

УДК 616.72-002-053-2

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

© 2015 Е.Р.Стадлер¹, Г.В. Санталова¹, Е.С. Гасилина¹, М.А. Давыдова¹, С.Е. Шорохов²

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер

Статья поступила в редакцию 23.09.2015

В статье проведена оценка клиничко-инструментальных показателей ювенильного идиопатического артрита с учетом длительности заболевания, степени активности патологического процесса и его стадии на основании изучения клинических, лабораторных и лучевых показателей. Выделены основные эхографические синдромы, характерные для ревматоидных артропатий, что на ранних этапах заболевания имеет большое диагностическое значение.

Ключевые слова: *ювенильный идиопатический артрит, диагностика*

Традиционно оценка воспалительной активности ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) базируется на учете клинических признаков (числа болезненных и припухших суставов, субъективной оценки боли и общего состояния здоровья пациента) и лабораторных показателей, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), а оценка деструкции суставов - с помощью стандартной рентгенографии. Хотя рентгенография является относительно недорогим, доступным и достаточно хорошо стандартизированным методом исследования, она имеет ряд недостатков. К таковым относятся неспособность выявлять изменения мягких тканей, суммирование лучевой нагрузки, наложение изображений различных участков кости, которое может скрывать эрозии и имитировать изменения хряща, что неизбежно происходит в результате двухмерного отображения объемного предмета.

Следует также учитывать, что рентгенография не подходит для оценки структурных изменений на ранней стадии ЮИА [1, 2], а предоставляет только более поздние признаки предшествовавшей активности заболевания, сформировавшиеся в результате изменения кости и хряща. Так, если в развернутой стадии ЮИА чувствительность данного метода достаточно высока и

составляет 77,2% [Arnett F.C., 1988], то в первый год от начала болезни она снижается до 20-30% [Devauchelle Pensec V, 2001, 2004 и 2006; Paulus H.E., 2003].

Высококачественный ультразвук (УЗИ) с наличием или отсутствием доплерографии и магнитно-резонансная томография (МРТ) предоставляют более детальный анализ отдельных анатомических структур и способны выявлять минимальные, доэрозивные изменения в суставах на ранней стадии ЮИА [1, 2]. По результатам многочисленных зарубежных исследований при помощи рентгенографии можно выявить лишь 10-15% эрозий, видимых при МРТ и УЗИ [McQueen F.M., et al, 2001; Klarlund M., et al, 1999; Dohn et al, 2008; Backhaus M. et al, 2002; Duer-Jensen A. et al, 2008; Hoving J.L., et al 2004; Scheel A.K. et al, 2006; Ejbjerg B.J. et al, 2005]. При этом появляется все больше данных о том, что УЗИ и МРТ обладают преимуществом и в отношении выявления воспалительных изменений в суставах по сравнению со стандартным клиническим обследованием [Goupille P. et al. 2001; Terslev L. et al., 2003; Lindegaard H. et al, 2001; Kane D. et al, 2003; Wakefield R.J. et al, 2004].

Таким образом, высокая медико-социальная значимость заболеваний суставов у детей и трудности правильной оценки суставной патологии, особенно на ранней стадии патологического процесса, послужили основанием для поиска новых методических подходов к дифференциальной диагностике суставных поражений, оптимизации тактики ведения и динамического наблюдения пациентов. Имеется насущная необходимость разработки принципов и более совершенных критериев ранней диагностики ЮИА - клинических, иммунологических, рентгенологических, ультразвуковых. Заслуживают дальнейшего изучения возможности прогнозирования

Стадлер Елена Рудольфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. E-mail: ev.stadler@mail.ru

Санталова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. E-mail: galina.santalova@mail.ru

Гасилина Елена Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекций

Давыдова Мария Александровна, аспирантка
Шорохов Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской кардиохирургии и детской ревматологии

течения суставных поражений, контроля эффективности комплексной терапии и мероприятий вторичной профилактики.

Цель исследования: провести анализ клинико-инструментальной диагностики ЮИА артрита с учетом длительности заболевания, степени активности патологического процесса и его стадии на основании изучения клинических, лабораторных и лучевых показателей.

Материалы и методы исследования. Обследованы 30 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, находившихся на лечении в детском ревматологическом отделении Самарского клинического ревматологического диспансера в 2014-15 гг. Среди обследованных пациентов: 18 девочек (60%), 12 мальчиков (40%). Возраст пациентов колебался от 6 до 17 лет. Длительность болезни варьировала от 3 месяцев до 4 лет. Общая средняя продолжительность болезни достигала $2,2 \pm 0,84$ года.

У всех больных проводились сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование. Оценивали клинические проявления суставного синдрома: суставной индекс, подсчитывали число болезненных и припухших суставов, продолжительность утренней скованности в минутах; изменение общего состояния здоровья пациента, выраженность болевого синдрома, определяемое им самим и врачом с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Пациентам выполняли следующие лабораторные исследования: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; биохимическое исследование крови с определением содержания общего белка и белковых фракций, трансаминаз, креатинина, СРБ высокочувствительным фотометрическим методом, общий анализ мочи; иммунологические исследования крови с определением циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов класса А, М, G, ревматоидного фактора (латекс-тест); исследование крови на выявление АНФ, электрокардиография; рентгенологические исследования суставов; ультразвуковое исследование суставов в сочетании с ЦДК; МРТ суставов по показаниям.

Для объективизации патоморфологической картины в суставах и степени ее выраженности применялись лучевые методы диагностики. Рентгенография средних и мелких суставов конечностей выполнялась однократно в момент поступления пациентов на стационарное лечение с применением соответствующих стандартных режимов и укладок больного, а также специальных укладок. МРТ проводили на МР-томографе в случаях несоответствия клинкорентгенологических и эхографических данных для уточнения объема поражения сухожильно-связочного комплекса. Ультразвуковое

исследование осуществлялось с использованием линейных датчиков частотой 5-7,5 МГц и 5-13 МГц для продольного и поперечного полиаксиального сканирования. Оценка состояния интра- и экстраартикулярных тканей проводилась в В-режиме с помощью ЦДК, ЭДК. УЗИ средних и мелких суставов было выполнено всем больным в момент поступления на стационарное лечение и перед выпиской из стационара. Повторное обследование назначалось для уточнения прогрессирования структурных изменений и оценки эффективности проводимой патогенетической базисной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 5,0. Осуществлялся расчет относительной частоты выявления патологических изменений в форме $M \pm m$. Сравнение величин, имеющих непрерывный характер и предположительно нормальное распределение, производилось с помощью критерия Стьюдента и методом однофакторного дисперсионного анализа. Рассчитывали точное значение p с учетом критерия Ньюмена-Кейсла. Силу связи между изучаемыми параметрами и ее направленность оценивали с помощью рангового метода Спирмена (r). Для оценки эффективности диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность, точность и прогностичность положительного и отрицательного результатов (Власов В.В., 1988).

Результаты исследования: при анализе провоцирующих факторов возникновения заболевания были выявлены следующие наиболее частые причины: переохлаждение (23,6%), ОРВИ (40,2%), травмы (16,0%), прививки (12%), у ряда пациентов – сочетание триггерных факторов, в 9,6% наблюдений причина не была установлена. На момент госпитализации в клинической картине патологических проявлений преобладал суставной синдром, который у 74,8% пациентов сопровождался нарушением функции суставов. Выраженность боли в суставах, оцениваемая пациентами по шкале ВАШ, составила $68,75 \pm 9,7$ мм. Наибольшее число случаев поражения интра- и экстраартикулярных тканей приходилось на коленные суставы - 59,2% наблюдений, голеностопный и лучезапястный сочленения - 26,8% и 19,6%, а также сочетанную патологию суставов - 10,2%. Реже видоизменялись межфаланговые сочленения - 4,2%.

Госпитализировали пациентов в среднем через $5,3 \pm 3,9$ месяца с момента возникновения суставного синдрома. Нарушение функции суставов диагностировано в 62,5% случаев: I степени - в 45,0%, II ст. - 7,5%, III ст. - 10,0% наблюдений.

Выявлена определенная зависимость между характером дебюта болезни и наличием в крови обследованных ревматоидного фактора ($r = +0,72$).

Так, у пациентов серонегативных по РФ, суставной синдром начинался внезапно, как правило после перенесенной респираторной (22,5% обследованных), кишечной (2,5%) инфекций, травмы (9,0%) и т.д. Постепенное развитие клинической картины наблюдалось у серопозитивных пациентов. Стартовым проявлением в клинической картине артритов у серопозитивных больных была припухлость пораженных суставов, в то время как у серонегативных по РФ преобладал нестойкий болевой синдром ($r=+0,59$). Выраженность боли в суставе, оцениваемая пациентами по шкале ВАШ, составила $51,41 \pm 33,0$ мм и $21,6 \pm 17,5$ мм соответственно. Общее состояние здоровья, оцениваемое самими больными, страдало в меньшей степени и в среднем при серопозитивном варианте по шкале ВАШ равнялось $45,17 \pm 25,39$ мм.

Показатели концентрации IgM при установленной нозологической форме суставного поражения были: $279,84 \pm 119,55$ АЦЦП статистически достоверно по результатам не различались при серонегативной форме артропатии ($7,18 \pm 2,54$ и $5,31 \pm 3,77$ U/ml) ($p=0,08$) и имели отличия при серопозитивном варианте течения суставного синдрома ($52,41 \pm 49,6$ и $29,36 \pm 26,44$ U/ml) ($p<0,005$). Уровень СРБ составил $13,82 \pm 5,30$ мг/л, что свидетельствовало о высокой воспалительной активности и согласуется с данными литературы [3, 4].

При анализе эхографической картины артикулярных структур исследуемых пациентов нами были выделены 9 основных ультразвуковых

синдромов, проводилась оценка их частоты встречаемости. К основным ультразвуковым синдромам, описывающим изменения суставов различной степени выраженности, были отнесены: гипертрофия синовиальной оболочки (в 58,3%), нарушение ее васкуляризации (52,3%), внутрисуставной выпот (52,3%), изменение хрящевой пластинки (75,4%) и костной ткани (15,1%), отек подкожно-жировой клетчатки и гипотрофия мышечной ткани (23,3%), поражение связок (15,5%) и сухожилий (16,3%), альтерация фиброзной капсулы сустава (в 6,4%). При этом установление нозологической формы суставной патологии только на основании изолированной оценки какого-либо одного синдрома, даже наиболее значимого (такого, как изменение суставного хряща), было невозможно, поскольку ряд артропатий имел сходный эхосимптомокомплекс. Необходим был комплексный эхографический анализ строения всех компонентов сустава.

Различная комбинация УЗ-синдромов, определенная последовательность их возникновения на протяжении развития конкретного заболевания в совокупности с особенностями клинической картины и лабораторными данными, легли в основу семиотики изучаемых видов суставных поражений. Артикулярные изменения были значительно выражены на начальном этапе заболевания. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом, сгруппированных по длительности заболевания, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинические проявления ЮИА в зависимости от продолжительности заболевания

Клинические признаки	Продолжительность заболевания в месяцах			
	3-6	6-9	9-12	свыше 12
Боль в суставах	+	+	+	+
ЧБС	$6,5 \pm 3,7$	$8,1 \pm 4,2$	$12,8 \pm 2,2$	$27,9 \pm 9,3$
ЧПС	$4,1 \pm 2,3$	$6,7 \pm 3,5$	$9,1 \pm 1,7$	$13,7 \pm 8,3$
ВАШ боли, мм	$47,2 \pm 12,4$	$32,7 \pm 11,4$	$23,7 \pm 18,2$	$38,0 \pm 6,6$
Утренняя скованность, мин	$21,0 \pm 11,8$	$24,8 \pm 14,1$	$35,3 \pm 18,7$	$59,5 \pm 10,3$
НФС	85,0%	77,4%	81,3%	88,7%
Повышение уровня острофазовых показателей, % в группе	20,0%	90,9%	100,0%	100,0%
РФ(+)/РФ(-), абс.	11/9	11/0	24/10	36/35
Рентгенологическая стадия, %:				
0	-	-	-	-
I	6,0	4,2	6,6	5,4
II	-	-	20,4	26,3
III	-	-	-	12,5

В процессе анализа соответствий выявлена умеренная взаимосвязь между числом, видом измененных суставов в ходе патологического процесса и продолжительностью болезни, наличием РФ-фактора ($r=0,43$; $r=32,9$; $p<0,001$). Так, с увеличением длительности существования ЮИА возрастало количество пораженных суставов ($r=5,2$; $p<0,02$), а обнаружение дополнительно РФ-фактора обуславливало преобладание прогрессирования структурных изменений (помимо средних суставов) в суставах пальцев кистей ($r=7,4$; $p<0,001$). Достоверной связи между клиническими и лабораторными данными активности патологического процесса при длительности заболевания до одного года не выявлено. Зависимость между концентрацией РФ в сыворотке крови и уровнем воспалительной активности артрита установлена у пациентов продолжительностью болезни более 12 месяцев ($r=+0,91$). Изучение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G зафиксировало прямую корреляционную связь между содержанием IgG и показателями активности болезни ($r=+0,43$).

Особенностью серонегативного ЮИА следует считать повышение титра IgA и IgM (в 21,6% и 19,8% случаев), при этом возрастание концентрации IgA находилось в прямой зависимости от повышения уровня ЦИК. Особенностью больных ЮИА также явилось отсутствие определенных корреляций между клинико-лабораторными показателями активности патологического процесса, позитивными или негативными результатами иммунологических тестов и лучевой картиной суставов, хотя имелась некоторая тенденция к более высокому счету эрозий у РФ-позитивных больных ($8,9\pm 2,7$ и $5,9\pm 4,0$ балла соответственно; $p=0,27$) ($r=0,583$; $p=0,445$). В то же время высокодостоверная сильная корреляция обнаружена между числом болезненных, припухших суставов и счетом эрозий, эхографическим синдромом гипертрофии синовиальной оболочки ($r=+0,903$; $p<0,001$).

Проведенное исследование показывает, что диагноз ЮИА подтвержден рентгенологически только в 36,5% случаев. Затруднения в интерпретации характера патологии у пациентов возникали при раннем ЮИА, поскольку рентгенологический метод исследования не давал детальной оценки изменений мягкотканых структур. В связи с этим 23,3% дополнительно была выполнена МРТ. Данные МРТ и рентгенографии суставов о наличии или отсутствии деструктивного артрита совпали у 3 больных. В одном наблюдении эрозии определялись с помощью МРТ и не выявлялись рентгенологически. Результаты эхографии и рентгенографии суставов были тождественны у 36,5% больных: в 25,2% эрозии обнаруживались обоими методами, в 11,3% -

отсутствовали. В 38,9% случаев деструкция определялась методом УЗИ и не фиксировалась рентгенологически, у двух пациентов повреждения суставного хряща обнаруживались на рентгенограммах и не визуализировались при артроэхографии. Следует заметить, что для ревматоидного процесса было характерно преобладание в УЗ-картине не только эрозивных изменений хрящевой пластинки (в 88,6% исследований), но и синовита (100,0%). Степень их выраженности определялась рентгенологической стадией и длительностью существования заболевания ($r=+0,25$, $p<0,05$).

Установлено, что при раннем ревматоидном артрите во внутрисуставных мягких тканях преобладали пролиферативные и экссудативные процессы. Классическому проявлению дебюта ЮИА предшествовали теносиновиты. В нашем исследовании уже при нулевой рентгенологической стадии мелкие плоские единичные эрозии в зоне хондросиновиальных контактов методом артроэхографии выявлены у 5 человек. Отсутствие нарастания глубины деструкции гиалиновой ткани в первые 6 месяцев (по данным УЗИ), возможно объясняется недостаточным временным интервалом для достижения оптимально высокой концентрации провоспалительных цитокинов, способных вызвать значительную резорбцию хряща пролиферирующей синовиальной оболочкой. В более позднем периоде развития артропатии доминировали деструктивные процессы. Изучение динамики синовита на фоне патогенетического лечения позволило определить время начала приостановления прогрессирования заболевания и его дальнейший регресс. Уменьшение объема выпота и толщины синовиальной оболочки наступало с 3-4 недели терапевтического воздействия.

Выводы:

1. В результате комплексного анализа динамики клинико-лабораторной и ультразвуковой картины при ЮИА установлена прямая корреляционная зависимость между активностью патологического процесса, длительностью заболевания, его рентгенологической стадией и ультразвуковыми проявлениями.

2. Выделены 9 основных эхографических синдромов, характерных для ревматоидных артропатий: гипертрофия синовиальной оболочки (в 58,3% случаев), нарушение ее васкуляризации (52,3%), внутрисуставной выпот (52,3%), изменение хрящевой пластинки (75,4%) и костной ткани (15,1%), отек подкожно-жировой клетчатки и гипотрофия мышечной ткани (23,3%), поражение связок (15,5%) и сухожилий (16,3%), альтерация фиброзной капсулы сустава (в 6,4%).

3. Показано, что в дебюте ЮИА наблюдается преобладание пролиферативных и экссудативных

процессов во внутрисуставных мягких тканях, а также тенонитов, изменения хрящевой пластинки. Визуальные (УЗИ и МРТ) признаки эрозирования суставного хряща возможно выявить уже через 2,8 месяца с момента возникновения деструктивного артрита.

4. Критериями диагностики ранних проявлений заболеваний суставов следует считать: локализацию суставных поражений, вариант течения суставного синдрома (моно-, олиго- и полиартритический; серопозитивность по ревматоидному фактору), состояние хрящевой пластинки по данным ультразвукового исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Железинская, Н.В. Ультразвуковая диагностика поражений коленных суставов при ревматоидном артрите / Н.В. Железинская, А.Ю. Васильев // Эхография. 2000. Т.1, №2. С. 194-197.
2. Васильев, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в ранней диагностике ревматоидного артрита / А.Ю. Васильев, И.Е. Обраменко, Н.В. Железинская // Медицинский вестник МВД. 2006. №4 (23). С.39-41.
3. Karateev, D.E. High levels of anti-citrulline antibodies and C-reactive protein are associated with severe erosive processes in hand joints according to the data of magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis / D.E. Karateev, E.N. Alexandrova, E.L. Luchikhina et al. // EULAR Congress. – Paris, 2008. ABO 199.
4. Rapoport, I. MRI of hands and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies / I. Rapoport, E.Y. Pogozeva, A.V. Smirnov et al. // EULAR Congress. – Paris, 2008. ABO 998.

CLINICAL AND LABORATORY CORRELATIONS AT DIFFERENT STAGES OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

© 2015 E.R.Stadler¹, G.V. Santalova¹, E.S. Gasilina¹, M.A. Davydova¹, S.E. Shorohov²

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

The paper evaluated the clinical and instrumental parameters of juvenile idiopathic arthritis, taking into account the duration of the disease, the degree of activity of pathological process and its stages on the basis of study the clinical, laboratory, and radiation performance. The basic sonographic syndromes, characteristic for rheumatoid arthropathy, that at the early stages of the disease is of great diagnostic value.

Key words: *juvenile idiopathic arthritis, diagnosis*

Elena Stadler, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Faculty Pediatrics Department. E-mail: ev.stadler@mail.ru
Galina Santalova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Faculty Pediatrics Department. E-mail: galina.santalova@mail.ru
Elena Gasilina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Children's Infections Department
Maria Davydova, Post-graduate Student
Sergey Shorokhov, Chief of the Cardiosurgery and Cardioreumatology Pediatrics Department