

РОЗШИРЕНА АНОТАЦІЯ МОНОГРАФІЇ «КОМОРБІДНІСТЬ У ДІТЕЙ З РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ»

Богмат Л. Ф., Шевченко Н. С., Ніконова В. В., Бессонова І. М., Головка Т. О., Хаджинова Ю. В., Ахназарянц Е. Л., Фадеева А. О., Павлова О. С.

Монографія під редакцією Богмат Л. Ф., Шевченко Н. С.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
mamagogi2002@gmail.com

В монографії «Коморбідність у дітей з ревматичними захворюваннями» (під редакцією Богмат Л. Ф. та Шевченко Н. С.) представлено аналіз проблем коморбідності у пацієнтів з тяжкою хронічною патологією — з ревматичними захворюваннями та результати майже десятирічного власного досвіду вивчення цієї проблеми у дітей.

Останнє десятиріччя ознаменовано значною зацікавленістю проблемами коморбідності в різних професійних асоціаціях та наукових спільнотах медичної галузі. Детальне вивчення окремих нозологічних форм та їх дефініцій сприяло розробці та впровадженню протоколів та стандартів лікування для кожної окремої нозологічної форми. Разом із тим, поза межами доказової медицини залишились проблеми одночасного поєднання різних хворіб у однієї людини, тобто наявність декількох хронічних захворювань, пов'язаних і не пов'язаних між собою єдиним патогенезом; персоніфікація надання медичної допомоги саме таким пацієнтам та вибір і оптимізація у них комплексу терапії.

Індивідуальний підхід до хворого диктує необхідність різностороннього вивчення клінічної картини основного захворювання, супутніх та перенесених патологічних станів, їх комплексної оцінки та раціонального лікування. Все це визначає суть персоніфікації терапії та необхідності глибокого вивчення проблем коморбідності.

Саме тому, проблеми лікування пацієнтів при наявності не тільки основного захворювання, але й супутньої або поєднаної патології почали активно обговорюватись вже в кінці 90-х років минулого сторіччя. Для цього став широко використовуватись термін «коморбідність», а в англійських джерелах «comorbid diseases» (коморбідні захворювання) та «comorbid conditions» (коморбідні стани).

Зменшення віку дебюту захворювання, збільшення загальної тривалості хвороби, інвалідизація в дитячому віці внаслідок стійких функціональних та органічних порушень, підвищення смертності від супутньої патології визначають необхідність вивчення коморбідних станів уже в дитячому віці для оптимі-

зації діагностики цих станів і комплексу лікувальних засобів коморбідної патології.

Саме ці проблеми постали обґрунтуванням для проведення досліджень проблем коморбідності авторами монографії у дітей із ревматичними захворюваннями. Результати їх представлені в окремих розділах цієї книги.

Монографія містить 14 розділів. В перших трьох автори наводять дані щодо визначення поняття коморбідності у хворих в історичному ракурсі, окреслюють провідні фактори та умови виникнення коморбідних станів у пацієнтів з хронічною соматичною і, в тому числі, ревматологічною патологією (системним червоним вовчаком, ювенільним ідіопатичним дематоміозитом, системною склеродермією, ювенільним ідіопатичним артритом), а також перелік сучасних підходів щодо оцінки коморбідності.

Наступний **розділ 4** присвячено коморбідним ураженням нервової системи у пацієнтів із ревматичними захворюваннями. За даними різних авторів, частота уражень нервової системи при РЗ коливається від 40 до 70 % і навіть більше, якщо врахувати психічні синдроми та головний біль. При хронічному та прогресуючому перебігу системних РЗ неврологічні порушення невід'ємні від граничних психічних і когнітивних розладів. При прогресуванні захворювань та залученні ЦНС ці розлади в більшій мірі стають органічно обумовленими «психоорганічними».

У хворих із РЗ часто виявляються тривожні і депресивні стани, які об'єднані в єдиний тривожно-депресивний спектр розладів (РТДС). Частота їх у пацієнтів із хронічними соматичними захворюваннями реєструється в 4 – 5 разів частіше, ніж в загальній популяції, а серед хворих із імунозапальними ревматичними захворюваннями в 7 – 15 разів.

Відповідно сучасних уявлень депресія більше не розглядається лише в якості наслідків тяжких соматичних (в тому числі ревматичних) захворювань, а є самостійним розладом, що розвивається паралельно із РЗ і має подібні з ним провокуючі фактори і патогенетичні механізми, тобто є коморбідним станом Kozora E. et al. (2006), Margaretten M. et al. (2011).

Разом із тим, на сьогодні, практично відсутні дані щодо розвитку та диференційної діагностики психоневрологічних функціональних розладів у дітей та підлітків із тяжкими ревматичними захворюваннями, а також масок ревматичних захворювань у дітей із патологією центральної нервової системи, тобто наявність психосоматичних та соматопсихічних коморбідних співвідношень.

В наступному **розділі 5** автори представили аналіз коморбідних порушень серцево-судинної системи у хворих із ревматичними захворюваннями.

Розвиток кардіоваскулярної патології при РЗ пов'язують, перш за все, з хронічним запаленням імунного та неімунного генезу, ендотеліальною дисфункцією, розвитком атеросклерозу. Установлено, що ризик передчасного розвитку та прогресування атеросклерозу при ревматичних захворюваннях значно вище, ніж в популяції та асоціюється не тільки з традиційними факторами ризику, але й з активністю запального процесу та комплексом терапевтичних засобів.

У дітей хворих на РЗ (СЧВ та ЮІА) також поступово, при збільшенні тривалості захворювання знижуються показники ударного та хвилинного об'ємів крові, збільшуються розміри лівого передсердя та кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, що свідчить про формування як діастолічної дисфункції міокарда, так і систолічної.

Розділ 6 присвячено коморбідним ураженням нирок у дітей із ревматичними захворюваннями.

Частота ураження нирок у ревматологічних пацієнтів коливається у межах від 57 % до 84,7 %, навіть до 98 – 100 % у хворих на СЧВ. До того ж у частини з них відбувається розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (СКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). У дітей цей стан називають хронічне захворювання нирок (ХЗН). У розвитку ХЗН значна роль належить тривалому збереженню активності процесу, а також нефротоксичності лікарських препаратів (НПЗП, цитостатики та інш.)

Отримані авторами результати вказують на формування майже у третини дітей із РЗ, з тривалістю захворювання більше 3-х років та при збереженні активності патологічного процесу, ознак ураження нирок із порушенням функції як клубочкового, так і канальцевого апарату, що свідчить про наявність у них вже незворотних пошкоджень та формування хронічного захворювання нирок.

Розділ 7 присвячено коморбідним ураженням бронхолегеневої системи у пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Як відомо, у дорослих хворих на ревматоїдний артрит в перші 5 років захворювання формуються ураження легень із залученням усіх анатомічних їх відділів. Серед уражень легень, які описані у хворих на РА, найбільш часто зустрічаються інтерстиціальна хвороба легень або хронічний інтерстиціальний пневмоніт, легеневий васкуліт, плев-

рит, пневмонія, ревматоїдні вузлики.

Особливої уваги заслуговують ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, які відрізняються несприятливим прогнозом внаслідок неухильно прогресуючої фіброзної перебудови легень.

При РЗ у дітей можуть бути уражені практично усі структурні складові органів дихання — від порожнини носа до структур легень. Серед них можна виділити первинні, які формуються внаслідок відповідних для кожного із ревматичного захворювання імунопатологічних механізмів, та вторинні, які виникають в результаті токсичної дії препаратів, або внаслідок активації інфекційних процесів. Їх частота коливається від 10 до 80 % хворих в залежності від нозологічної форми.

Проведені дослідження функції зовнішнього дихання у дітей із РЗ методом спірометрії показали, що у чверті пацієнтів (24,8 %) відбувається її зниження, у всіх випадках — за рестриктивним типом, незалежно від статі. При цьому частота виявлених порушень є значно вищою у хворих на СЧВ, ніж на ЮІА ($p < 0,001$), особливо в осіб жіночої статі ($p < 0,001$). Разом з тим, при СЧВ вираженість порушень функції легень відповідає першому ступеню дихальних розладів, а у дітей із ЮІА, незважаючи на меншу їх частоту, вираженість порушень функціональної здатності легень є значно вищою (майже 10 % хворих на ЮІА мають другу і третю ступінь) і їх частота зростає в залежності від активності та тривалості запального процесу.

Таким чином, коморбідні ураження органів дихання у дітей із РЗ, як і у дорослих, виникають досить часто, але внаслідок їх неспецифічності і тривалого субклінічного перебігу, залишаються не діагностованими. Для попередження прогресування цих явищ необхідна своєчасна їх діагностика із використанням інструментальних досліджень, контроль динаміки та доповнення комплексу терапії засобами протективної дії.

У **розділі 8** автори представили коморбідну патологію системи травлення у дітей із ревматичними захворюваннями.

Коморбідна патологія системи травлення у дітей із ревматичними захворюваннями — це патологія, яка суттєво погіршує їх перебіг. Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки та панкреатобіліарної системи можуть значно впливати на загальний стан пацієнта, погіршувати якість його життя та створювати життєзагрожуючі епізоди.

Їх взаємозв'язок може визначатися декількома шляхами. Так, залучення системи травлення (СТ), може виникати внаслідок характерного для конкретної нозологічної форми імунозапального процесу, але в таких випадках необхідно говорити не про коморбідність, а про вісцеральні прояви основного РЗ. Прикладами цього є ураження ШКТ при ССД, хвороби Бехчета, деяких системних васкулітах.

Зовсім інший варіант поєднання РЗ і уражень СТ реалізується через загальну генетичну схильність і близький або загальний патогенез, що відповідає класичному механізму формувань коморбідної патології. Але найбільш часто, у дорослих, основною зв'язуючою ланкою між РЗ і гастроентерологічним процесом є протиревматична терапія, яка може викликати дуже серйозні несприятливі реакції зі сторони ШКТ та гепатобіліарної системи.

У дітей із РЗ коморбідна патологія СТ формується як внаслідок аутозапальних процесів, так і під впливом різних груп антиревматичних засобів. Разом із тим, повномасштабних рандомізованих досліджень по вивченню частоти формування коморбідної патології СТ у дітей та факторів, що сприяють їх поглибленню та прогресуванню, практично не проводилось. Виявлено лише окремі роботи по вивченню впливу протиревматичних препаратів (ГК, МТХ) у дітей з РЗ.

У **розділі 9** представлено дані щодо коморбідної патології ендокринної системи у пацієнтів із РЗ.

Як відомо, хронічне системне запалення при РЗ призводить до ураження не тільки сполучної тканини, усіх її типів і локалізацій, але й центральної нервової (з вегетативним відділом) та ендокринної систем, з порушенням їх взаємодії, що може створювати додаткові проблеми і ускладнювати їх перебіг. Клініцистам відомі часті прояви патології ендокринних залоз у хворих на РЗ у вигляді зоба, гіпотиреозу, цукрового діабету, хронічної надниркової недостатності та інші. Саме тому, коморбідна ендокринна патологія у дітей із РЗ є проблемою, яку необхідно постійно і регулярно моніторити. Залучення ендокринних органів в загальний комплекс уражень, при наявності навіть субклінічного запалення, створює додаткові умови залучення в процес нових органів і систем.

Розділ 10 присвячено коморбідним ураженням очей при ревматичних захворюваннях у дітей.

Серед офтальмологічних проявів РЗ найбільш частими є кон'юнктивіт, епісклерит, склерит, кератит, увеїт. В більшості випадків для окремих варіантів РЗ характерним є свій тип ураження очей. Важливо також, що у деяких пацієнтів ревматичне захворювання дебютує з симптомів ураження очей.

Разом із тим, особливе місце в структурі ревматичних захворювань з коморбідним ураженням очей належить ювенільному ідіопатичному артрити, тому що визначає його тяжкість, прогноз, впливає на якість життя дітей, їх розвиток і соціальний статус.

Ретроспективні дослідження з аналізом 62 випадків ЮІА з увеїтом показали, що захворювання носить двофазний характер з піками активності в 4 – 6 та 10 – 11 років, що підтверджує необхідність динамічного офтальмологічного спостереження. Крім того, необхідність скринінгового обстеження хворих для встановлення ревматоїдного увеїту обумовлено

ще й тим, що захворювання може прогресувати до незворотних станів: при олігоартикулярному варіанті увеїт ускладнюється дегенерацією рогівки практично в 100 % випадків, катарактою — у 78 % хворих.

Особливе місце серед коморбідної патології у дітей із РЗ займають коморбідні інфекції (**розділ 11**).

Формування КІ відбувається як під впливом самого ревматичного захворювання, так і під впливом лікарських засобів з імуносупресивною дією, включаючи глюкокортикостероїди (ГК) і базисні протизапальні препарати (БПЗП). Ця проблема в останні роки стала ще більш важливою в зв'язку з активним і все більш зростаючим впровадженням в клінічну практику генно-інженерних біологічних препаратів (ГІБП), дія яких спрямована на окремі специфічні елементи патогенезу РЗ.

Підвищену сприйнятливості хворих до інфекцій, в деякій мірі можна пояснити тим, що «мішенями» для цих препаратів є компоненти, які одночасно є ключовими факторами імунного захисту людини, а саме: фактор некрозу пухлин-а (ФНП-а), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-17, -6, -23 (ІЛ-17, -6, -23), В- і Т-лімфоцити та інші.

Це є підтвердженням того, що проблема КІ при РЗ реальна і актуальна, заслуговує великої уваги та відповідних дій. Широке впровадження ГІБП в лікуванні РЗ створює додаткові умови для розвитку КІ. Оцінка їх впливу на перебіг РЗ та наслідки потребує розширення масштабів клінічних досліджень, особливо у дітей та підлітків.

У **розділі 12** представлено огляд проблем, пов'язаних із розвитком провідників атеросклерозу і атеротромбозу у дітей із ревматичними захворюваннями.

Впровадження новітніх технологій у протоколи лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) відзначено суттєвим подовженням тривалості їх життя та явилось підставою для виникнення нових проблем менеджменту цих пацієнтів. Серед них провідне місце займає ранній (прискорений) розвиток атеросклерозу, у зв'язку з чим відбувається ураження коронарних та мозкових судин, що стало основною причиною розвитку коморбідних, пов'язаних із атеросклерозом, станів та високої летальності у цієї категорії пацієнтів [1, 2].

Патогенез атеросклеротичного ураження судин при РЗ є багатокомпонентним за рахунок взаємодії традиційних факторів ризику із факторами, які індуковані запаленням: пошкодженням судин тромбозом, вмістом різного профілю антитіл і циркулюючих імунних комплексів, наявністю антифосфоліпідного синдрому, нефриту, застосуванням глюкокортикостероїдів.

Ураження коронарних судин та інші клінічні прояви атеросклерозу при ЮІА у дітей виявляють нечасто і, як правило, супроводжуються вони безсимптомним перебігом, але проблема раннього атеросклерозу та метаболічних порушень існує, вона

актуальна для дітей та підлітків також. Пацієнти із системними захворюваннями сполучної тканини також є групою високого ризику щодо розвитку атеросклерозу і пов'язаних із ним ускладнень, і це особливо важливо для дітей, у яких захворювання формується ще до досягнення статевої зрілості і не сформовані фактори захисту і протидії (продукція NO, простагландини та інші).

У **розділі 13** розглянуто ще одне питання коморбідності при РЗ у дітей — це розвиток остеопенічного синдрому (ОП) і роль дефіциту вітаміну Д в його формуванні та прогресуванні.

Серед причин ОП в дитячому віці РЗ займають одне з провідних місць і пов'язується це, перш за все, з хронічним запаленням і підвищеною продукцією цитокінів, гіпогонадизмом, іммобілізацією, тривалим застосуванням глюкокортикоїдів (ГК).

Зміни опорно-рухового апарату часто зберігаються навіть після ремісії основного захворювання, таким чином представляючи важливі вторинні наслідки в подальшому спостереженні за цими пацієнтами. Тому стандартизований діагностичний підхід

до обстеження і моніторингу стану опорно-рухового апарату, в т.ч. профілактики та терапії ОП, є обов'язковим для всіх дітей з РЗ, особливо при відсутності швидкої ремісії захворювання та необхідності хронічного лікування ГХ. Ключовим елементом у лікуванні вторинного остеопорозу є контроль активності основного захворювання.

У **14 розділі** автори охарактеризували існуючі засоби оцінки коморбідності у дітей із РЗ (Індекс коморбідності) та інструмент для оцінки наслідків коморбідних станів із формуванням незворотних пошкоджень (Індекс пошкоджень систем і органів). В цьому розділі також представлено аналіз показників якості життя у дітей з РЗ.

Отже, представлена монографія базується на глибокому аналітичному аналізі світових тенденцій та результатах власних досліджень проблем коморбідності у дітей із РЗ. На підставі представлених матеріалів існує можливість розробки програм попередження прогресування незворотних пошкоджень систем і органів у дітей із ревматичними захворюваннями та їх ефективною соціалізацією.