

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”

ДЖУС МАРТА БОРИСІВНА

УДК: 616.72-002.77-053.6/.8-092-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
ВІД ПІДЛІТКОВОГО ДО ДОРОСЛОГО ВІКУ**

14.01.12 – Ревматологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису
Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця
МОЗ України, м. Київ

Науковий консультант - доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
АМОСОВА Катерина Миколаївна

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
БОРТКЕВИЧ Олег Петрович,
ДУ “Національний науковий центр “Інститут
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска”
НАМН України, головний науковий співробітник
відділу некоронарних хвороб серця та ревматології,
м. Київ

доктор медичних наук, професор
СТАНІСЛАВЧУК Микола Адамович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач
кафедри внутрішньої медицини №1, м. Вінниця

доктор медичних наук, професор
РЕКАЛОВ Дмитро Геннадійович,
Запорізький державний медичний університет,
МОЗ України, професор кафедри внутрішніх
хвороб № 3, м. Запоріжжя.

Захист відбудеться "17" вересня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі “Національний науковий центр
“Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії
медичних наук України за адресою: 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи “Національний
науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної
академії медичних наук України за адресою: 03151, м. Київ, вул. Народного
Ополчення, 5.

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – це група захворювань запального характеру, що починається в дитячому віці зі щорічною захворюваністю, за даними Європейського педіатричного ревматологічного товариства, 2–20 випадків на 100 тисяч населення. Поширеність ЮРА в Україні становить 0,37 випадки на 1000 дітей віком до 17 років з тенденцією до зростання (В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, О.Б. Яременко; 2016). Це захворювання внесено до переліку рідкісних захворювань, згідно з наказом МОЗ України (№ 919 від 30.12.2015 та № 731 від 29.06.2017 р.), з чим пов'язане певне обмеження у спостереженні за такими пацієнтами в дорослому віці. Тому необхідне створення єдиного всеукраїнського реєстру пацієнтів з ЮРА, починаючи з дитячого та продовжуючи в дорослому віці.

За класифікацією ILAR (The Institute for Laboratory Animal Research) виділяють 7 різних варіантів ЮРА в дитинстві (Edmonton, 2001), однак з'явилося багато доказів неоднорідності деяких із цих варіантів. Так, Ravelli A. та співавт. (2011) висунули гіпотезу, що хвороби пацієнтів із виявленими антинуклеарними антитілами (АНА), які за ILAR класифікацією належать до олігоартриту, поліартриту негативного за ревматоїдним фактором (РФ(–)), псоріатичного артрити (ПсА) чи недиференційованого артрити, можуть мати спільні клінічні прояви, а це потребує подальшого дослідження. Згідно з даними S. Boiu і співавт. (2012), у низці випадків спостерігалася зміна варіанта захворювання впродовж 17-річного спостереження персистивного моноартриту в поліартрит і поліартриту в ПсА, а рідше трапляються й інші варіанти трансформації. Вважають, що поділ ЮРА за варіантами хвороби залежно від кількості залучених суглобів на початку захворювання (олігоартикулярний/поліартикулярний ЮРА) за ILAR класифікацією, не дає змоги об'єднати однорідні категорії пацієнтів (A.Martini, 2012), а за чіткими критеріями виключення з ентезит-асоційованого артрити (Е-А) випадає чимало ювенільних спондилоартритів (СПА). Усе це підтверджує потребу в перегляді ILAR-критеріїв ЮРА для виявлення більш однорідних груп і спроб відрізнити ті захворювання (якщо такі є), що наявні лише у дітей, від тих, що представляють дитячий аналог хвороб у дорослих.

Молоді люди з ЮРА стикаються з такими медичними і психологічними проблемами – обмеження функціональної активності й мобільності, необхідність у використанні високовартісних препаратів при резистентних формах (в т.ч. біологічної терапії (ІБТ)), потреба в протезуванні суглобів, проблеми з плануванням сім'ї, отриманням освіти і працевлаштуванням (J. Schlichtiger, 2017; M. Østensen, 2017; C. Kavadichanda, 2019). Оскільки висока активність в дорослому віці спостерігається у 37–43% пацієнтів та навіть через 21–28 рр. хвороби виявляють активне захворювання (S. Barth, 2016, G. Giancane, 2019), дорослі з ЮРА мають значний ступінь непрацездатності, особливо при системному (с-ЮРА) і поліартикулярному варіантах (S. Barth, 2016).

Немає єдиної думки щодо факторів, які призводять до несприятливих віддалених наслідків у хворих на ЮРА (G. Giancane, 2019). Barth S. та співавт. (2016) стверджують, що хоча у половини пацієнтів є ознаки функціональної недостатності, проте лише 10% мають значні порушення й інвалідність, тому

подальше вивчення факторів поганого прогнозу необхідне. Flatø B. та співавт. (2006) показали, що пацієнти з Е-А мають гірший прогноз, ніж пацієнти з олігоартикулярним чи поліартикулярним варіантами ЮРА, а факторами несприятливого прогнозу є тривало підвищена ШОЕ, наявність HLA-DRB1*08, раннє залучення у процес кульшових і гомілковостопних суглобів, обтяжений сімейний анамнез. Я.Є. Бойко (2015) розробила розрахункову модель ризику формування рефрактерного перебігу залежно від цитокінового профілю ЮРА в дитячому віці, хоча досліджень віддалених пошкоджень у дорослому віці не проводили. Переважна більшість досліджень ЮРА здійснені в дитячому віці, а спостереження на етапі переходу від дитячої до дорослої ревматологічної служби та в дорослому віці є обмеженими. Тому проведене нами дослідження клінічних і лабораторних параметрів пацієнтів з ЮРА є актуальним, а інформація про наявність РФ, А-ЦЦП, АНА чи HLA-B27 та детальне вивчення клінічних проявів на початку хвороби є предметом подальших досліджень для кращого розуміння патогенезу недуги та її лікування. У практичній медицині різних країн світу розробляють тактику процесу передачі пацієнтів до дорослої системи охорони здоров'я (L. Sur, 2017; L. Burke, 2018), щоб забезпечити послідовне довготривале спостереження за цими пацієнтами. Реалізація якісного переходу молодих пацієнтів із дитячим початком ревматичних захворювань потребує детального вивчення не лише клінічного, а й психологічного стану цих пацієнтів. Однак в Україні немає сформованої системи переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я та розробленого алгоритму ведення дорослих пацієнтів із ЮРА, тому дослідження клінічного, психоемоційного стану і стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) на етапі переходу та в дорослому віці залежно від клінічного й імунологічного варіантів з оцінкою віддалених наслідків ЮРА є необхідним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця на тему: “Вивчення стану опорно-рухового апарату, показників центрального артеріального тиску та швидкості розповсюдження пульсової хвилі у хворих з ревматологічною патологією та захворюваннями серцево-судинної системи” (№ державної реєстрації – 0116U000128). Здобувач є відповідальним виконавцем теми.

Мета і завдання дослідження. Підвищення ефективності ведення і лікування пацієнтів із ЮРА у період їх переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці на основі оцінки віддалених суглобових і позасуглобових наслідків захворювання й розробки методу прогнозування негативних наслідків при різних клінічних варіантах ЮРА.

Для реалізації поставленої мети сформульовано такі **завдання**:

1. Визначити частоту виявлення суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослих пацієнтів залежно від ILAR-варіанта ЮРА.
2. Визначити гендерні особливості перебігу ЮРА в дорослому віці.
3. Оцінити частоту виявлення деяких імунологічних маркерів та HLA-B27 у дорослих пацієнтів із ЮРА в анамнезі й порівняти клінічний перебіг ЮРА в дитинстві та в дорослому віці залежно від імунологічних варіантів.

4. Визначити відповідність ILAR-варіантів ЮРА формальним діагностичним критеріям ревматичних захворювань дорослого віку й оцінити частоту виявлення в них імунологічних маркерів та HLA-B27 і їхній зв'язок з віддаленими суглобовими й позасуглобовими наслідками.

5. Визначити фактори ризику розвитку суглобових і позасуглобових пошкоджень при різних варіантах ЮРА та розробити математичну модель прогнозування віддалених наслідків ЮРА в дорослому віці при поліартикулярному, олігоартикулярному варіантах й Е-А.

6. Оцінити й порівняти ЯЖ і психоемоційний стан у дорослих пацієнтів та молодих людей із ЮРА на етапі переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці, визначити детермінанти їхніх порушень.

7. Оцінити стан МЩКТ у молодих дорослих пацієнтів із ЮРА й визначити її клінічні детермінанти з урахуванням віку та статі.

8. Оцінити частоту розвитку ремісії у дорослих пацієнтів із ЮРА та визначити її предиктори.

9. Встановити вплив отриманої в дитинстві терапії на розвиток віддалених суглобових і позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів із ЮРА.

10. Оцінити ефективність однорічного ведення дорослих пацієнтів із ЮРА за “Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит” затвердженим наказом МОЗ України №832 від 2012 р. (УКПМД) щодо клінічного і психологічного статусу, МЩКТ і якості життя (ЯЖ).

11. Розробити й обґрунтувати алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА на етапі переходу до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці.

Об'єкт дослідження – ЮРА у період переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці; віддалені наслідки ЮРА.

Предмет дослідження – імунологічні фактори, віддалені наслідки, мінеральна щільність кісткової тканини, ЯЖ, психологічний стан при різних варіантах ЮРА на етапі переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці.

Методи дослідження: аналітичні, загально-клінічні, імунологічні (імуноферментні), визначення носійства HLA-B27; променеві дослідження суглобів; двоенергетична рентгенівська денситометрія; сфінгографічний метод оцінки швидкості поширення пульсової хвилі; опитувальники SF-36, RHQ-9, TAS-20, HAQ для оцінки ЯЖ, наявності депресії, алекситимії та функціонального стану; медико-статистичні, моделювання, математичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше представлено наукову концепцію ведення дорослих пацієнтів із ЮРА у період переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці, проведено оцінку ефективності реалізації УКПМД щодо клінічного ефекту, показників лабораторної активності, мінеральної щільності кісткової тканини і психологічного статусу, виявлено його сильні та слабкі сторони.

Отримано нові дані щодо особливостей клінічного перебігу, ЯЖ, рівня алекситимії, стану МЩКТ, формування віддалених суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослому віці залежно від клінічного варіанта ЮРА й імунологічних маркерів / HLA-B27, як підґрунтя до оптимізації заходів із профілактики у пацієнтів при переході до дорослої служби охорони здоров'я.

Уточнено наукові дані щодо ЯЖ і психоемоційного стану пацієнтів із ЮРА в дорослому віці, виявлено їхній зв'язок з віддаленими пошкодженнями та доведено, що у пацієнтів з наявними віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями знижується ЯЖ за рахунок погіршення фізичного благополуччя, за відсутності змін у психічному благополуччі, а вираженість цих пошкоджень має позитивний зв'язок із рівнем тривожності й депресії.

Уперше визначено гендерні особливості перебігу ЮРА в дорослому віці та доведено, що у жінок необхідно проводити агресивнішу терапію та ретельніший нагляд, оскільки у них захворювання протікає активніше за шкалою JADAS-10 та частіше виявляють віддалені суглобові пошкодження ЮРА за індексом JADI-A порівняно з чоловіками.

Уперше доведено, що клінічними і лабораторними предикторами ремісії ЮРА у період переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці є чоловіча стать, наявність артриту більше 3 суглобів, артриту суглобів кистей у дитинстві, ступінь активності за шкалою JADAS-10 у дебюті < 6 балів, прийом біологічної терапії в анамнезі і тривалість прийому ХМППП більше 1,5 роки.

Доповнено знання щодо стану МЩКТ у пацієнтів із ЮРА при переході до дорослої ланки медичної допомоги та в дорослому віці та доведено, що МЩКТ у молодих жінок з ЮРА є нижчою порівняно зі здоровими на рівні шийки стегнової кістки та на рівні поперекового відділу хребта, а для діагностики порушень стану МЩКТ у молодих жінок із ЮРА запропоновано використанням як Z-, так і T-показників.

Отримано нові дані про розвиток суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослому віці залежно від клінічного варіанта ЮРА й імунологічних маркерів та наявності HLA-B27 та доведено, що в пацієнтів з виявленням HLA-B27 рідше розвиваються віддалені позасуглобові наслідки, порівняно з пацієнтами позитивними за АНА та рідше розвиваються віддалені суглобові наслідки, порівняно з А-ЦЦП/РФ-позитивними хворими, що пов'язано з вищою активністю ЮРА у них у дитячому віці та з отриманням більшої кумулятивної дози ГК, порівняно з іншими групами.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано та розроблено алгоритм ведення дорослих пацієнтів зі сформованими/ несформованими віддаленими суглобовими та позасуглобовими наслідками ЮРА залежно від виявлених імунологічних маркерів захворювання та HLA-B27.

Обґрунтовано рекомендації з диференційованого підходу до оцінки активності ЮРА в дорослому віці, що дає змогу уникнути хибних рішень у лікувальній тактиці: при РФ-позитивному (РФ(+)) поліартриті активність слід оцінювати за шкалою DAS-28, а при Е-А та олігоартриті персистивному – за шкалою JADAS-10.

Продемонстровано доцільність дослідження рівня алекситимії за опитувальником TAS-20 у період переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги хворим із ЮРА для розуміння, наскільки правильно пацієнт оцінює свій стан, а за необхідності протезування суглобів чи за наявності позасуглобових пошкоджень – додатково оцінювати наявність депресії за PHQ-9 для оптимізації виявлення порушень із подальшою їхньою корекцією.

Запропоновано й обґрунтовано потребу вести кількісну оцінку віддалених суглобових і позасуглобових наслідків за шкалами JADI-A та JADI-E на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці для контролю за їхнім розвитком і прогресуванням із винесенням цих показників у діагноз.

Розроблено і запропоновано новий спосіб прогнозування розвитку суглобових і позасуглобових пошкоджень у дорослому віці у пацієнтів із Е-А, оліго- й полі-артикулярними варіантами ЮРА на основі досліджених факторів ризику в дитячому віці, який може стати основою персоніфікованого лікування ЮРА в дорослому віці.

Обґрунтовано доцільність використання як Z-, так і T-показників для оцінки втрати МЩКТ у молодих жінок із ЮРА, щоб уникнути її недооцінки.

Обґрунтовано доцільність залишати діагноз ЮРА в дорослому віці й не змінювати його протягом життя, як окреме, унікальне захворювання зі своїми імунологічними проявами, відмінне від РА, яке потребує спостереження, ведення та лікування лікарем-ревматологом, обізнаним із клінічними особливостями ЮРА.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну роботу I та II ревматологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, Клінічної лікарні “Феофанія”, Західно-українського спеціалізованого дитячого медичного центру, Львівської клінічної лікарні на залізничному транспорті, Львівської обласної клінічної лікарні, 4-тої міської клінічної лікарні м. Львова, Комунального закладу “Дніпровська міська дитяча клінічна лікарня № 2”, Кіровоградської дитячої обласної лікарні, Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю, а також результати роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, про що свідчать акти впровадження. Видано інформаційний лист “Спосіб прогнозування віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень при різних варіантах ЮРА у дорослому віці” № 292-2018.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено вибір напрямку, обсягу та методів дослідження, сформульовано мету і завдання роботи, здійснено підбір хворих, аналіз медичної документації, обстеження і лікування та спостереження згідно з розробленим дизайном дослідження.

Здобувач самостійно виконувала статистичну обробку й інтерпретацію результатів усіх даних і їхню систематизацію. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, обґрунтовано і сформульовано всі положення та висновки, підготовлено до друку наукові публікації. Втілення практичних рекомендацій у лікувальний і навчальний процеси відбувалося за особистою участі автора.

При створенні математичної моделі прогнозування ризику формування негативних віддалених наслідків різних варіантів ЮРА в дорослому віці дисертантом використано весь фактичний матеріал, створено комп'ютерну базу даних, проведено кодування та перевірено практичну значущість і зручність створеної моделі на практиці. Автор не запозичала ідей та розробки співавторів публікацій.

Матеріали кандидатської дисертації не були використані при написанні докторської.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися на Міжнародних і Всеукраїнських конференціях, симпозиумах, засіданнях наукових і науково-методичних товариств: Щорічний Європейський Конгрес ревматологів "EULAR 2018" (Амстердам, 2018), Світовий конгрес з остеопорозу, остеоартриту та м'язовоскелетних захворювань (WCO-IOF-ESCEO congress, Краків, 2018), VII Національний конгрес ревматологів України (Київ, 2017), Міжнародна конференція "Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби та імунні конфлікти: сучасна діагностика та терапія" (Львів, 2018), Міжнародна конференція "Різдивні читання з імунології та алергології: практична та наукова генеалогія" (Львів, 2017), Міжнародна науково-практична конференція "Захворювання кістково-м'язової системи та вік" (Одеса, 2017), III Міжнародний симпозиум "Захворювання кістково-м'язової системи та вік", присвячений 60-річчю заснування ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" (Львів, 2018), Національний сателіт "Шляхи оптимізації фармакотерапії аутоімунних ревматичних захворювань в Україні" (Київ, 2017), Науково-практична конференція асоціації ревматологів України "Споріднені групи системних хвороб сполучної тканини: визначення статусу та менеджмент на основі міжнародних стандартів" (Київ, 2018), Науково-практична конференція "Прогнозування та попередження ускладнень перебігу і фармакотерапії ревматичних хвороб" (Київ, 2016), Науково-практична конференція "Міждисциплінарні проблеми ревматології" (Київ, 2016), Третя науково-практична конференція "Міждисциплінарні проблеми ревматології" (Київ, 2017), Науково-практична конференція "Рідкісні та резистентні до терапії ревматологічні хвороби" (Київ, 2015), Науково-практична конференція з міжнародною участю "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" (Вінниця, 2019), конференція "Ювенільний ідіопатичний артрит: 18+ проблеми і перспективи" (Львів, 2019), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" (Вінниця, 2015), Ревматологічна конференція "Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування" (Київ, 2014), Нарада експертів "Спадковість та ефективність терапії ЮРА: напрямки персоніфікованої терапії" (Київ, 2016), День Ревматолога "Актуальні питання діагностики та лікування системних захворювань сполучної тканини" (Харків, 2017), Ревматологічна школа "Зустріч з лікарем-ревматологом з питань лікування, прогнозування та подальшого перебігу хвороби дорослих пацієнтів з ЮРА та робота з психологом з питань емоційного стану пацієнта з даним захворюванням" (Олександрівська клінічна лікарня, Київ, 2017). Апробація дисертаційної роботи відбулася на розширеному спільному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 за участю кафедр пропедевтики внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини №3, внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 29.11.2018 року (протокол № 3).

Публікації. Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковані у 33 наукових працях, зокрема 25 статей (22 – у фахових наукових виданнях України, 11 – одноосібно, 15 – у журналах, внесених до міжнародних наукометричних баз та 1 – в закордонному журналі), решта робіт – у інших

наукових виданнях України; 4 тези доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій у зарубіжних виданнях.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 429 сторінках машинопису, складається з анотації, вступу, 7 розділів результатів власних досліджень, висновків і практичних рекомендацій, додатків, ілюстрована 115 таблицями та 25 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 399 назви, із них 39 кирилицею і 360 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Проведено дослідження 289 осіб віком від 16 до 57 років ($26,1 \pm 7,7$ р.), серед них жінок 148 (51,2%). До групи хворих увійшли 168 пацієнтів із різних регіонів України, яким у дитинстві встановлено діагноз ЮРА згідно з ILAR класифікацією в період між 1984 та 2014 рр. Усі пацієнти з ЮРА обстежені на базі Національного медичного університету імені О. Богомольця в ревматологічному та поліклінічному відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 2014 по 2018 рр. Групу контролю складали практично здорові молоді особи відповідного віку та статі. Критеріями включення пацієнтів з ЮРА були: вік від 16 до 60 рр.; тривалість захворювання > 3 р.; документальне підтвердження діагнозу ЮРА в дитячому віці. Критеріями невключення пацієнтів із ЮРА були: вік > 60 р.; тривалість захворювання < 3 р.; енцефалопатія, пов'язана з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом; ШКФ < 90 мл/хв; інші важкі супутні хвороби.

Ретроспективно за медичною документацією оцінено вік дебюту захворювання, тривалість ЮРА, час відтермінування діагнозу, клінічні прояви і лабораторну активність у дебюті захворювання і на тлі лікування. В дорослому віці оцінювали клінічні та антропометричні дані, визначали активність захворювання за шкалами JADAS-10 і DAS-28, оцінку загального стану пацієнтом і лікарем за ВАШ, ЯЖ за SF-36 та рівень порушення функціональної активності за HAQ, рівень тривожності й депресії, алекситимії за опитувальниками RHQ-9, Бека, Гамільтона, TAS-20, кількісну оцінку віддалених суглобових і позасуглобових пошкоджень ЮРА за індексами JADI-A та JADI-E. Проводили лабораторні загальноклінічні обстеження й обстеження на наявність РФ, HLA-B27, АНА. Проводили дослідження МЦКТ методом двохенергетичної рентгенівської денситометрії (Prodigy, GE Lunar, Мадісон, США) та неінвазивне вимірювання показників судинної жорсткості й центрального артеріального тиску методом аплаційної тонометрії, рентгенологічне обстеження уражених суглобів і МРТ сакроілеальних з'єднань. Оцінювали дані поточної терапії: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ГК, хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (ХМПРП) та ІБТ і за необхідності проводили її корекцію згідно із УКПМД з корекцією відповідно до віку. Проводили динамічне спостереження за пацієнтами з оцінкою клінічного, психоемоційного стану та стану МЦКТ через 1 рік.

Для статистичної обробки даних застосовано ліцензійне програмне забезпечення IBM SPSS Statistics Base v. 22. Дані представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення для безперервних змінних у разі нормального Гаусівського розподілу даних та медіана (25% квантиль; 75% квантиль), мінімум і максимум для ненормального розподілу. Порівнюючи групи досліджених за

кількісними ознаками, використовували критерії Стюдента і Манна-Уїтні, для якісних показників – критерій χ^2 Пірсона. Розрахунок показників відношення шансів і довірчого інтервалу (95% ДІ) проведено для випадків, коли незалежна змінна є бінарною, і для випадків, коли незалежна змінна є кількісною (безперервною). Для кількісних змінних використана оцінка Мантеля-Хензеля, яка являє собою скориговане відношення шансів і дає змогу отримати оцінку значущості ознаки для подібного типу даних. Для прогностичної моделі використовували розрахунки показників відношення шансів і довірчого інтервалу. Даний підхід дає змогу кількісно оцінити зв'язок між показниками та настанням несприятливої події, а також із високою точністю обрати найбільш статистично значущі ознаки. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії. Модель має вигляд:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}},$$

де p – ймовірність настання прогнозованої події, z – величина, яка інтегрально характеризує ступінь впливу прогностично значущих факторів на ймовірність p виникнення прогнозованої події. Аналіз якості моделей проводився на навчальній вибірці (80% від загальної кількості даних, на якій були розраховані коефіцієнти моделі), та на тестовій вибірці (20% від загальної кількості даних), дані якої не брали участі в моделюванні. Розраховано показники чутливості, специфічності й загальної кількості правильно класифікованих значень. Для представлення результатів бінарної класифікації додатково побудовано ROC-криві.

Результати дослідження та їх обговорення. У структурі дорослих пацієнтів з ЮРА виявлено олігоартрит персистивний у 44 пацієнтів (26,2%), РФ(–) поліартрит – у 42 (25%), Е-А – у 28 (16,7%), с-ЮРА – у 22 (13,1%), олігоартрит поширений – у 20 (11,9%), РФ(+) поліартрит – у 11 (6,5%), ПсА – у 1 (0,6%) пацієнта. HLA-B27 антиген виявлено у 38 пацієнтів (28,8% усіх хворих із ЮРА), РФ та/чи А-ЦЦП – у 30 пацієнтів (19,6%), АНА – у 12 пацієнтів (9,8%), негативність за всіма маркерами – у 52 пацієнтів (41,7%). HLA-B27 був у 95% ($n = 19$) пацієнтів із Е-А, у 64,9% ($n = 16$) пацієнтів із поширеним і персистивним олігоартритом та в 9,1% ($n = 1$) із РФ(+) поліартритом, причому у цього пацієнта також був виявлений РФ (рис. 1). АНА виявлено у хворих з поширеним і персистивним олігоартритом (26,3%, $n = 5$ пацієнтів і 6,25%, $n = 2$, відповідно), 12,9% ($n = 4$ пацієнти) з РФ(–) поліартритом і у 1 пацієнта (5,3%) зі с-ЮРА. Позитивність за РФ найчастіше була при РФ(+) поліартриті ($n = 10$, або 90,9% пацієнтів), а при РФ(–) поліартриті у 7 (22,6%) пацієнтів виявлено А-ЦЦП, які також були виявлені у 15,6% ($n = 5$ пацієнтів) і 21,1% ($n = 4$ пацієнти) при персистивному та поширеному олігоартриті відповідно. Негативність за всіма маркерами спостерігали при с-ЮРА (68,4%, $n = 13$ пацієнтів), РФ(–) поліартриті (63,3%, $n = 19$ пацієнтів) та при олігоартриті персистивному і поширеному (відповідно 50%, $n = 16$ пацієнтів і 15,8%, $n = 3$ пацієнти) і лише в 1 (5%) пацієнта з Е-А.

У дослідженні проведено порівняння відповідності ЮРА класифікаційним критеріям дорослих ревматичних захворювань. Лише 13,9% не віднесено до жодної з дорослих нозологій і діагностовано недиференційований артрит. Пацієнти з РФ(+) поліартритом у дитинстві у 81,8% відповідають формальним критеріям РА і 85,1% з Е-А – СПА в дорослому віці. Хворі на с-ЮРА в дорослому віці відповідають

формальним критеріям хвороби Стілла у дорослих (27,3%), РА (27,3%), АС (22,7%), а у пацієнтів із ювенільним недиференційованим артритом у дорослому віці у 33,3% розвинулася ремісія, у 33,3% – РА і лише у 16,7% – СПА. Всі пацієнти з ПсА були HLA-B27 позитивними, із двох пацієнтів з хворобою Стілла в дорослому віці один мав усі негативні маркери, а інший – позитивні АНА. 48,9% (n=22) пацієнти з клінічною картиною РА були позитивні за РФ/А-ЦЦП, 44,4% (n=20) – мали негативні всі маркери, 6,7% (n=3) – позитивні АНА. Серед хворих з анкілозним спондилітом чи недиференційованим СПА у 61,5% (n=24) був позитивний HLA-B27, у 30,8% (n=12) – негативні всі маркери та у 7,7% (n=3) – позитивні РФ/А-ЦЦП. Серед пацієнтів із недиференційованим артритом у 54,5% (n=12) були негативні всі маркери, а HLA-B27 та РФ і (або) А-ЦЦП виявляли у 22,7% (по n=5). Пацієнти, що досягли ремісії в дорослому віці, були негативними за всіма маркерами у 59,1% (n=13) або ж позитивними за HLA-B27 у 31,8% (n=7) та по 4,5% (n=1) мали позитивні АНА чи РФ/АЦЦП.

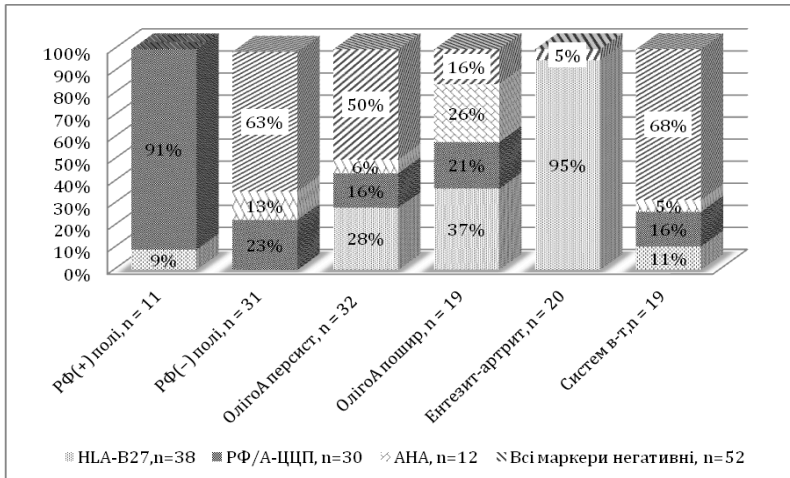


Рис. 1. Частота виявлення РФ, АНА, А-ЦЦП та HLA-B27 залежно від ILAR-варіанта ЮРА

Оскільки валідної шкали оцінки активності ЮРА у дорослому віці не існує (Bulatovic M., 2014; Dae Chul Jeong 2014), ми оцінили інформативність і діагностичну цінність шкал DAS-28 та JADAS-10 при різних варіантах ЮРА. Виявлено, що обидві шкали DAS-28 та JADAS-10 корелюють між собою в дорослому віці ($r=0,76$; $p<0,001$) (рис. 2).

Частота високої активності ЮРА в дорослому віці є досить низькою – 11,1%, а ремісії – 16,1% за шкалою JADAS-10 та 33,3% за шкалою DAS-28. При співставленні результатів шкал DAS-28 та JADAS-10 з метою оцінки активності захворювання, ми відмітили недооцінку як при визначенні ремісії, так і високої активності захворювання за такими варіантами ЮРА як РФ(+) поліартриті, Е-А й олігоартриті персистивному.

Значні суглобові пошкодження за JADI-A виявлені при с-ЮРА (4,9 [1; 10,3]) та РФ(+) поліартриті (4,0 [1; 5,1]). Відмінність за цим показником олігоартриту персистивного з РФ(+) поліартритом була в межах $p < 0,01$, з РФ(-) поліартритом – у межах $p < 0,05$ та зі с-ЮРА – у межах $p < 0,05$, а відмінність між РФ(-) поліартритом і Е-А - в межах $p < 0,05$. Віддалені суглобові (JADI-A) наслідки ЮРА в дорослому віці виявлено у групі А-ЦЦП/РФ(+) пацієнтів (3,4 [0; 4,90]), на відміну від HLA-B27-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$). Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у АНА-позитивних хворих (1,3 [0; 1,5]), на відміну від більш сприятливих наслідків у групах А-ЦЦП/РФ- (0,4 [0; 0,7]; $p < 0,05$) та HLA-B27-позитивних (0,5 [0; 1,1]; $p < 0,05$) пацієнтів. Позасуглобові пошкодження за JADI-E найбільш виражені при с-ЮРА (1,55 [0; 1,9]) порівняно з олігоартритом персистивним (0,5 [0; 1,2]) і поширеним (0,16 [0; 0,6]) та Е-А (0,35 [0; 0,67]) (усі $p < 0,05$).

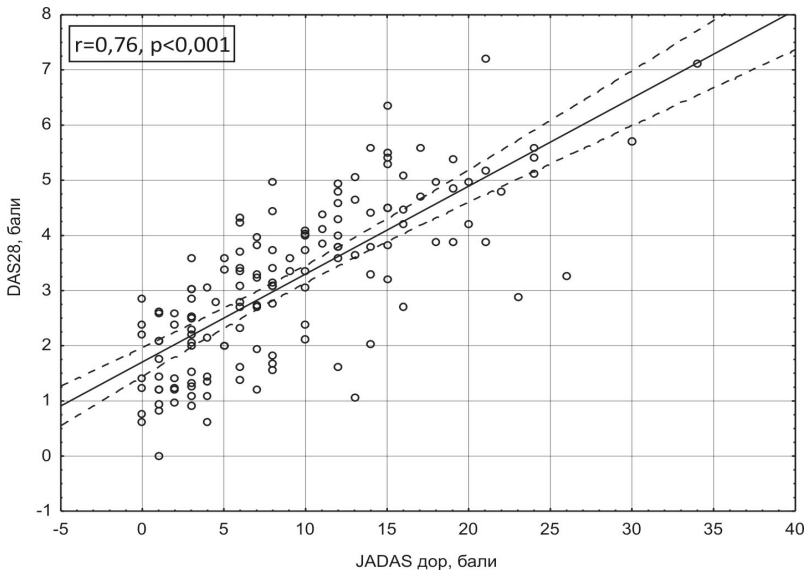


Рис. 2. Кореляційна залежність між оцінкою активності за шкалами JADAS-10 і DAS-28 у дорослому віці

За даними багатofакторного аналізу, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень при поліартрикулярних ЮРА в дорослому віці є (табл. 1) жіноча стать, наявність лімфаденопатії та/або спленомегалії в дитинстві, максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві > 24 мм/год, активність за шкалою JADAS-10 у дебюті захворювання > 18 балів.

Таблиця 1

**Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A
поліартикулярних варіантів ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Жіноча стать	0,39	0,16-0,90	0,03	0,46	0,11-0,81	0,001
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	4,44	1,21-16,29	0,02	4,63	2,30-18,96	0,001
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,06	1,01-1,11	0,01	1,23	1,12-2,10	0,04
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	1,13	1,03-1,23	0,01	2,00	1,63-3,20	0,012
Кумулятивна доза ГК, г	1,21	1,16-1,31	0,03	1,42	1,11-1,68	0,001

Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень при поліартикулярних варіантах ЮРА є (табл. 2) наявність симетричного артриту в дитинстві, РФ(+) у дебюті хвороби, максимальна зафіксована ШОЕ на тлі лікування в дитинстві >24 мм/год, активність за шкалою JADAS-10 у дебюті хвороби > 12 балів, прийом ГК в дитинстві, відсутність терапії ХМПРП. На основі виявлених факторів ризику розроблена прогностична модель оцінки, яка дає змогу прогнозувати виникнення/невиникнення суглобових і позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному ЮРА в дорослому віці з точністю 85,5 і 82,2% на тестовій вибірці (чутливість 85,5 і 81,5%, специфічність 85,2 і 83,2% відповідно).

Таблиця 2

**Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень JADI-E
поліартикулярних варіантів ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Наявність симетричного артриту в дебюті	0,39	0,20-0,73	0,003	0,26	0,12-0,83	0,001
РФ(+) в дебюті ЮРА	0,25	0,09-0,72	0,01	0,21	0,13-0,82	0,001
Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,05	1,02-1,09	0,005	2,37	1,26-13,13	0,001
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	1,09	1,02-1,17	0,01	2,00	1,31-6,32	0,001
Прийом ГК в дитинстві	2,71	1,19-6,17	0,02	—	—	—
Відсутність ХМПРП	0,35	0,16-0,76	0,009	0,15	0,12-0,62	0,001

Факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень Е-А в дорослому віці є (табл. 3) час відтермінування діагнозу > 4 міс., наявність дактилітів у дитинстві, активність за шкалою JADAS-10 у дитинстві > 18 балів, прийом ГК у дитинстві.

Таблиця 3

**Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A
ентезит-асоційованого варіанту ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	1,03	1,01-1,05	0,001	2,02	1,26-3,70	0,001
Наявність дактилітів у дитинстві	0,16	0,06-0,41	0,001	0,19	0,01-0,89	0,002
Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали	1,95	1,08-2,03	0,003	2,54	1,92-7,00	0,001
Прийом ГК	0,18	0,06-0,54	0,002	0,38	0,24-0,68	0,041

Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень Е-А в дорослому віці є (табл.4) вік пацієнта на початку захворювання <9 р., час відтермінування діагнозу >6 міс., наявність симетричного артриту в дитинстві, наявність болю у хребті в дитинстві, активність за шкалою JADAS-10 у дитинстві < 8 балів, потреба в інтенсифікації терапії.

Таблиця 4

**Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-E)
ентезит-асоційованого варіанту ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Вік на початку захворювання, роки	0,74	0,61-0,88	0,01	0,12	0,07-0,24	0,001
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	1,03	1,02-0,05	0,001	3,02	1,51-9,12	0,001
Наявність симетричного артриту в дитинстві	7,20	2,74-18,91	0,001	7,82	2,81-19,00	0,001
Наявність болю в хребті в дитинстві	7,33	2,90-18,57	0,001	8,03	1,39-19,61	0,001
Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали	0,74	0,62-0,89	0,002	0,34	0,23-0,66	0,002
Потреба в інтенсифікації терапії	1,61	1,00-1,84	0,001	2,55	1,66-4,06	0,003

Розроблені моделі прогнозування виникнення/невиникнення суглобових і позасуглобових віддалених пошкоджень при Е-А в дорослому віці, які дають підстави прогнозувати пошкодження з точністю 83,0 і 80,0% на тестовій вибірці (чутливість 84,3 та 78,9%, специфічність 81,5 та 82,0% відповідно).

Для олігоартикулярного ЮРА факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень у дорослому віці є (табл. 5) жіноча стать, час відтермінування встановлення діагнозу $\leq 1,5$ міс., час ранкової скутості в дебюті > 40 хв, наявність у дитинстві симетричного артриту, дактилітів, болю в шийному відділі хребта, HLA-B27 позитивність.

Таблиця 5

**Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A
олігоартикулярного варіанту ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Жіноча стать	0,56	0,34-0,92	0,003	0,56	0,12-2,71	0,03
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	0,99	0,98-1,00	0,05	0,98	0,93-1,0	0,02
Ранкова скутість в дебюті, хв	1,01	1,01-1,02	0,001	1,53	1,23-2,02	0,001
Симетричний артрит в дитинстві	3,12	1,86-5,23	0,001	4,79	1,15-7,99	0,001
Біль у шийному відділі в дитинстві	3,70	1,82-7,53	0,001	2,01	1,032-4,36	0,01
HLA-B27 позитивність	0,55	0,36-0,86	0,008	0,35	0,10-0,84	0,002

Тоді як факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень є (табл.6) – жіноча стать, наявність гарячки, увеїту, болю в шийному відділі хребта у дитинстві, максимально підвищеного ШОЕ на тлі лікування в дитинстві > 11 мм/год, активність за шкалою JADAS-10 у дитинстві > 26 балів, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії. Точність прогнозування виникнення/невиникнення суглобових і позасуглобових пошкоджень при олігоартикулярному ЮРА згідно з розробленою моделлю в дорослому віці – 80,1% та 84,5% (чутливість 82,3 та 80,5% і специфічність 75,8 та 89,8% відповідно).

Для з'ясування ЯЖ і психоемоційного стану за опитувальниками виявлення депресії та тривожності (PHQ-9, HAM-A, Бека) проведено дослідження 157 молодих осіб віком від 18 до 40 рр. (з них 132 пацієнти з ЮРА та 25 практично здорових молодих осіб. Встановлено, що фізичне благополуччя ($44,8 \pm 9,9$) у пацієнтів з ЮРА нижче ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб ($55,7 \pm 6,9$) відповідного віку та статі, а його низький рівень виявлено у 90 (68,2%) пацієнтів. Показники фізичного ($p < 0,01$) і рольового ($p < 0,01$) функціонування й інтенсивності болю ($p < 0,01$) нижчі у пацієнтів з ЮРА порівняно зі здоровими.

Таблиця 6

**Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень JADI-E
олігоарткулярного варіанту ЮРА**

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Жіноча стать	0,38	0,22-0,63	< 0,01	2,06	1,10-4,41	< 0,01
Наявність гарячки в дитинстві	0,42	0,24-0,74	0,001	1,32	1,09-2,13	< 0,05
Наявність увеїту в дитинстві	2,50	1,32-5,52	0,001	2,85	1,00-6,31	< 0,05
Наявність болю в шийному відділі в дитинстві	4,88	2,38-9,98	0,001	13,27	6,14-20,05	0,001
Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,058	1,03-1,09	0,001	1,97	1,09-4,06	< 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали	1,21	1,06-1,69	0,019	3,61	2,32-7,67	0,001
Прийом ГК	2,43	1,37-4,30	0,002	8,07	2,77-15,14	< 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії	3,13	1,82-5,36	0,001	2,76	1,85-8,91	< 0,05

Пацієнти з поліарткулярним ЮРА мали найнижче ($p < 0,05$) фізичне благополуччя ($41,8 \pm 9,2$), рольове функціонування ($56,8 \pm 33,9$ $p < 0,05$), найвищу інтенсивність болю ($48,7 \pm 24,1$ $p < 0,05$) і найнижчий загальний стан здоров'я ($43,7 \pm 20,9$ $p < 0,05$) порівняно з іншими варіантами. Факторами ризику розвитку низького рівня фізичного благополуччя є більша тривалість ранкової скутості ($p < 0,05$), наявність поліарткулярного ураження суглобів ($p < 0,05$) і JADI-A ($p < 0,01$). У пацієнтів із низьким рівнем психологічного благополуччя частіше виявляли симетричний артрит (53,6% проти 35,9%; $p < 0,05$), вони частіше приймали ГК на момент огляду (48,2% проти 16,7%; $p < 0,05$).

Виявлено негативні корелятивні зв'язки JADI-A з показниками фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,27$, $p < 0,05$) й індексами, що з ним пов'язані: фізичного функціонування ($r = -0,24$, $p < 0,05$), інтенсивності болю ($r = -0,24$, $p < 0,05$), загального стану здоров'я ($r = -0,24$, $p < 0,05$), життєвої активності ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а також із показниками соціального функціонування ($r = -0,27$, $p < 0,05$), психічного здоров'я ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Вираженість JADI-E тісно корелювала з показниками фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,22$, $p < 0,05$) й індексами, що з ним пов'язані: фізичне функціонування ($r = -0,28$, $p < 0,05$), інтенсивність болю ($r = -0,20$, $p < 0,05$), загальний стан здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$) і психічне здоров'я ($r = -0,23$, $p < 0,05$), і

мала також позитивний зв'язок із НАМ-А ($r = 0,25$, $p < 0,05$), шкалою депресії ($r = 0,28$, $p < 0,05$) та PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

За шкалами PHQ-9 та Бека помірну депресію виявлено у 27 (20,0%) та у 7 (5,2%) пацієнтів відповідно; легку депресію – у 26 (19,3%) і 11 (8,1%) пацієнтів відповідно, мінімальні ознаки депресії – у 45 (33,3%) за PHQ-9. За шкалою самооцінки депресії помірну депресію виявлено у 11 (8,1%) пацієнтів.

За шкалою тривожності Бека висока тривожність виявлена у 3 (2,2%) пацієнтів, середня – у 18 (13,3%) і незначна тривожність – у 113 (83,7%) хворих, а при самооцінці тривоги останню виявлено у 18 (13,3%) пацієнтів, за шкалою Гамільтона відсутність тривоги – у 28 (20,7%) пацієнтів, субклінічно виражену тривогу – у 11 (8,1%) пацієнтів, клінічно виражену – у 27 (20,0%) пацієнтів.

Оцінювали зміни психоемоційного стану у 106 дорослих пацієнтів із ЮРА з урахуванням наявності чи відсутності деструкції суглобів як показника до протезування: I група - 20 пацієнтів віком $24,20 \pm 8,7$ р., що мали потребу у протезуванні ≥ 1 суглобів як наслідок ЮРА зі звуженням суглобових щілин IV рентгенологічної стадії (4 бали); II група - 86 пацієнтів із різними варіантами ЮРА середнім віком $23,18 \pm 6,18$ р., що не потребували протезування суглобів зі звуженням суглобових щілин I–II рентгенологічної стадії (0–2 бали). Пацієнти обох груп не відрізнялися між собою за віком і статтю ($p > 0,05$). У I групі виявлено більшу тривалість захворювання ($p < 0,05$) та більшу кількість деформованих суглобів ($p < 0,001$). Вони частіше мали системні позасуглобові прояви ЮРА ($p < 0,01$) та вище ШОЕ ($p < 0,001$), DAS-28 ($p < 0,001$), частіше виявляли пошкодження шийного відділу хребта ($p < 0,05$), артрити суглобів кистей ($p < 0,05$), ураження сухожилкового апарату ($p < 0,05$), ніж у II групі. У I групі пацієнти отримували агресивнішу терапію, зокрема, довше приймали ГК ($81,74 [12,0; 128,56]$), ніж у II групі ($15,34 [0; 28,59]$ міс.) ($p < 0,001$) та отримали більшу кумулятивну дозу ГК ($p < 0,001$). У I групі фізичне благополуччя пацієнтів за SF-36 становив $33,92 \pm 14,0$ проти $43,74 \pm 13,62$ у II групі ($p < 0,001$) та виявлено гірший функціонального стану за HAQ ($p < 0,05$). Психологічне благополуччя за SF-36 в обох групах не відрізнялося ($p > 0,05$), хоча за PHQ-9 виявлено вищий рівень депресії у пацієнтів I групи ($11,1 \pm 6,1$ бали проти $6,4 \pm 3,0$; $p < 0,05$). Відмінностей у рівні тривожності в обох групах не виявлено ні за шкалою самооцінки тривоги, ні за шкалами тривоги Бека та Гамільтона (НАМ-А).

Рівень алекситимії оцінювали за опитувальником TAS-20. Із розданих 118 анкет зворотну відповідь отримали від 108 пацієнтів (91,5%). Середній рівень показника алекситимії становив $66,4 \pm 11,2$ бали. У дорослих пацієнтів із ЮРА лише у 16 (13,5%) не виявлено ознак алекситимії, тоді як у 86,4% (102 пацієнти) були підвищені та високі рівні алекситимії. При розподілі хворих на 3 групи (I – немає ознак алекситимії (< 62 б.); II – ризик розвитку алекситимії ($63–73$ б.), III – ознаки алекситимії (> 74 б.) виявлено, що підвищений і високий рівні алекситимії пов'язані з низьким рівнем психологічного благополуччя ($p < 0,05$), рольових емоцій ($p < 0,05$), психічного здоров'я ($p < 0,05$). Однак фізичне благополуччя та функціонування у дорослих пацієнтів із ЮРА з різним рівнем алекситимії не відрізнялися (всі $p > 0,05$). Хоча психічне здоров'я нижче у II ($64,6 \pm 20,5$) і III ($66,2 \pm 19$) групах порівняно з I групою ($77,5 \pm 17,3$; всі $p < 0,05$), але рольові емоції нижчі у пацієнтів із високим рівнем алекситимії ($63,6 \pm 34,7$) порівняно з I групою ($81,8 \pm 31,1$; $p < 0,05$).

Порівнюючи показники ЯЖ при різних значеннях шкали алекситимії, у 38 пацієнтів із РФ(+) та РФ(–) поліартритом, які мали гірший рівень фізичного благополуччя, ніж пацієнти з іншими варіантами ЮРА, встановили відсутність ознак алекситимії лише у 18,9% пацієнтів, тоді як підвищені або високі показники алекситимії виявлено у 80,1% пацієнтів. Ознаки алекситимії виявлено у 90% і 85% дорослих пацієнтів із олігоартикулярними варіантами ($n=50$) й Е-А ($n=20$) відповідно. Порівняння показників ЯЖ у пацієнтів з олігоартикулярним ЮРА і Е-А при різних значеннях шкали алекситимії відмінностей не виявило (всі $p > 0,05$). Нами вперше досліджено рівень алекситимії у дорослих пацієнтів із ЮРА та вивчено показники ЯЖ залежно від рівня алекситимії у пацієнтів із різними клінічними варіантами ЮРА.

Встановлено, що 86,4% дорослих пацієнтів із ЮРА мали підвищені та високі рівні алекситимії. Пацієнти з поліартикулярними варіантами ЮРА з підвищеним і високим рівнями алекситимії мають значно нижчі показники соціального функціонування, інтенсивності болю, рольових емоцій порівняно з пацієнтами, у яких не виявлено ознак алекситимії (на 13,3, 17,1 і 17,6% відповідно), що не властиво пацієнтам з Е-А і олігоартикулярним ЮРА.

Дослідження стану МЩКТ проводили методом рентгенівської денситометрії у 99 жінок віком 19-39 р., із них – 40 з ЮРА в анамнезі та 59 практично здорових жінок відповідного віку (група контролю). Виявлено, що МЩКТ на рівні ПВХ у хворих із ЮРА $1,045 \pm 0,220$ г/см² нижча ($p < 0,001$), ніж у здорових $1,251 \pm 0,099$ г/см², так само як і Т- ($p < 0,001$) та Z-показники ($p < 0,001$) ПВХ. МЩКТ у ділянці стегнової кістки хворих становив $0,867 \pm 0,208$ г/см² проти відповідного показника у здорових $1,051 \pm 0,097$ г/см² ($p < 0,001$), Т-показник у цій ділянці у хворих становив $0,837 \pm 0,931$ проти $0,094 \pm 0,698$ у здорових ($p < 0,001$). Відмінності між обома групами виявлені й у МЩКТ ВС ($p < 0,001$) і за Т- ($p < 0,001$), і Z-показниками ($p < 0,001$). Однак МЩКТ УВКП хворих відрізнялася від здорових лише за Т- і Z-показниками ($p < 0,01$).

У жінок молодого віку частота виявлення остеопенії за Т-показником у ділянках ПВХ, ШСК та ВС була вищою, ніж за Z-показником: 38% проти 15% (χ^2 5,2, $p < 0,05$), 48% проти 23% (χ^2 5,5, $p < 0,05$), 46% проти 20% (χ^2 5,7, $p < 0,05$) відповідно. У всіх випадках діагностування остеопенії за Z-показником у ділянках ПВХ, ШСК та ВС Т-показники також відповідали остеопенії. А у разі діагностики остеопенії за Т-показником Z-показник не відповідав остеопенії у 60% випадків (9 із 16), 53% випадків (10 із 19) та у 56% випадків (10 із 18) у ділянках ПВХ, ШСК та ВС відповідно.

Обстежуваних жінок було розділено за віком на 2 групи. До I групи входили 25 пацієнок із ЮРА та 29 практично здорових жінок віком 20–29 р., до II групи – 15 пацієнок із ЮРА та 30 практично здорових жінок віком 30–39 р. Середня тривалість захворювання пацієнок із ЮРА $11,9 \pm 9,4$ та $24,9 \pm 7,8$ р. відповідно, час від початку перших клінічних проявів до моменту встановлення діагнозу – $16,4 \pm 6,7$ та $2,4 \pm 3,4$ міс. відповідно, середній вік початку захворювання $9,9 \pm 4,3$ та $10,6 \pm 5,6$ р. МЩКТ на рівні ПВХ нижча ($p < 0,001$), ніж у здорових ($1,22 \pm 0,09$ г/см²), як у I групі ($1,03 \pm 0,22$ г/см²), так і у II групі ($p < 0,01$). МЩКТ ШСК вірогідно нижча ($p < 0,001$) у I групі ($0,85 \pm 0,22$ г/см²), ніж у здорових ($1,04 \pm 0,09$ г/см²), проте вірогідної відмінності не виявлено у II групі пацієнок. Відмічається зниження МЩКТ ВС із перебігом захворювання: у хворих I групи вона становить $1,013 \pm 0,216$ г/см² проти $1,15 \pm 0,07$ г/см² у здорових

($p < 0,01$), тоді як у II групі МЩКТ ВС становить $0,99 \pm 0,11$ г/см² проти $1,19 \pm 0,06$ г/см² у здорових ($p < 0,001$). МЩКТ на рівні УВКП у I групі не відрізнялася від здорових, а з перебігом захворювання відмічалось вірогідне зниження МЩКТ ($p < 0,05$) у цій ділянці ($0,238 \pm 0,000$ г/см²) порівняно зі здоровими ($0,360 \pm 0,05$ г/см²). При оцінці Т- і Z-показника у різних вікових групах встановлено, що на рівні ПВХ хворі I групи мали нижчий як Т-показник ($p < 0,001$), так і Z-показник ($p < 0,001$), тоді як хворі II групи мали нижчий лише Z-показник ($p < 0,01$). У ділянці ШСК хворі обох вікових груп мали нижчі Т-показники (відповідно $p < 0,001$ та $p < 0,05$), хоча Z-показник був нижчим ($p < 0,001$) лише у хворих I групи. Проте на рівні ВС ці показники знижені в обох вікових групах (Т-показник I групи $p < 0,01$, II групи $p < 0,05$, Z-показник I групи $p < 0,01$, II групи $p < 0,001$), на відміну від УВКП, де виявлено зниження Т- і Z-показників лише у II групі (відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,05$).

У молодих чоловіків із ЮРА віком 19-25 р. виявлено зниження МЩКТ на рівні ПВХ на 16,2%, ШСК на 16,5%, всього скелета на 17,5% та за їхніми Т- і Z-показниками, що свідчить про негативний вплив захворювання на стан кісткової тканини у цієї категорії хворих, порівняно зі здоровими чоловіками відповідного віку, а висока активність захворювання за шкалою JADAS-10 > 25 веде до зниження МЩКТ переважно на рівні ШСК на 15,7%.

При аналізі отриманої терапії виявлено, що ГК приймали раніше 67% пацієнтів, а в дорослому віці – лише 25%. Тільки НПЗП отримували 17,2% (28) пацієнтів, ХМПРП > 3 міс. – 82,2% (134) пацієнтів, із них метотрексат – 58,9%, амінохінолінові препарати – 34,4%, сульфасалазин – 20,9%, лефлуномід – 7,4%, азатиоприн – 1,8% пацієнтів. ІБТ отримували раніше або на момент огляду 23,9% пацієнтів, із них моноклональні антитіла до ФНП- α – 29% пацієнтів (Етанерцепт – 28 пацієнтів, Адаліумаб – 4 пацієнти, Голіумаб – 1 пацієнт), до ІЛ-6 (Тоцилізумаб) – 2 пацієнти, до CD20 (Ритуксимаб) – 2 пацієнти. Обстежені пацієнти з віддаленими суглобовими пошкодженнями продовжували приймати ГК частіше, ніж пацієнти без сформованих суглобових пошкоджень ($p < 0,05$), відповідно вони довше приймали ГК ($p < 0,05$) та мали більшу кумулятивну дозу ГК ($p < 0,05$). Відмінностей у прийомі ІБТ та комбінацій ХМПРП і тривалості терапії ХМПРП ($p < 0,05$) не встановлено.

У пацієнтів без віддалених позасуглобових пошкоджень у дорослому віці частіше діагностували низьку активність захворювання за шкалою JADAS-10 < 5 : 51 (45,1%) пацієнт без JADI-E проти 9 (14,5%) пацієнтів з JADI-E ($p < 0,01$).

Встановлено негативний зв'язок суглобових та позасуглобових віддалених наслідків з прийомом ГК (JADI-A $p < 0,01$, $r = -0,248$; JADI-E $p < 0,001$, $r = -0,424$), необхідністю в інтенсифікації терапії (JADI-A $p < 0,01$, $r = -0,291$; JADI-E $p < 0,001$, $r = -0,349$). Позитивний кореляційний зв'язок з їхнім розвитком мають тривалість прийому ГК (JADI-A $p < 0,001$, $r = 0,366$; JADI-E $p < 0,001$, $r = 0,397$), кумулятивна доза (JADI-A $p < 0,001$, $r = 0,304$; JADI-E $p < 0,01$, $r = 0,398$), тривалість прийому ХМПРП (JADI-A $p < 0,001$, $r = 0,35$; JADI-E $p < 0,01$, $r = 0,228$), прийом > 3 -х ХМПРП або > 2 -х ІБТ (JADI-A $p < 0,05$, $r = 0,173$; JADI-E $p < 0,05$, $r = 0,167$). Однак аналіз не враховував агресивність захворювання в дебюті, від чого могла залежати обрана лікувальна тактика, а виявлені залежності віддалених суглобових наслідків могли бути пов'язані з агресивнішим перебігом ЮРА.

Розвиток віддалених суглобових пошкоджень у дорослому віці асоціюється зі збільшенням частоти прийому ГК на момент огляду на 27,5% ($p < 0,01$), з більшою

тривалістю прийому ГК (> 23 міс) ($p < 0,01$) та вищою кумулятивною дозою ГК (> 1784 мг), більшою тривалістю ХМПРП (> 6 р.) ($p < 0,01$).

Розвиток віддалених позасуглобових пошкоджень у дорослому віці асоціюється з частішим прийомом в анамнезі (на 25,5%; $p < 0,01$) та на момент огляду ГК (на 33,9%; $p < 0,01$), більшою на 2 роки тривалістю терапії ХМПРП ($p < 0,01$). Пацієнти, які отримували лише 1 ХМПРП, на 5,8% і 6,7% відповідно рідше мали суглобові та позасуглобові пошкодження, тоді як прийом > 3 -х ХМПРП асоціювався з більшою частотою суглобових (на 8,5%) і позасуглобових (на 10,8%) пошкоджень.

Оцінку активного захворювання чи розвитку ремісії проводили залежно від варіанта ЮРА за шкалами DAS-28 та/чи JADAS-10. Всіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1%), що на момент огляду ревматологом дорослої служби охорони здоров'я мали активне захворювання, та II група – 30 пацієнтів (17,9%), що досягли ремісії. Пацієнти обох груп не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок у I групі, порівняно з II групою (58,1% vs 31,0%). Пацієнти I групи мали більшу тривалість захворювання ($p < 0,01$), хоча не відрізнялися від II групи за віком дебюту захворювання та за ILAR варіантами ЮРА. У пацієнтів II групи рідше спостерігалось ураження > 3 суглобів ($p < 0,01$), артрит кистей ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,01$), ентезити ($p < 0,01$), біль у хребті ($p < 0,01$). У них рідше була потреба в протезуванні суглобів ($p < 0,01$), менше деформованих і болючих суглобів ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). Однак за рівнем РФ і А-ЦЦП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі $p > 0,05$). У I групі були гірші показники стану кісткової тканини за МЩКТ, Z-показником у ділянці ПВХ та Z-показником в ділянці ШСК і за МЩКТ в УВКП (усі $p < 0,05$), а також виявлено гірші показники ЯЖ, алекситимії та депресії порівняно з II групою.

Молоді дорослі пацієнти з ЮРА, обох груп не відрізнялися за частотою призначення ІБТ, хоча результати необхідно трактувати з обережністю, оскільки у групі пацієнтів, що досягли ремісії, лише 5 (17,1%) пацієнтів отримували раніше чи на момент огляду ІБТ. Пацієнти II групи частіше не отримували ГК в анамнезі ($p < 0,001$) і на момент огляду ($p < 0,001$), що пояснюється меншою активністю хвороби в дебюті ($p < 0,05$). Групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому ХМПРП, ні за дозами метотрексату і сульфасалазину.

За уніваріантним (ВШ=0,328; 95% ДІ 0,243-0,443; $p=0,001$) і мультиваріантним (ВШ=0,453; 95% ДІ 0,253-0,556; $p=0,001$) аналізами імовірність настання ремісії у чоловіків вища, ніж у жінок. Найбільший шанс настання ремісії є при поліартикулярному варіанті (ВШ=0,064; 95% ДІ 0,020-0,205; $p=0,001$) та при Е-А (ВШ=0,095; 95% ДІ 0,022-0,406; $p=0,001$), також шанс настання ремісії є за наявності симетричного артриту (ВШ=0,336; 95% ДІ 0,251-0,450; $p=0,001$), артриту > 3 суглобів і артриту кистей (ВШ=0,284; 95% ДІ 0,202-0,400; $p=0,001$), високому JADAS-10 у дебюті (ВШ=0,888; 95% ДІ 0,853-0,925; $p=0,001$). При уніваріантному аналізі встановлено зв'язок ремісії з прийомом ГК як на момент огляду, так і в анамнезі, з постійною дозою ГК і з тривалістю прийому ГК. Шанс настання ремісії виявлено у тих пацієнтів, що приймали ІБТ в анамнезі (ВШ=0,200; 95% ДІ 0,044-0,913; $p < 0,05$), чи тих, що приймали ІБТ на момент огляду (ВШ=0,043; 95% ДІ 0,006-0,322; $p=0,002$). При уніваріантному аналізі встановлено розвиток ремісії при всіх варіантах ХМПРП. Однак при мультиваріантному аналізі вплив на розвиток ремісії з клінічних проявів

мали тільки артрит > 3 суглобів (ВШ=0,459; 95% ДІ 0,347-0,770; $p<0,05$), артрит кистей у дитинстві (ВШ=0,082; 95% ДІ 0,009-0,739; $p=0,001$) та ступінь активності за шкалою JADAS-10 (ВШ=0,758; 95% ДІ 0,589-0,896; $p=0,001$). Із лікувальних засобів – прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; $p<0,05$) і тривалість прийому ХМПРП (ВШ=0,741; 95% ДІ 0,636-0,863; $p=0,001$).

За ROC-аналізом шанс розвитку ремісії зростає при ступені активності за шкалою JADAS<6 ($AUC=0,797$, $p=0,001$); прийомі ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; $p<0,05$) і тривалості прийому ХМПРП (ВШ=1,741; 95% ДІ 1,636-1,863; $p=0,001$) >1,5 р. ($AUC=0,695$, $p=0,042$).

Для стандартизації лікування пацієнтів УКПМД включає рекомендовані протоколи лікування ЮРА залежно від кількості уражених суглобів, однак цей протокол не містить рекомендацій щодо ведення хворих у перехідний період і в дорослому віці. Ми досліджували ефективність ведення дорослих пацієнтів з ЮРА згідно з УКПМД урахуванням змін клінічного та психологічного стану, ЯЖ, МЦКТ через 1 рік спостереження.

Виявлено зменшення тривалості ранкової скутості на 75% ($p<0,05$), покращення суглобового синдрому, що проявлялось у зменшенні артриту кистей на 6,7% ($p<0,05$), артрити > 3 суглобів на 7,8% ($p<0,05$), симетричного артриту на 5,5% ($p<0,05$), ентезитів на 10,2% ($p<0,05$), болю в хребті на 20,8% ($p<0,05$), що відобразилось у зниженні ($p<0,05$) ступеня ФНС. При спостереженні за пацієнтами з ЮРА протягом 1 року не було рентгенологічного прогресування захворювання та не збільшилося потреби у протезуванні суглобів. Хоча не виявлено динамічних змін (ні позитивних, ні негативних) з боку системних проявів, наявності увеїту і сакроїліту. Виявлено відсутність вірогідної динаміки лабораторних показників активності ЮРА в дорослому віці за шкалами DAS28 та JADAS-10, ШОЕ, С-РБ, хоча є тенденція до їхнього зменшення. За візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) виявлено покращення стану за оцінкою лікаря ($p<0,05$), тоді як за ВАШ пацієнта динаміки не відмічено.

Встановлено, що як на момент первинного огляду, так і після спостереження протягом 1 року МЦКТ у різних ділянках скелета і Z- й T-показники відповідних ділянок (крім МЦКТ УВКП) були нижчими, порівняно з групою контролю (всі $p<0,05$). Однак при оцінці МЦКТ в різних відділах скелета і Z- й T-показників відповідних ділянок не виявлено її динамічних змін протягом року спостереження за пацієнтами з ЮРА (всі $p>0,05$).

Через 1 рік спостереження за дорослими пацієнтами з ЮРА не виявлено відмінностей ні за ЯЖ та її шкалами, ні за рівнем алекситимії, ні за ступенем депресії (всі $p>0,05$).

За результатами вищенаведених даних ми розробили алгоритми ведення пацієнтів у перехідний період залежно від варіантів ЮРА, психоемоційного стану, віддалених наслідків і їхніх ризиків розвитку (рис. 3-6).

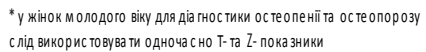
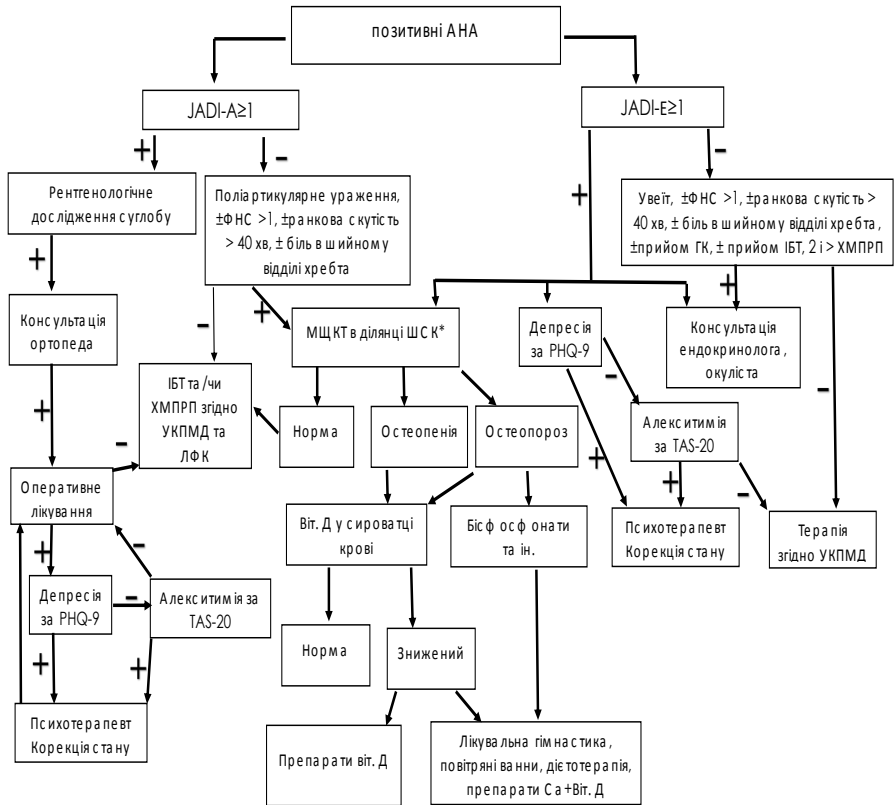
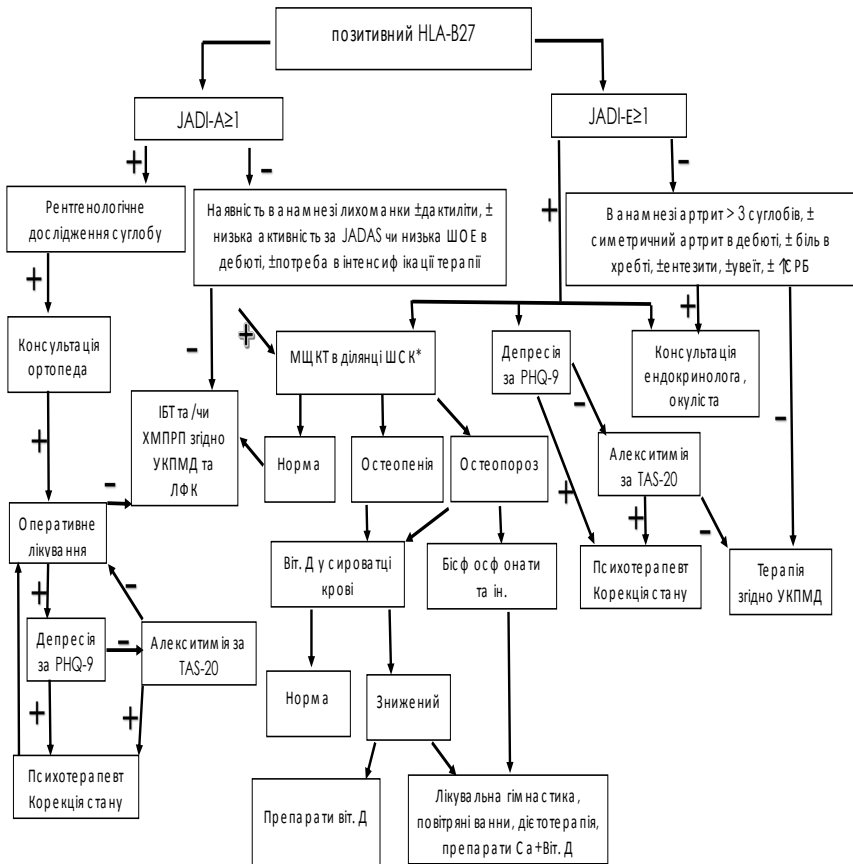


Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивних за РФ чи/або А-ЦПП, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану



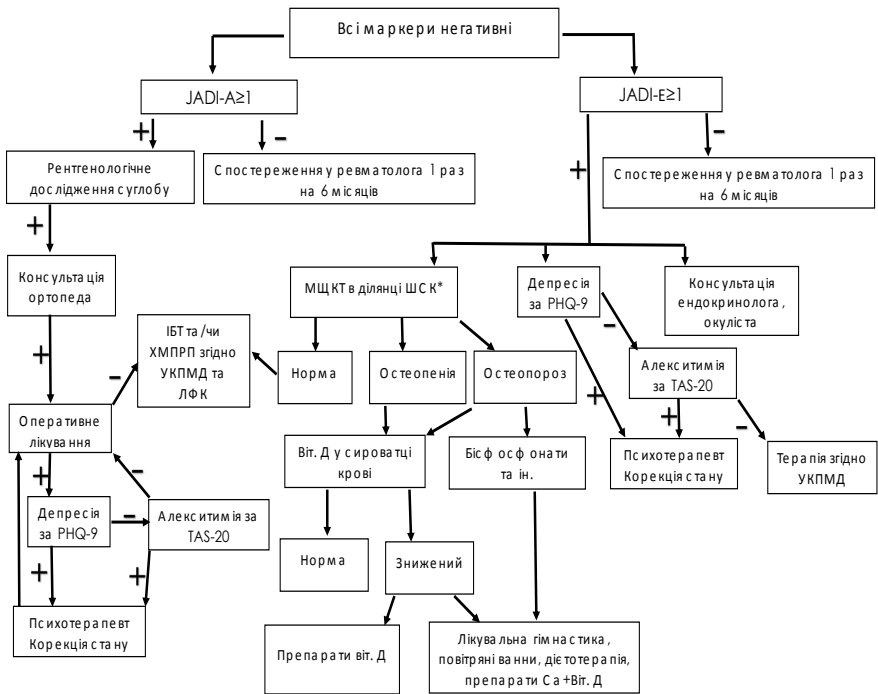
* у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та остеопорозу слід використовувати одночасно Т- та Z-показники

Рис. 4. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивних за АНА, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану



* у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та остеопорозу слід використовувати одночасно Т- та Z-показники

Рис. 5. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивних за HLA-B27, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану



* у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та остеопорозу слід використовувати одночасно Т- та Z-показники

Рис. 6. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, негативних за всіма імунологічними маркерами та HLA-B27, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно, віддалених наслідків та психоемоційного стану

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної проблеми ревматології, а саме розроблено і обґрунтовано програму планованого, послідовного, цілісного спостереження, обстеження і лікування пацієнтів на ЮРА у період переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці на основі комплексного дослідження імунологічних показників, загального та психоемоційного стану, мінеральної щільності кісткової тканини, оцінки віддалених суглобових і позасуглобових ускладнень та перебігу захворювання, для підвищення ефективності ведення і лікування та забезпечення безперервності спостереження за такими пацієнтами.

1. В дорослих пацієнтів, що хворіють на ЮРА з дитячого віку, суглобові та позасуглобові пошкодження домінують при РФ-позитивному (62,5% і 56,25% відповідно), РФ-негативному (57,1% і 40%) поліартикулярних варіантах та системному ЮРА (42,9% і 47,6%), а меншою мірою виражені – при олігоартриті персистивному (42,9% і 19%) та поширеному (23,8% і 21,4%) і ентезит-асоційованому артриті (29,6% і 22,2% відповідно).

2. У дорослих пацієнтів із ЮРА жіночої статі захворювання відзначається більшою на 31% активністю за шкалою JADAS-10, у них втричі частіше виявляють віддалені суглобові наслідки ЮРА за індексом JADI-A, порівняно з чоловіками, що свідчить про необхідність агресивнішої терапії та ретельнішого нагляду з боку ревматологів для зменшення кількості віддалених наслідків.

3. У дорослих пацієнтів із ЮРА найбільш гомогенними групами, згідно з ILAR-класифікацією за виявленими імунологічними маркерами та HLA-B27, є РФ-позитивний поліартикулярний варіант (РФ і/або А-ЦЦП виявляють у 91% пацієнтів) і ентезит-асоційований (HLA-B27 виявляють у 95%). Пацієнти з РФ-позитивним поліартикулярним ЮРА у 81,2% в дорослому віці можуть бути класифіковані як РА, з ентезит-асоційованим артритом – у 85,1% і з олігоартритом у 50%, – як СПА, зі системним ЮРА у 27,3% – як хвороба Стілла, з ювенільним ПсА у 100% – як ПсА.

4. При дослідженні відповідності ILAR-варіантів ЮРА формальним діагностичним критеріям ревматичних захворювань дорослого віку у пацієнтів із клінічною картиною РА найчастіше виявляють РФ/А-ЦЦП або негативність за всіма маркерами (48,9% та 44,4% відповідно), хворі з анкілозивним спондилітом, недиференційованим СПА мають найчастіше позитивні HLA-B27 або негативні всі маркери (61,5% і 30,8% відповідно), а з недиференційованим артритом – негативні всі маркери або HLA-B27, РФ/А-ЦЦП (54,5%, 22,7% і 22,7% відповідно). Пацієнти у ремісії в дорослому віці у 59,1% є негативними за всіма маркерами або ж позитивними за HLA-B27 (31,8%).

5. У пацієнтів із ЮРА з виявленням HLA-B27 на 48% рідше розвиваються віддалені позасуглобові наслідки, порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів у дорослому віці, та на 70,5% рідше розвиваються віддалені суглобові наслідки, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ(+). Найбільш виражені суглобові пошкодження унаслідок ЮРА в дорослому віці є у групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (на 77,2%, порівняно з АНА-позитивними), що пов'язано з вищою активністю

захворювання за шкалою JADAS-10 у дитячому віці та з отриманням більшої кумулятивної дози ГК, порівняно з іншими групами.

6. У пацієнтів із ЮРА віком 18-20 pp., за даними опитувальника SF-36, відмічається зниження ЯЖ за рахунок погіршення фізичного благополуччя (на 9,3%, порівняно зі здоровими), за відсутності змін у психічному благополуччі. Вираженість цих змін має сильний корелятивний зв'язок із показниками фізичної активності. Суглобові та позасуглобові віддалені наслідки JADI-A та JADI-E мають слабкі, але достовірні негативні корелятивні зв'язки з фізичним благополуччям і функціонуванням, інтенсивністю болю, загальним станом здоров'я, життєвою активністю, соціальним функціонуванням, психічним здоров'ям і позитивний зв'язок із рівнем тривожності й депресії.

7. У 26,5% пацієнтів з активним ЮРА виявлено депресію різного ступеня за опитувальником PHQ-9, за її відсутності у пацієнтів у ремісії. Пацієнти з вираженими деструктивними змінами в суглобах, які потребують протезування, мають більшу схильність до психоемоційних розладів за даними PHQ-9 і шкали депресії Бека (на 45,3% і 49,9% відповідно). Більшість дорослих пацієнтів із ЮРА (86,4%) мають підвищені та високі рівні алекситимії, частота виявлення яких не залежить від клінічного варіанта ЮРА.

8. У молодих жінок із ЮРА в анамнезі МЩКТ є нижчою порівняно зі здоровими жінками на рівні шийки стегнової кістки (на 18,3%) та на рівні поперекового відділу хребта (на 15,6%) і залежить від тривалості й активності ЮРА. Використання лише Z-показника призводить до недооцінки частоти виявлення остеопенії у молодих жінок із ЮРА в 40–47% випадків залежно від ділянки дослідження, тому для її діагностики слід використовувати як Z-, так і T-показники.

9. У дорослих пацієнтів з ЮРА ремісію виявлено у 17,6% (найчастіше при олігоартриті персистивному – 39,3%), предикторами якої є чоловіча стать (ВШ=0,453; 95% ДІ 0,253-0,556), відсутність артриту більше 3 суглобів (ВШ=0,459; 95% ДІ 0,347-0,770), артриту кистей в дитинстві (ВШ=0,082; 95% ДІ 0,009-0,739) та величина активності за шкалою JADAS-10 в дебюті (ВШ=0,758; 95% ДІ 0,589-0,896) менше 6 балів. З лікувальних засобів – прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811) та тривалість прийому ХМПРП (ВШ=0,741; 95% ДІ 0,636-0,863) більше 1,5 роки.

10. Розвиток віддалених суглобових наслідків (JADI-A) пов'язаний з кумулятивною дозою ГК, тривалістю прийому ГК та призначенням 3-х ХМПРП, тоді як розвиток позасуглобових пошкоджень (JADI-E) - із кумулятивною дозою ГК, тривалістю прийому ГК та ХМПРП і прийомом більше 3-х ХМПРП або більше 2-х ІБТ.

11. Курація дорослих пацієнтів із ЮРА з реалізацією протягом 1 року УКПМД із застосуванням ХМПРП (в 96,4%), в тому числі ІБТ (в 16,1%) і добавок вітаміну D (100%) зумовлює зменшення тривалості ранкової скрутості на 75%, покращення суглобового синдрому, про що свідчить зменшення кількості активних суглобів на 10,7%, артриту кистей на 9,0%, болю в хребті на 23,2% за відсутності динаміки лабораторних показників, JADAS-10, стану МЩКТ і частоти виявлення ремісії, що потребує впровадження відповідного протоколу для пацієнтів із ЮРА 18+ на державному рівні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. ЮРА в дорослому віці – це окреме унікальне захворювання зі специфічними імунологічними проявами, відмінне від РА, яке потребує особливого ведення, спостереження та лікування хворого лікарем-ревматологом, обізнаним із клінічними особливостями захворювання, а діагноз ЮРА слід залишати в дорослому віці й не змінювати його протягом життя.

2. У пацієнтів із ЮРА при РФ-позитивному поліартикулярному варіанті слід оцінювати активність за шкалою DAS-28, а при ентезит-асоційованому артриті й олігоартриті персистивному – за шкалою JADAS-10, що дає змогу уникнути хибних рішень у лікувальній тактиці.

3. Під час переходу пацієнтів із ЮРА до дорослої ланки надання медичної допомоги у них слід оцінювати рівень алекситимії за опитувальником TAS-20 для розуміння, наскільки правильно вони можуть оцінювати свій стан, а пацієнтам, яким необхідне протезування суглобів чи виявлено позасуглобові пошкодження, доцільно додатково оцінювати наявність депресії – за PHQ-9.

4. Необхідно проводити кількісну оцінку віддалених суглобових і позасуглобових наслідків за шкалами JADI-A та JADI-E під час переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці для контролю за їхнім розвитком і прогресуванням із винесенням цих показників у діагноз.

5. У дорослих пацієнтів із поліартикулярним, ентезит-асоційованим і олігоартикулярними варіантами ЮРА для прогнозування суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці слід використовувати запропоновані прогностичні моделі, в які входять такі фактори ризику як вік пацієнта на початку хвороби, час відтермінування встановлення діагнозу, середня тривалість ранкової скрутості в дитинстві, наявність у дитинстві симетричного артрити, дактилітів, болю в шийному відділі хребта, лімфаденопатії та/або спленомегалії, гарячки, увеїту, HLA-B27 або РФ-позитивність у дебюті захворювання, ШОЕ на тлі лікування в дитинстві більше 24 мм/год, активність за шкалою JADAS-10 більше 18 балів, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії, відсутність терапії хворобомодифікуючими засобами.

6. Для діагностики остеопенії шляхом оцінки стану МЩКТ у молодих жінок з ЮРА рекомендовано використовувати як Z-, так і T-показники з метою уникнення її недооцінки.

7. Для ведення дорослих пацієнтів із ЮРА залежно від імунологічних маркерів та наявності HLA-B27 рекомендовано застосовувати розроблені відповідні алгоритми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Джус МБ. Динамічне спостереження за дорослими пацієнтами з ювенільним ревматоїдним артритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 3(35): 52–60. (Автор здійснила пошук літератури, набір матеріалу, клінічних і лабораторних даних пацієнтів, статистичну обробку й аналіз даних, зробила висновки, написала та відредагувала статтю).

2. Джус МБ. Психоемоційний стан у молодих дорослих з ювенільним ідіопатичним артритом. *Acta medica Leopoliensia*. 2017; 23(1-2): 44–51. (Автор

розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, провела збір клінічного матеріалу, написала та відредагувала статтю, сформулювала висновки).

3. Джус МБ. Якість життя та віддалені наслідки у молодих дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в Україні. *Acta Medica Leopoliensia*. 2017; 23(4): 4–11. (Здобувач здійснила пошук літератури, набір клінічних і лабораторних даних пацієнтів, статистичну обробку й аналіз результатів, сформулювала висновки, написала та відредагувала статтю).

4. Джус МБ. Оцінка активності захворювання у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в анамнезі. *Український ревматологічний журнал*. 2017; 67(1): 56–61. (Автор розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, провела набір клінічного матеріалу та його статистичну обробку, написала статтю, сформулювала висновки).

5. Джус МБ. Асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. *Медицина України*. 2018; 14(1-2): 24–33. (Автор розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, набрала матеріал і проаналізувала його, написала та відредагувала статтю, сформулювала висновки).

6. Джус МБ. Фактори ризику розвитку низького рівня якості життя у дорослих хворих з ювенільним ідіопатичним артритом. *Галицький лікарський вісник*. 2018; 25(2): 7–10. (Автор збрала матеріал, провела його статистичну обробку, зробила аналіз літературних джерел, виконала написання та редагування статті).

7. Джус МБ. Ремісія та активне захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. *Галицький лікарський вісник*. 2018; 25(3): 12–6. (Здобувач здійснила пошук літератури, набір матеріалу, клінічних і лабораторних даних пацієнтів, статистичну обробку й аналіз даних, написала та відредагувала статтю).

8. Джус МБ. Вплив ювенільного ідіопатичного артриту на якість життя у молодих людей в перехідний період до дорослої ревматологічної служби. *Психосоматична медицина та загальна практика*. Жовтень 2017. [цитовано 08.12.2017]; 2(4): 1–8. DOI: 10.26766/pmgrp.v2i4.78 (Автор розробила проект і дизайн дослідження, здійснила набір матеріалу, його статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, написала та відредагувала статтю).

9. Джус МБ. Вплив терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. *"ScienceRise: Medical Science"*. 2018; 6(26): 20–26. (Здобувач розробила дизайн досліджень, провела збір матеріалу, його статистичну обробку, аналіз літературних джерел, написала та відредагувала статтю).

10. Dzhush M. Juvenile Idiopathic Arthritis in Adults: Long-Term observation of Ukrainian patients. *Архів клінічної медицини*. 2017; 1(23): 10–14. (Автор проводила курацію хворих, збір, обробку даних, їхній аналіз, написала та відредагувала статтю).

11. Dzhush M. Alexithymia and quality of life in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Архів клінічної медицини*. 2018; 24(1): 16–20. E201814 DOI: 10.21802/acm.2018.1.4 (Автор збрала клінічний матеріал, виконала його

статистичну обробку, провела аналіз літературних джерел, написала та відредагувала статтю).

12. Джус МБ, Марушко ТВ, Мостбауер ГВ, Носовець ОК. Прогнозування віддалених наслідків олігоартрикулярного варіанта ювенільного ідіопатичного артриту. *Український ревматологічний журнал*. 2018; 71(1): 46–54. (Автор розробила проект і дизайн дослідження, здійснювала набір матеріалу й аналіз статистичних даних отриманих результатів, написання та редагування статті).

13. Джус МБ, Мостбауер ГВ, Карасевська ТА, Івашківський ОІ. Клінічний перебіг ювенільного ідіопатичного артриту у HLA-B27-позитивних пацієнтів у дорослому віці. *Медицина України*. 2017; 13(1-2): 12–20. (Здобувач розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, набрала матеріал і проаналізувала його, написала та відредагувала статтю, сформулювала висновки).

14. Джус МБ, Марушко ТВ, Мостбауер ГВ, Івашківський ОІ, Курильчик ІВ, Сгорова НА, Носовець ОК. Прогнозування віддалених наслідків поліартрикулярного варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. *Медицина України*. 2017; 13(3-4): 28–37. (Здобувач розробила проект і дизайн дослідження, здійснювала набір матеріалу, його статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті).

15. Джус МБ, Марушко ТВ, Носовець ОК. Прогнозування віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанта ювенільного ідіопатичного артриту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 1(33): 80–89. (Здобувач розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, набрала матеріал і проаналізувала його, здійснила статистичну обробку, написала та відредагувала статтю, сформулювала висновки).

16. Джус МБ, Мостбауер ГВ, Карасевська ТА, Івашківський ОІ, Бойко ЯЄ. Ювенільний ідіопатичний артрит у дорослих пацієнтів: аналіз клінічних даних. *"ScienceRise: Medical Science"*. 2017; 6(14): 8–13. (Здобувач розробила проект і дизайн дослідження, здійснювала набір матеріалу, його статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті).

17. Джус МБ, Мостбауер ГВ, Карасевська ТА, Івашківський ОІ. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імунгенетичними маркерами. *Галицький лікарський вісник*. 2017; 24(3): 7–11. (Здобувач розробила концепцію дослідження, провела аналіз літературних джерел, збір і аналіз клінічного матеріалу, сформулювала висновки, написала та відредагувала статтю).

18. Джус МБ, Марушко ТВ, Івашківський ОІ, Карасевська ТА, Кондратюк ВС, Курішко ОС. Ювенільний ревматоїдний артрит, ендокринна артропатія чи гіпермобільний синдром? *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015; 4(52): 13–21. (Здобувач провела пошук літератури, набір клінічних і лабораторних даних пацієнтів, здійснила статистичну обробку й аналіз даних, написала статтю).

19. Амосова КМ, Джус МБ, Марушко ТВ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Мостбауер ГВ, Карасевська ТА, Івашківський ОІ. Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з ювенільним ідіопатичним артритом. *Серце і судини*. 2016; 4(56): 53–60. (Здобувач розробила дизайн дослідження, здійснювала набір матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті).

20. Поворознюк ВВ, Амосова КМ, Джус МБ. Вікові особливості мінеральної щільності кісткової тканини жінок молодого віку з ювенільним ідіопатичним артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2017; 69(3): 22–6. (Автор провела збір матеріалу, його статистичну обробку, аналіз літературних джерел, виконала написання та редагування статті).

21. Кондратюк ВС, Івашківський ОІ, Джус МБ, Коржук ВО. Випадок глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу на тлі ювенільного ревматоїдного артриту. *Український ревматологічний журнал*. 2015; 60(2): 82–7. (Автор провела збір клінічного матеріалу, аналіз літературних джерел, виконано написання та редагування статті).

22. Поворознюк ВВ, Джус МБ. Минеральная плотность костной ткани у женщин молодого возраста с ювенильным идиопатическим артритом. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018; 16(20): 147–51. (Автор здійснила пошук літератури, набір матеріалу, аналіз клінічних і лабораторних даних пацієнтів, написання статті).

23. Povoroznyuk VV, Dzhus MB. Bone mineral density, T- and Z-scores in young men with juvenile idiopathic arthritis. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2017; 7(4): 10–5. (Здобувач здійснила пошук літератури, набір матеріалу, аналіз даних, спільно зі співавтором сформулювала висновки, написала статтю).

24. Джус МБ. Проблема передачі хворого на ювенільний ревматоїдний артрит від дитячого до дорослого ревматолога. *Український ревматологічний журнал*. 2015; 61(3): 35–9. (Здобувач здійснила пошук і аналіз літератури, сформулювала теоретичні засади проблеми, написала статтю, сформулювала висновки).

25. Джус МБ. Розвиток остеопорозу у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Т. XLIII. Медичні науки. Лікарський збірник. Нова серія*. 2015; 27: 48–62. (Здобувачем проведено вивчення теоретичних засад остеопорозу у молодих осіб, охарактеризовано потреби в дослідженні МЩКТ, написання статті, формулювання висновків).

26. Бойко ЯЄ, Чернишов ВП, Омельченко ЛІ, Грицюк ПІ, Романишин ЯЮ, Козак РП, Джус МБ. Ювенільний ідіопатичний артрит. За ред.: Я Бойко. Львів: Світ; 2017. с. 167–73. (Автор провела пошук і аналіз літературних даних, зробила узагальнення, написала розділ про перехід до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я та послідовність медичного супроводу хворих на ЮІА у віковому аспекті, що ґрунтувалися на результатах дисертаційної роботи).

27. Джус МБ. Віддалені наслідки ювенільного ідіопатичного артриту в дорослому віці. *Здоров'я України*. 2018; 2(57): 69–70. (Автор провела пошук літератури, набір матеріалу, клінічних і лабораторних даних пацієнтів, написала статтю).

28. Джус МБ. Стандарти та рекомендації з перехідної допомоги пацієнтам молодого віку з ювенільним початком ревматичних захворювань (EULAR/PReS, листопад, 2016 р.). *Здоров'я України*. 2016; 6(49): 54–5. (Автор здійснила переклад рекомендацій і написання статті).

29. Джус МБ. Забезпечення послідовності ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом: від дитячого до дорослого ревматолога. *Здоров'я України*. 2015; 3(40): 50–1. (Автор розробила теоретичні засади та практичні рекомендації,

зробила аналіз літературних даних, формування висновків, узагальнення, написала статтю).

30. Povoroznyuk V, Dzhus M. Bone mineral density, T-score and Z-score in young men with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (Suppl.): A1765; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6288 (Здобувач разом з співавтором розробила проект і дизайн дослідження, особисто провела набір матеріалу, його статистичну обробку й аналіз результатів, написання тез).

31. Dzhus M, Boyko Y. Influence of juvenile idiopathic arthritis on the quality of life of young adults in the transition period to adult rheumatologic care in Ukraine. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (Suppl.): A1660; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1248 (Здобувач разом з співавтором розробила проект і дизайн дослідження, особисто здійснювала набір матеріалу, його статистичну обробку й аналіз результатів, написання та редагування тез).

32. Povoroznyuk V, Dzhus M. Age peculiarities of bone mineral density in young female with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (Suppl.): A1765; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6255 (Здобувач провела збір матеріалу, аналіз літературних джерел, разом зі співавтором провела статистичну обробку й аналіз результатів, написала та відредагувала тези).

33. Povoroznyuk V, Dzhus M. Peculiarities of bone mineral density in young female with juvenile idiopathic arthritis. In: Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. WCO-IOF-ESCEO, World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 19 – 22 April, 2018; Krakow, Poland: *The Journal of Rheumatology*. 29 (Suppl.1); [cited 2018 April 19]. P.1087. Available from: <https://www.wco-iof-esceo.org/sites/all/files/wco18/WCO18-AbstractBook.pdf>

АНОТАЦІЯ

Джус М. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена вдосконаленню ведення пацієнтів з ЮРА на етапі переходу до дорослого віку шляхом обґрунтування концепції планованого, послідовного, цілісного спостереження, обстеження та лікування таких пацієнтів.

Визначено вплив імунологічних маркерів та HLA-B27 на клінічний перебіг і віддалені наслідки ЮРА. Виділені відмінності та вплив агресивного перебігу захворювання на мінеральну щільність кісткової тканини і психоемоційний стан. Розроблено алгоритм ведення пацієнтів у дорослому віці залежно від імунологічних маркерів/наявності HLA-B27 і сформованих віддалених наслідків ЮРА.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, віддалені наслідки, лікування, мінеральна щільність кісткової тканини, якість життя, перехідна медицина.

АННОТАЦИЯ

Джус М. Б. Клинико-патогенетическое обоснование ведения больных ювенильным ревматоидным артритом от подросткового до взрослого возраста. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – ГУ “ННЦ “Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеско” НАМН Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена совершенствованию ведения пациентов с ЮРА на этапе перехода во взрослый возраст путем обоснования концепции планируемого, последовательного, целостного наблюдения, обследования и лечения таких пациентов.

Определено влияние иммунологических и иммуногенетических маркеров на клиническое течение и отдаленные последствия ЮРА. Выделены различия и влияние агрессивного течения заболевания на минеральную плотность костной ткани и психоэмоциональное состояние. Разработан алгоритм ведения пациентов во взрослом возрасте в зависимости от выявленных иммунологических и иммуногенетических маркеров и сформированных отдаленных последствий ЮРА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, отдаленные последствия, лечение, минеральная плотность костной ткани, качество жизни, переходная медицина.

SUMMARY

Dzhus M. B. Clinical and pathogenetic substantiation of management of patients with juvenile rheumatoid arthritis from adolescence to adulthood. - The manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of a Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.12 - Rheumatology. - State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the improvement of the supervision and management of patients with JRA at the stage of transitional medical care and in adulthood by substantiating the concept of planned, consistent, integral observation, examination and treatment of such patients in adulthood through a comprehensive study of immunological and genetic markers, general and psycho-emotional state, the BMD, the long-term articular and extra-articular damages and prediction of their occurrence in young adults with JRA.

In prospective study were examined 284 people aged 16 to 57 years old (mean age 26.1 ± 7.7 years, women -145 (51.1%)). 168 had a history of JRA without severe concomitant pathology. The control group consisted of practically healthy young people of the corresponding age and sex. Among patients with JRA dominated patients with persistent oligoarthritis (n = 44 or 26.2%), RF (-) polyarthritis (n = 42 or 25%), enthesitis-associated arthritis (n = 28 or 16.7%), systemic arthritis (n = 22 or 13.1%), oligoarthritis extended (n = 20 or 11.9%), RF (+) polyarthritis (n = 11 or 6.5%), psoriatic arthritis (n = 1, or 0.6%). Patients with JRA with detected HLA-B27 48% less developed long-term damages compared with the ANA-positive adult patients and 70.5% less developed long-

term articular damages compared with the A-CCP/RF (+). The articular damages due to JRA in adulthood were found in the A-CCP/RF-positive patients (77.2% versus ANA-positive), and extra-articular damages in the ANA-positive patients with JRA (by 38.5% compared to A-CCP/RF-positive) due to the higher activity measured by JADAS-10 in childhood and a higher cumulative dose of GCs compared to other groups. Patients with JRA aged 18-20 years during the transition period from pediatric to adult health care, have reduced the quality of life according to the SF-36 questionnaire, due to physical well being (by 9.3%, compared with healthy), which correlates with physical activity. Patients with pronounced destructive changes in joints requiring prosthesis have a greater tendency to psycho-emotional disorders according to PHQ-9 and Beck's questionnaires (45.3% and 49.9% respectively) and worse physical well being of SF-36 (on 9,82%) than patients without such changes. The JADI-A have a negative correlation with the patient's physical well-being ($r = -0.27$) and physical functioning ($r = -0.24$), bodily pain ($r = -0.24$), general health ($r = -0.24$), life activity ($r = -0.19$), social functioning ($r = -0.27$), mental health ($r = -0.22$). JADI-E has a negative correlation with the patient's physical well being ($r = -0.22$) and physical functioning ($r = -0.28$), bodily pain ($r = -0.20$), general health ($r = -0.23$), mental health ($r = -0.23$), and positive correlation with anxiety level ($r = 0.25$) and depression in PHQ-9 ($r = 0.28$).

It was found that patients with active JRA in 26.5% have depression according to the PHQ-9, while patients in remission have no signs of depression. Most adult patients with JRA (86.4%) have elevated and high levels of alexithymia.

The predictors of JRA remission in adulthood are male sex (OR = 0.453; 95% CI 0.253-3.556); arthritis of more than 3 joints (OR = 0.459; 95% CI 0.347-0.770); wrist arthritis in childhood (OR = 0.082; 95% CI 0.009-0.739) and JADAS-10 in the disease onset (OR = 0.758; 95% CI 0.589-0.896) < 6 points, treatment with IB in the history (OR = 0.767; 95% CI 0.054-0.811) and the duration of DMARDs treatment (OR = 0.741; 95% CI 0.636-0.863) > 1.5 years.

It has been established that the development of long-term articular damages is related to the cumulative dose of GC, the duration of GC treatment and the appointment of 3 DMARDs, while extra-articular damage - with the cumulative dose of GC, the duration of GC and DMARDs treatment and receiving more than 3 DMARDs or more than 2 IBs.

For diagnosis of low mineral density it is recommended to use both the Z- and T-scores in order to avoid underestimation.

It was substantiated to keep the JRA diagnosis in adulthood and not to change it during a lifetime as it is a separate, unique disease with its immunological and immunogenic manifestations, which is different from rheumatoid arthritis, and requires special care, observation and treatment of the patient by a rheumatologist aware with clinical features of JRA.

The influence of immunologic and immunogenic markers on the clinical course and the long-term effects of JRA in adulthood were determined. The study of the state of BMD, psycho-emotional state, gender differences and the effect of aggressive course of disease and disease activity were distinguished. The algorithm for clinical care and management of patients in adulthood was developed, depending on the immunologic and immunogenetic markers and the established long-term damages of JRA.

Key words: *juvenile rheumatoid arthritis, long-term damages, treatment, bone mineral density, quality of life, transition care.*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DAS-28 – індекс активності захворювання;
 HAQ – опитувальник загального стану здоров'я;
 ILAR- міжнародна ліга асоціації ревматологів;
 JADI-A – суглобовий індекс пошкодження внаслідок ЮРА;
 JADI-E – позасуглобовий індекс пошкодження внаслідок ЮРА;
 RHQ-9 – оцінка здоров'я пацієнта;
 SF-36 – опитувальник якості життя;
 TAS-20 – Торонтська шкала алекситимії;
 АНА – антинуклеарні антитіла;
 АС – анкілозивний сподниліт;
 ВАШ – візуальна аналогова шкала;
 Віт. Д – вітамін Д;
 ВС – весь скелет;
 ГК – глюкокортикоїди;
 Е-А – ентезит-асоційований артрит;
 ІБТ – біологічна терапія;
 МЦКТ – мінеральна щільність кісткової тканини;
 НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;
 ПВХ – поперековий відділ хребта L1-L4;
 Препарати Са – препарати кальцію;
 ПсА – псоріатичний артрит;
 РА – ревматоїдний артрит;
 РФ – ревматоїдний фактор;
 СПА – спондилоартрит;
 С-РБ – С-реактивний білок;
 с-ЮРА – системний ЮРА;
 УВКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя;
 УКПМД – Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, затверджений наказом МОЗ України №832 від 2012 р.;
 ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α ;
 ФНС – функціональна недостатність суглобів;
 ХМПРП – хворобомодифікуючі протиревматичні препарати;
 ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
 ШСК – шийка стегнової кістки;
 ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит;
 ЯЖ – якість життя.

