Серед дівчаток виявлена тільки одна HLA- B27 - позитивна дитина, що складає 5%. Залежності між наявністю HLA- B27 антигену, віком початку хвороби і важкістю її протікання в групі дівчаток не виявлено (табл. 2).

За літературними даними [3], при оцінці прогнозу ЮІА, наявність HLA- B27 антигену негативно впливає на стан довготривалої ремісії, можливо, тому, що зв'язок з клінічними характеристиками захворювання, такі як ентезит і сакроілеїт може розцінюватися як загальний маркер персистуючої хвороби.

На сьогодні, результати довготривалого спостереження залежать від інтенсивності терапії. Для дітей з активним захворюванням на фоні базисної терапії запропоновані нові обнадійливі підходи до лікування, такі як антици-токінова терапія[5].

Таблиця 2

Кількість HLA- B27 антигену в крові дівчаток в залежності від варіанту ЮІА та віку

Вік (роки)	Дівчатка (n=20), розподілені за віком	Варіанти ЮІА(кількість дітей)				Кількість HLA-B27 позитивних
		Оліго-артрит	Поліартрит РФ(-)	Системний	Ентезит-асоційований	
2-5	4	3		1	-	-
6-9	5	1		4	-	-
10-13	6	3	1	2	-	1
14-17	5		4	1	-	-
Всього	20	7	5	8	-	1 (5%)

ВИСНОВКИ

Значення наявності HLA- B27 антигену при початкових проявах ЮІА підвищується у хлопчиків підліткового віку. Хлопчики, у яких було виявлено HLA-B27 антиген були більш старшого віку на початку захворювання в порівнянні з хлопчиками, у яких антиген не виявлено. Наявність HLA- B27 асоціювалась з ентезітом тільки у хлопчиків і визначала більш важкий перебіг хвороби. Таким чином, у певної когорти пацієнтів виявлення HLA- B27 антигену може бути визначальним не лише для вибору терапевтичної тактики, а і як фактор прогнозу ЮІА у дітей.

Література

1. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф.; под общ. ред. А.А.Баранова. - М.: ВЕДИ, 2007.- 308 с.
2. Nordic Paediatric Rheumatology Study Group. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis / Berntson L., Damgård M., Andersson-Gäre B. [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35(10). – P.2055-2061.
3. Nordic Study Group of Paediatric Rheumatology. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of Berntson Lf patients with juvenile idiopathic arthritis / Nordal E., Aalto K. [et al.] // J Rheumatol. – 2013. Vol. 40(5). – P.725-731.
4. Textbook of pediatric rheumatology / Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. - 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. - 794 p.
5. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current

status / Carrasco R., Smith J.A., Lovell D. // Paediatr Drugs. – 2004. - N6. – P.137—146.

6. Klein A. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis / Klein A., Hornef G. // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – Vol. 10 (18). – P. 3049–3060.

7. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis / Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A.[et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, N 5. – P. 1496–1504.

8. Lim L.L. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry—based study / Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56(10). – P.3248—3252.

9. Prieur A.M. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis / Prieur A.M., Chèdeville G. // Curr. Rheumatol. Rep. – 2001. - N3(5). – P.371-378.

Е.В. Поночевная

Факторы прогноза при ювенильном идиопатическом артрите Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Вступление. В литературе имеются данные относительно генетической предрасположенности к ювенильному артриту. Главный комплекс гистосовместимости - единственный генетический участок, последовательно связанный с ювенильным артритом. Наиболее вероятно, что развитие заболевания у каждого отдельного пациента обусловлен действием целого комплекса генетически детерминированных факторов, связанных различными звеньями возникновения и прогрессирования аутоиммунных реакций.

Цель. Изучить связь наличия HLA-B27 антигена с возрастом пациента в начале заболевания, полом, а также развитием прогностически неблагоприятных вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 32 ребенка с впервые выявленным диагнозом ювенильного идиопатического артрита. У обследованных пациентов проведен анализ крови на носительство HLA-B27 антигена.

Результаты. При обследовании в начале заболевания HLA-B27 антиген выявлен в 21,8% случаев. Следует отметить большее количество HLA-B27-положительных мальчиков - подростков в возрасте после 12 лет. Также только у этой группы пациентов наличие HLA-B27 антигена ассоциировалось с энтезитом. Наличие антигена неблагоприятно влияет на длительность ремиссии, но окончательные результаты зависят от типа терапии.

Выводы. Значение HLA-B27 антигена повышается с возрастом у мальчиков с впервые установленным диагнозом ювенильного идиопатического артрита. Наличие этого маркера ассоциируется с более тяжелыми вариантами болезни.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, факторы прогноза, HLA-B27 антиген.

O. V. Ponochevna

Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis

Shpyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. There is given the information about genetic predisposition as the most common evidence of juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Major histocompatibility complex is a single genetic site consistently associated with JRA. The disease pathway in each individual is likely to depend on the complex of genetically determined factors associated with progression of autoimmune responses.

Aim. To study the relationship between HLA-B27 antigen and age, sex of the patient as well as the development of sacroileitis and enthesit- related arthritis.

Materials and methods. 32 children with newly diagnosed JRA were investigated. The investigation included HLA-B27 antigen carrier testing.

Results. 21.8 % of patients were HLA-B27- positive at the onset of the disease; a high proportion of HLA-B27 - positive older boys (15-17 year old) should be noted. Furthermore, HLA-B27 antigen was associated with enthesitis in male teenagers. HLA-B27 was revealed to impact the long-term remission negatively; however, the results of long-term observations depended on the type of therapy.

Conclusions. Meaning of HLA-B27 antigen increases with age in boys - teenagers with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis. If this marker is associated with more severe variants of the disease.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, children, prognostic factors, HLA-B27 antigen.

Відомості про автора:

Поночевна Олена Вікторівна – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Чорновола, 28/1, тел.: (044) 238-77-11.