МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
"ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА"

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

М.Б. Джус

Науковий консультант –
доктор медичних наук, професор,
член-кор. НАМН України
Амосова Катерина Миколаївна

Київ - 2019

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». - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України – ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" Національної академії медичних наук України. - Київ, 2019.

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. Метою дослідження було підвищення ефективності ведення та лікування пацієнтів з ЮРА у період переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці шляхом оцінки віддалених суглобових та позасуглобових наслідків захворювання та розробки методу прогнозування негативних наслідків при різних клінічних варіантах. Актуальність обраної наукової проблеми зумовлена зростанням кількості пацієнтів понад 18 років з ЮРА, відсутністю науково-обґрунтованого алгоритму ведення таких пацієнтів від підліткового до дорослого віку, не чітко визначеними чинниками несприятливого прогнозу ЮРА у дорослому віці залежно від варіанту

захворювання, які знижують якість життя пацієнтів та призводять до інвалідизації та соціальних втрат.

Клінічну частину виконано під час диспансерного спостереження та/або госпіталізації дорослих пацієнтів з ЮРА у 2014-2017 рр. з урахуванням результатів спостереження та лікування у дитячому віці. Дизайн дослідження – ретроспективне та проспективне клінічне дослідження 289 особи віком від 16 до 57 років (середній вік 26,1±7,7 років, жінки - 145 (51,1%). З них ЮРА був діагностований у 168 пацієнтів з різних регіонів України, яким в дитинстві встановлено діагноз ЮРА в період між 1984 та 2014 роками. Всі пацієнти з ЮРА обстежені дорослим ревматологом амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської клінічної лікарні міста Києва, що були скеровані на обстеження міськими ревматологами або згідно з Договором про співпрацю для проведення науково-дослідної роботи від 04.03.2014 року між Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедри педіатрії №2, що знаходиться на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, та Договором про співпрацю для проведення наукової роботи від 20.12.2017 року між Львівською обласною клінічною лікарнею та Національним медичним університетом імені О.О.Богомольця. Групу порівняння складали практично здорові молоді особи відповідного віку та статі. Серед пацієнтів з ЮРА переважали хворі з олігоартритом персистивним (n = 44, або 26,2%), РФ(–) поліартритом (n = 42, або 25%) та з ентезит-асоційованим артритом (n = 28, або 16,7%). Інші варіанти ЮРА такі як системниий артрит (n = 22, або 13,1%), олігоартрит поширений (n = 20, або 11,9%), РФ(+) поліартрит (n = 11 або 6,5%) та псоріатичний артрит (n = 1, або 0,6%) рідше спостерігалися у нашій когорті, що відповідає літературним даним.

На основі дослідження викладеного в дисертаційній роботі, уперше отримано нові дані щодо розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у когорті дорослих пацієнтів в Україні з різними варіантами ЮРА та залежно від гендерних відмінностей та імунологічних маркерів і HLA-B27 та досліджено зв’язок їх розвитку з проведеним лікуванням.

Отримано нові дані та удосконалено знання з якості життя (ЯЖ) та психоемоційного стану пацієнтів з ЮРА у період переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги і в дорослому віці та їх зв’язок з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями.

Отримано нові дані щодо впливу ЮРА залежно від клінічного варіанту перебігу захворювання та імунологічних маркерів і HLA-B27 на характер клінічного перебігу, якість життя, рівень алекситимії, стан мінеральної щільності кісткової тканини, формування віддалених суглобових та позасуглобових наслідків в дорослому віці, що може слугувати підґрунтям для оптимізації заходів з профілактики у пацієнтів на етапі переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я.

Уперше розроблено моделі прогнозування розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з різними варіантами ЮРА в дорослому віці на підставі виявлення факторів ризику, таких як жіноча стать, час відтермінування встановлення діагнозу, середня тривалість ранкової скутості в дитинстві, наявність в дитинстві симетричного артриту, дактилітів, болю в шийному відділі хребта, гарячки, увеїту, підвищене ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, HLA-B27 позитивність, активність за JADAS-10 в дитинстві, прийом глюкокортикоїдів та потреба в інтенсифікації терапії, які дозволяють прогнозувати виникнення/не виникнення суглобових та позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному, олігоартикулярному та ентезит-асоційованому варіантах ЮРА в дорослому віці.

Доповнено знання щодо стану МЩКТ у пацієнтів з ЮРА у період переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці та запропоновано для діагностики порушення стану МЩКТ у молодих жінок з ЮРА використовувати як Z-, так і Т-показники.

Отримано нові дані щодо клінічних та лабораторних предикторів розвитку ремісії та впливу проведеної терапії на її розвиток у пацієнтів з ЮРА у період переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці.

На основі отриманих результатів розроблено та надано рекомендації.

Обґрунтовано та розроблено алгоритм ведення дорослих пацієнтів з сформованими/не сформованими віддаленими суглобовими та позасуглобовими наслідками ЮРА залежно від імунологічного варіанту захворювання та наявності HLA-B27.

Обґрунтовано рекомендації з диференційованого підходу до оцінки активності ЮРА в дорослому віці, що дозволяє уникнути прийняття хибних рішень в лікувальній тактиці: при поліартикулярному РФ (+) варіанті ЮРА активність слід оцінювати за DAS-28, а при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та олігоартриті персистивному – за JADAS.

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

Запропоновано та обґрунтовано проводити кількісну оцінку віддалених суглобових та 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 їх розвитком та прогресуванням з винесенням цих показників у діагноз.

Розроблено та запропоновано новий спосіб прогнозування розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, олігоартикулярними та поліартикулярними варіантами ЮРА на основі досліджених факторів ризику в дитячому віці, який може стати основою до персоніфікованого лікування для запобігання розвитку значних суглобових та позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮРА у дорослому віці.

Обґрунтовано доцільність використовування як Z-, так і Т-показники для оцінки втрати МЩКТ у молодих жінок з ЮРА з метою уникнення її недооцінки.

Обґрунтовано доцільність залишати діагноз ЮРА у дорослому віці й не змінювати його протягом життя, оскільки це окреме, унікальне захворювання зі своїми імунологічними проявами, відмінне від ревматоїдного артриту, яке потребує особливого ведення, спостереження та лікування хворого лікарем-ревматологом, обізнаним з клінічними особливостями ЮРА.

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

SUMMARY

Dzhus M.B. **Dzhus M. B. Clinical and pathogenetic substantiation of management of patients with juvenile rheumatoid arthritis from adolescence to adulthood.** - Qualifying research paper on the rights of manuscripts.

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

On the basis of clinical research the theoretical summary and a new solution of the scientific and practical problem of rheumatology is presented in dissertation: a program of planned, sequential, holistic observation, examination and treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) during the transition care and in adulthood on the basis of complex study of immunological data, general and psycho-emotional status, state of bone mineral density (BMD), assessment the long-term articular and extra-articular complications and course of the disease, to improve the efficiency of treatment and to ensure the continuity of the monitoring of such patients. The aim of the study was to improve the management and treatment of patients with JRA during the transition care and in adulthood by evaluating the long-

term articular and extra-articular damages and developing a method for predicting adverse effects in various clinical variants. The urgency of the chosen scientific problem is due to an increase in the number of patients over 18 years of age with JRA, the lack of a scientifically based algorithm for the management of such patients from adolescence to adulthood, not clearly determined factors of the adverse prognosis of JRA in adulthood depending on the disease variants, which lowers the patients quality of life and leads to disability and social losses. The clinical part was performed during the out- and/or in-patients observation of adult patients with JRA in 2014-2017, with consideration of the results of observation and treatment in childhood. The design of the study was a retrospective and prospective clinical study of 289 individuals aged 16 to 57 years (mean age 26.1 ± 7.7 years, women 145 (51.1%). JRA was diagnosed in 168 patients from different regions of Ukraine in the period between 1984 and 2014. All patients with JRA were examined by an adult rheumatologist (outpatient or inpatient) in the Oleksandrivska clinical hospital, Kyiv, who were directed to a survey by city rheumatologists or in accordance with the Cooperation Agreement from 04.03.2014 between the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupik, the Department of Paediatrics # 2, based on the Kyiv City Children's Clinical Hospital # 1, the Cooperation Agreement for the Scientific Work from20.12.2017 between the Lviv Regional Clinical Hospital and the O.O. Bohomolets National Medical University. The control group consisted of practically healthy young people of the corresponding age and sex. Distribution of JRA clinical variants was: persistent (n = 44 or 26.2%) and extended (n = 20 or 11.9%) oligo arthritis, RF(-) (n = 42 or 25%) and RF (+) (n = 11 or 6.5%) poly arthritis, enthesitis-associated arthritis (n = 28 or 16.7%), systemic arthritis (n = 22 or 13.1%), psoriatic arthritis (n = 1 or 0.6%). On the basis of the study presented in the dissertation, new data on the development of articular and extra-articular damage in a cohort of adult patients in Ukraine with different variants of the JRA and depending on the gender differences and immunogenetic and immunological markers were for the first time obtained and the relationship between their development and treatment was investigated. New data and knowledges were obtained on quality of life (QoL) and psycho-

emotional state of patients with JRA during the transition care and in adulthood and their connection with distant articular and extra-articular damages were improved. New data on the JRA influence (depending on the clinical variant of the disease and the immunogenetic and immunological markers) on the nature of clinical course, QoL, level of alexithymia, state of BMD, formation of long-term articular and extra-articular damages in adulthood were obtained, which can serve as the basis for optimization of prevention measures at the transition period from childhood to adulthood. For the first time, predicting models of the development of remote articular and extra-articular damages in patients with different JRA variants in adulthood were developed based on the identification of such risk factors as female gender, delayed diagnosis, average duration of morning stiffness in childhood, presence of symmetrical arthritis in childhood, dactylitis, pain in the cervical spine, fever, uveitis, elevated ESR during the treatment in the childhood, HLA-B27 positivity, JADAS-10 activity in childhood, glucocorticoid administration and need of the therapy intensification that allow to predict the occurrence / non-occurrence of extra-articular and articular damage in poly-, oligo- articular and enthesitis -associated variants of JRA in adulthood. The knowledge on the BMD state in patients with JRA during the transition care and in adulthood was supplemented, and the use of both Z- and T-scores was proposed for the diagnosis of low BMD in young women with JRA. New data on clinical and laboratory predictors of remission and the impact of therapy on its development in patients with JRA during the transition care and adolescents were obtained. Based on the obtained results, following recommendations have been developed and provided. The algorithm of adult patients' management with formed / not formed remote articular and extra-articular JRA damages depending on the immunological and immune-genetic disease variants was substantiated and developed. The recommendations for a differentiated approach to assessing the JRA activity in adulthood was substantiated, which avoids the adoption of false decisions in medical tactics: in poly articular RF (+) variants activity should be evaluated according to DAS-28, while in the enthesitis-associated JRA and oligo-arthritis persistent JADAS scale is recommended. The feasibility of studying the level of Alexithymia on the TAS-20 ques-

tionnaire during the transition of patients to the adult care unit for the treatment of patients with JRA to understand the extent to which the patient can properly assess their condition, and in the case of need for prosthetic joints due to JRA or the presence of extra-articular damages, has been shown to further assess the presence of depression by PHQ-9 to optimize the detection of relevant disorders with subsequent correction. It was suggested and justified to carry out a quantitative assessment of long-range articular and extra-articular damages (on the JADI-A and JADI-E scales) during the transition from childhood to adolescent health care and adolescents to monitor their development, progression and indicating these indicators in the diagnosis. Developed and proposed a new method of forecasting the development of articular and extra-articular damages in adult patients with enthesitis-associated arthritis, oligo-articular and poly-articular JRA based on investigated risk factors in childhood, which can become the basis for personalized treatment for preventing the development of significant articular and extra-articular damage due to JRA in adulthood. It was recommended to use both the Z-score and the T-score for the diagnosis of BMD loss in young women with JRA in order to avoid its 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 immune-genetic 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.

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

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. *Медична наука 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 зібрала 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 практикаі*. Жовтень 2017. [цитовано 08.12.2017]; 2(4): 1–8. DOI: 10.26766/pmgp.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. Dzhus 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. Dzhus 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 зібрала 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 олігоартикулярного 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. *Медична наука 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, Єгорова НА, Носовець ОК. Прогнозування віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. *Медична наука 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 варіанту 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 імуногенетичнми 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 ВЄ, 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 ВЄ, 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 ІІ, 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 рекомендції, 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

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....2
ЗМІСТ……...16
УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ 20
ВСТУП..... 23
РОЗДІЛ 1. ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ: ДЕЯКІ КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....33
1.1. Проблеми ведення хворих з ЮРА на етапах переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці 33
1.2. Класифікація, оцінка активності та ремісії ЮРА в дитячому та дорослому віці 39
1.3. Віддалені наслідки, прогноз, якість життя, психологічні проблеми та алекситимія у дорослих пацієнтів з ЮРА 47
1.4. Фактори серцево-судинного ризику і субклінічне ураження судин у молодих хворих з ЮРА 54
1.5. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з ЮРА 61
1.6. Лікування пацієнтів з ЮРА 68
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……..... 70
2.1. Характеристика обстежених осіб..... 70
2.2. Методи обстеження 75
2.2.1. Клінічні методи дослідження 76
2.2.2. Оцінка якості життя та психологічного стану 78
2.2.3. Обстеження стану кісткової тканини 80
2.2.4. Обстеження серцево-судинної системи..... 82
2.2.5. Променеві методи дослідження 83
2.2.6. Лабораторні методи діагностики 85
2.2.7. Математичні методи дослідження 86

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА В ДОРОСЛОМУ ВІЦІ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ.....88

3.1. Клінічна оцінка суглобового синдрому пацієнтів з ЮРА в дорослому віці за класифікаційними критеріями ревматичних захворювань відповідного віку, їхньої функціональної та соціальної активності 89

3.2. Оцінка активності захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі 98

3.3. Зв'язок гендерних та соціальних факторів з показниками фізичного і психічного здоров'я дорослих пацієнтів з ЮРА 104

3.4. Клінічні і лабораторні маркери перебігу ЮРА в дитинстві як детермінанти формування негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослому віці..... 110

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ СУГЛОБОВИХ І ПОЗАСУГЛОБОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ НА ЮРА ЗАЛЕЖНО ВІД ІМУНОЛОГІЧНИХ МАКЕРІВ ТА HLA-B27 117

4.1. Зв'язок клінічного варіанту ЮРА і його трансформації в дорослому віці з імунологічними маркерами та HLA-B27 118

4.2 Особливості клінічних проявів та перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА з різними імунологічними маркерами та HLA-B27 123

4.3. Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з різними варіантами перебігу ЮРА..... 130

РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ЮРА.....139

5.1. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень поліартикулярних варіантів ЮРА..... 140

5.2. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА 157

5.3. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА 174

РОЗДІЛ 6. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН У ДОРОСЛИХ З ЮРА ТА ПАЦІЄНТІВ НА ЕТАПІ ПЕРЕХОДУ ДО ДОРОСЛОЇ ЛАНКИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА ЇХ КЛІНІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ 195

6.1. Стан якості життя у дорослих пацієнтів з ЮРА і його зв'язок з віддаленими наслідками 196

6.2. Вплив ЮРА на якість життя у молодих людей етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги за даними різних методів оцінки 210

6.3. Залежність психоемоційного стану у молодих дорослих з ЮРА від деструкції суглобів та наявності показань до протезування. 215

6.4. Алекситимія та якість життя у дорослих хворих з ЮРА 221

РОЗДІЛ 7. СТАН МЩКТ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА 230

7.2. Оцінка МЩКТ у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА з урахуванням статі та віку 230

7.2.1. МЩКТ у жінок молодого віку з ЮРА 231

7.2.2. МЩКТ у молодих чоловіків з ЮРА 240

7.2.3. МЩКТ у хворих з ЮРА залежно від клінічного та імунологічного варіантів ЮРА та активності за JADAS в дорослому віці 246

РОЗДІЛ 8. ЗНАЧУЩІСТЬ ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЮРА В ДИТИНСТВІ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ ПОШКОДЖЕНЬ, ПОРУШЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РОЗВИТКУ РЕМІСІЇ В ДОРОСЛОМУ ВІЦІ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТУ 255

8.1. Зв'язок характеру патогенетичної терапії з розвитком віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з урахуванням клінічних варіантів та активності ЮРА 255

8.2. Ремісія та активне захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому

віці: значущість проведеної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних варіантів 266

РОЗДІЛ 9. ЕФЕКТИВНІСТЬ ОДНОРІЧНОГО ВЕДЕННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА ТА ОБГРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ЕТАПІ ПЕРЕХОДУ ДО ДОРОСЛОЇ ЛАНКИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ 294

9.1. Клінічний, психологічний стан, ЯЖ та МЩКТ дорослих пацієнтів з ЮРА протягом однорічного ведення 294

9.2. Алгоритм ведення пацієнтів етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від варіантів ЮРА, психоемоційного стану, віддалених наслідків та їх ризиків розвитку 303

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 309

ВИСНОВКИ 328

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІ 331

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ 333

ДОДАТКИ 379

ДОДАТОК А 379

ДОДАТОК Б 385

ДОДАТОК В 387

ДОДАТОК Д. 409

ДОДАТОК Е 418

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

AIx – індекс аугментації;

BP – інтенсивність болю;

DAS-28 (Disease Activity Score) – індекс активності захворювання;

GH – загальний стан здоров'я;

HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опитувальник загального стану здоров'я;

ILAR (International League of Association for Rheumatology) – міжнародна ліга асоціації ревматологів;

JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) – індекс активності ювенільного артриту;

JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) – індекс пошкодження внаслідок ЮРА;

MCS – психологічне благополуччя;

MH – психічне здоров'я;

PCS – фізичне благополуччя;

PF – фізичне функціонування;

PHQ-9 – оцінка здоров'я пацієнта;

RF – рольове функціонування;

SF – соціальне функціонування;

TAS-20 – Торонтська шкала алекситимії;

VT – життєва активність;

АНА – антинуклеарні антитіла;

АС – анкілозивний спондиліт;

АР – тиск аугментації;

А-ЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду;

БДАТ – брахіальний діастолічний артеріальний тиск;

БПАТ – брахіальний пульсовий артеріальний тиск;

БСАТ – брахіальний систолічний артеріальний тиск;

ВАШ – візуальна аналогова шкала;

Віт. Д – вітамін Д;

ВС – весь скелет;

ГК – глюкокортикоїди;

ІБТ – біологічна терапія;

ІЛ – інтерлейкін;

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;

ЛШ – лівий шлуночок;

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини;

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;

ОП – остеопороз;

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;

ТКІМ – товщина комплексу інтима-медіа;

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;

ХС – холестерин;

ЦДАТ – центральний діастолічний артеріальний тиск;

ЦПАТ – центральний пульсовий артеріальний тиск;

ЦСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск;

ЧСС – частоти серцевих скорочень;

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;

ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі;

ШСК – шийка стегнової кістки;

ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит;

ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит;

ЯЖ – якість життя.

ВСТУП

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 [23]. 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. [69] висунули гіпотезу, що хвороби пацієнтів із виявленими антинуклеарними антитілами (АНА), які за ILAR класифікацією належать до олігоартриту, РФ(–) поліартриту (Полі-РФ(-)), псоріатичного артриту (ПсА) чи недиференційованого артриту, можуть мати спільні клінічні прояви, а це потребує подальшого дослідження. Згідно з даними S. Boiu і співавт. [198], 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 [268], а за чіткими критеріями виключення з ентезит-асоційованого артриту (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 [174, 289, 236]. Оскільки висока активність в дорослому віці спостерігається у 37–43% пацієнтів та навіть через 21–28 рр. хвороби виявляють активне захворювання [87, 161], дорослі з ЮРА мають значний ступінь непрацездатності, особливо при системному (с-ЮРА) і поліартикулярному варіантах [87].

Нема єдиної думки щодо факторів, які призводять до несприятливих віддалених наслідків у хворих на ЮРА [161]. Barth S. та співавт. [87] 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. [259] 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) [3] 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 [361, 371], 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 якість 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, загальноклінічні, імунологічні (імуноферментні), визначення носійства HLA-B27; променеві дослідження суглобів; двохенергетична рентгенівська денситометрія; сфігмографічний метод оцінки швидкості поширення пульсової хвилі; опитувальники SF-36, PHQ-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 ХМПРП 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 Т-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 виявленим 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 Т-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 напряму, 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 особистої 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 ідеї та розробки співавторів публікацій.

Матеріали кандидатської дисертації не були використані при написанні докторської.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися на Міжнародних і Всеукраїнських конференціях, симпозіумах, 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 "Різдвяні 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 симпозіум "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 "Спадкоємність 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.

РОЗДІЛ 1

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ: ДЕЯКІ КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Проблеми ведення хворих з ЮРА на етапах переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – це група захворювань запального характеру, що починається в дитячому віці з щорічною захворюваністю, за даними Європейського педіатричного ревматологічного товариства (Pediatric Rheumatology European Society), 2…20 випадків на 100 тисяч населення. Вона об'єднує гетерогенну групу захворювань з дебютом у віці до 16 років. Поширеність ЮІА в Україні становить 0,37 випадки на 1000 дітей віком до 17 років з тенденцією до зростання. В загальному в Україні зареєстровано понад 3000 дітей з ЮІА [23]. З метою забезпечення послідовності ведення хворих Українська ревматологічна асоціація рекомендувала дотримуватися уніфікованої назви як в дитячому, так і в дорослому віці – ЮРА згідно класифікації МКХ-10 М.08 [23]. Це захворювання внесено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, згідно наказу МОЗ України (№919 від 30.12.2015 та №731 від 29.06.2017 р.), з чим пов'язане певне обмеження в спостереженні як в Україні, так і в світі, за такими пацієнтами в дорослому віці. Тому необхідно створення єдиного всеукраїнського реєстру пацієнтів з ЮРА починаючи з дитячого віку та продовжуючи спостереження за клінічним станом та ефектом від призначеної терапії в дорослому віці.

Відомо, що за класифікацією ILAR (The Institute for Laboratory Animal Research) виділяють 7 різних варіантів ЮРА в дитинстві [225], однак, при досягненні дорослого віку, часто у пацієнтів змінюється характер перебігу захворювання, а дорослі ревматологи в ряді випадків перекласифіковують їх згідно дорослої номенклатури, що призводить до зміни лікувальної тактики, інвалідизації та до соціально-економічних втрат [188]. У молодих людей з ревматичними захворюваннями існує ряд як медичних так і психологічних

потреб, а саме обмеження функціональної активності та мобільності, необхідність призначення високовартісних препаратів (в т.ч. біологічною терапією) при резистентних формах ЮРА, потреба в протезуванні суглобів, проблеми з плануванням сім'ї, отриманням освіти та працевлаштуванням [66, 174, 289]. Дані, щодо розповсюдження активності ЮРА в дорослому віці варіюють в межах 37…43% пацієнтів з ЮРА відзначають активне захворювання через 21…28 років хвороби [256, 254]. При цьому в 50…80% олігоартрит трансформується в поліартрит, а у 70% дорослих з ЮРА зберігається висока активність захворювання протягом тривалого спостереження [256]. В 2015 році Постанова Кабінету Міністрів України №160 від 31.03.2015 р. затвердила постійне і безкоштовне забезпечення громадян із рідкісними захворюваннями (до яких відноситься ЮРА, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №778 від 27.10.2014 р.) лікарськими засобами, закупленими за рахунок коштів місцевих та державного бюджетів. Тому з досягненням дорослого віку пацієнтам з ЮРА, з метою вирішення питання правового регулювання встановлення групи інвалідності та забезпечення лікарськими препаратами, не рекомендовано змінювати діагноз на ревматоїдний артрит чи анкілозивний спондилоартрит. Ця пропозиція знайшла підтримку у Центрі медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, згідно з рішенням якого у рядок 14.2 "ревматоїдний артрит" у дорослих віком 18 років і старше також буде внесено рубрику M08.0.

Однак, існує проблема, що пацієнти, яким в дитинстві не була призначена БТ, в дорослому віці не мають можливість отримати за державний кошт цю дороговартнісну терапію. Тому дорослі з ЮРА часто недоотримують необхідної терапії, що веде до погіршення загального стану та прогнозу у цих пацієнтів. Як наслідок – дорослі з ЮРА мають значний ступінь непрацездатності, особливо при системному і поліартикулярному варіантах [256].

Нема єдиної думки щодо факторів, що призводять до несприятливих віддалених наслідків у хворих на ЮРА. Так, одні автори стверджують, що хоча

половина пацієнтів має в тій чи іншій мірі ознаки функціональної недостатності, лише 10% мають значні порушення та інвалідність і подальше вивчення факторів поганого прогнозу є необхідні [256]. В іншій роботі показано, що прогностично несприятливим фактором є швидке рентгенологічне прогресування протягом першого року захворювання, однак, в цій роботі вивчали лише пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА [318]. В ще одній роботі досліджували пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом та показано, що вони мають гірший прогноз, ніж пацієнти з олігоартикулярним чи поліартикулярним варіантами ЮРА, а факторами несприятливого прогнозу є тривало підвищена ШОЕ, наявність HLA-DRB1*08, раннє втягнення в процес кульшових та гомілковостопних суглобів, обтяжений сімейний анамнез [258].

З цією метою в останні роки в практичній медицині різних країн світу розробляють тактику процесу передачі пацієнтів до дорослої системи охорони здоров'я [361, 371] для забезпечення послідовного довготривалого спостереження за цими пацієнтами у дорослому віці.

Процес передачі (Transition care) пацієнтів від дитячого до дорослого ревматолога – це цілеспрямований, планований процес, направлений на медичні, психосоціальні та навчальні/професійні потреби підлітків та молодих дорослих з хронічним запальним ревматичним захворюванням з ювенільним початком в процесі переходу від педіатричного спостереження до дорослої системи охорони здоров'я [140]. Основна мета дитячих ревматологів – якнайкраще забезпечити своїх пацієнтів медичними, функціональними і соціальними потребами. Перехід від дитячих ревматологів до дорослих спеціалістів є важливим компонентом комплексної допомоги підліткам і молодим людям з ревматичними хворобами. За останні кілька років зростає інтерес до перехідного етапу педіатричної ревматології оскільки якісні послуги не завжди доступні всім пацієнтам [65].

Забезпечення якісного переходу молодих пацієнтів з дитячим початком ревматичних захворювань вимагає тісної співпраці не лише між дитячими та

дорослими ревматологами, а й між ревматологами і первинною медичною ланкою [15].

Відомо, що регулярний прийом біологічної терапії (БТ), дає дітям і дорослим з ЮРА шанс на повноцінне життя шляхом сповільнення деструкції суглобів, лікування позасуглобових проявів і зниження рівня інвалідизації [287, 372]. Тому продовжувати терапію пацієнтів з ЮРА у віці старше 18 років є вкрай необхідним. У цих умовах на перший план виходить проблема регулярного забезпечення дорослих пацієнтів, які в дитячому віці хворіли ЮРА, БТ, оскільки при відсутності продовження лікування, усі досягнуті результати буде змарновано.

Вищенаведене підтверджує необхідність розроблення та втілення у клінічну практику алгоритму щодо спадкоємності між дитячим кардіоревматологом та лікарем-ревматологом при досягненні пацієнтом з ЮРА 18 років адаптованого до системи охорони здоров'я України. В ряді країн Європи, таких як Словенія, Німеччина, Литва, Фінляндія, Португалія та ін., а також в Канаді вже розроблено національні рекомендації щодо оптимізації процесу передачі пацієнтів із дитячого та підліткового віку в категорію дорослого населення [79, 88, 158, 223, 245, 274, 303, 350, 378, 383, 352].

В 2017 році було опубліковано результати дослідження оцінки наявності розробленої тактики клінічного ведення та відповідних ресурсів перехідної медицини з дитячої до дорослої ревматологічної служби в 115 ревматологічних центрах у 22 країнах Європейського Союзу [375]. Ревматологам з різних європейських країн було проведене анонімне електронне опитування з 17 запитань, які оцінюють наявність перехідної медицини та усвідомлення її тактики і потреб. Відгукнулися на опитування 121 (44%) ревматологи з 276 опитаних. З них 32 (26%) відповіли, що їх центри не мають послуг перехідної медицини, однак, більшість (99%) погодилися з тим, що такий процес переходу пацієнтів до дорослого догляду є необхідний. Менша частина (до 30%) респондентів зазначила, що в їх центрах є розроблена стратегія переходу, хоча у 46% нема задокументованого регламенту цієї процедури. Лише в невеликої

кількості центрів є в штаті спеціалізований персонал для перехідного догляду за пацієнтами, з них в штаті медсестри є у 35%, фізіотерапевти – у 15%, психологи – у 5%, соціальні працівники – у 8% та професійні терапевти – у 2%. Однак, для координації процесу переходу у багатьох центрах існує штатний працівник (64% респондентів), хоча лише 36% використовують контрольний список молодих пацієнтів як частину індивідуальної перехідної допомоги. Лише у 10% використовуються спеціальні опитувальники щодо готовності пацієнта до переходу під спостереження до дорослої служби охорони здоров'я [185, 375]. Однак, в Україні не існує сформованої системи переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я, тому створення такої є актуальним та необхідним.

Вищенаведене підтверджує необхідність розроблення та втілення у клінічну практику алгоритму щодо спадкоємності між дитячим кардіоревматологом та лікарем-ревматологом при досягненні пацієнтом з ЮРА 18 років та наявності письмового опитувальника щодо виявлення готовності до переходу з урахуванням системи охорони здоров'я країни, фінансових та людських ресурсів.

В 2016 році експерти Європейської протиревматичної ліги та Європейського товариства дитячих ревматологів (EULAR/PReS) оприлюднили стандарти й рекомендації щодо перехідної допомоги пацієнтам молодого віку з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату, а згодом вони були перекладені українською мовою [18]. Кінцевий консенсус містить 12 рекомендацій, сфокусованих на перехідній допомозі пацієнтам молодого віку із зазначеними захворюваннями. Рекомендації включають:

- високоякісну допомогу в ранньому підлітковому віці;
- інтегральну роль координатора перехідної допомоги;
- протоколи перехідної допомоги; принципи ефективної комунікації;
- трансфер документації;
- електронну базу з відкритим доступом;

- навчання спеціалістів; гарантоване фінансування задля впровадження лікування у дорослій ревматології та потреб доказової медицини.

Ці консенсусні рекомендації, що ґрунтуються на експертній оцінці, формують стратегію досягнення оптимальних результатів у перехідній допомозі пацієнтам молодого віку з ювенільними ревматичними захворюваннями та патологією опорно-рухового апарату. Вони мають впроваджуватися з урахуванням контексту кожної країни та системи охорони здоров'я.

Отже, процес передачі хворого від дитячої до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я є необхідний. Його наявність забезпечить безперервне планове ведення хворого, що зменшить соціальні навантаження та покращить спостереження за такими пацієнтами, а отже може привести до покращення віддалених наслідків ЮРА. В Україні немає розробленого та задокументованого процесу передачі пацієнтів з ЮРА до дорослої служби охорони здоров'я. Існує потреба в розроблені такого процесу та втіленні його в життя [15,13].

1.2. Класифікація, оцінка активності та ремісії ЮРА в дитячому та дорослому віці

З огляду на те, що ЮРА – це хронічне захворювання суглобів у дітей віком до 16 років, яке об'єднує гетерогенну групу хвороб, а активність захворювання утримується в дорослому віці в 30…76% випадків [66, 167, 398], дуже важливою є правильна оцінка стану пацієнта на етапі передачі його дорослому ревматологу. Особливу увагу слід приділяти варіанту, в який трансформувався ЮРА, хоча дуже часто дорослі ревматологи змінюють діагнози та перекласифіковують пацієнтів, що утруднює спостереження за ними.

Класифікація ЮРА [225], яка в даний час використовується у всьому світі, була запропонована Міжнародною лігою асоціації ревматологів (ILAR) у 1995 році та була переглянута в 2001 році та містить сім різних категорій:

- системний варіант;
- поліартрит, негативний за ревматоїдним фактором (РФ);
- поліартрит, позитивний за РФ;
- олігоартрит персистивний;
- олігоартрит поширений;
- ентезит- асоційований артрит;
- псоріатичний артрит;
- недиференційований артрит.

Цю класифікацію ILAR, не було офіційно затверджено, але по суті розроблена консенсусом педіатрів-ревматологів.

З тих пір накопичилося багато доказів, які припускають, що деякі з цих варіантів є неоднорідними. Так, Ravelli A, 2011, висунули гіпотезу, що пацієнти, в яких виявляють антинуклеарні антитіла (АНА) та, які за ILAR класифікацією відносяться до олігоартриту, РФ(–) поліартриту, псоріатичного артриту (ПсА) чи недиференційованого артриту [69] можуть мати спільні клінічні прояви, що потребує подальшого дослідження.

Відомо, що для олігоартриту характерна наявність HLA-A2, -DR5, -w6, -w8 і -w52, -DQw1, -DPw 2.1; для серопозитивного поліартриту – HLA-DR4, -Dw4, -w14; серонегативного поліартриту – HLA-DRw 8/1, -DQw4,-DP3; для ентезит-асоційованого артриту – HLA-B27 [317, 392]. За ILAR класифікаційними критеріями ЮРА на передспондилітичних стадіях частина ювенільних спондилоартропатій віднесена до "ентезит-асоційованого артриту", тоді як "псоріатичний артрит" віднесений до окремої рубрики з відповідними критеріями. Як відомо, виявлення HLA-B27 є одним із діагностичних критеріїв не лише для цих двох варіантів ЮРА, а й для інших ювенільних форм спондилоартропатій [239], які не входять в групу ЮРА та складаються з серонегативної ентезопатії з артропатією (SEA-синдром), ювенільного анкілозивного спондиліту, анкілозивного тарзиту, реактивного артриту, артропатіій, асоційованих з запальними захворюваннями кишок (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт) та ювенільного псоріатичного артриту [317]. На сьогодні ідентифіковано 20 підтипів HLA-B27 (від HLA-B27*01 до HLA-B27*20) [109].

В іншому дослідженні автори вивчали взаємозв'язок між віком початку ЮРА та експресією генів на мононуклеарних клітинах периферійної крові. Результати досліджень 104 пацієнтів показали, що клінічні прояви відрізняються у пацієнтів з раннім дебютом ЮРА та пізніми його проявами, і це може бути пов'язаним з різною експресією генів, тому подальші дослідження є необхідні [94].

У ще одній недавній роботі показано [204], що ряд ILAR-варіантів ЮРА, такі як системний, РФ(+) поліартрит, ентезит-асоційований артрит та ювенільний псоріатичний артрит мають свої аналоги в дорослій ревматологічній номенклатурі (синдром Стілла, РА, СПА та ПсА). Тоді як РФ(–) поліартрит, обидва варіанти олігоартриту та недиференційований артрит при тривалому спостереженні можуть бути перекласифіковані в різні варіанти. Так, біля 15% хворих, класифікованих як олігоартрит (персистивний та поширений), підходять для класифікації СПА; майже 40% олігоартикулярних та 60% РФ(–)

поліартикулярних варіантів відповідають критеріям РА, а 24…60% олігоартикулярних та РФ(–) поліартикулярних варіантів класифікуються як недиференційований хронічний запальний артрит, що свідчить про їх гетерогенність. Згідно з даними досліджень S. Boiu і співавт. у низці випадків спостерігалася зміна варіанта захворювання впродовж 17-річного спостереження за 86 хворими на ЮРА. Так, найчастіше відбувається трансформація персистивного моноартриту в поліартрит та поліартриту в ПсА, хоча рідше зустрічаються й інші варіанти трансформації [198].

Все це підтверджує потребу в перегляді ILAR-критеріїв ЮРА для виявлення більш однорідних груп та спроб відрізнити ті захворювання (якщо такі існують), що спостерігаються лише у дітей, від тих, що представляють дитячий аналог хвороб у дорослих. У зв'язку з цим педіатрична інтернаціональна ревматологічна організація PRINTO оголосила про планований початок у жовтні 2018 року великого дослідження з включенням 1000 пацієнтів з ЮРА з цілого світу, у якому планується 5-річне спостереження за пацієнтами з 2-кратним дослідженням АНА, А-ЦЦП, РФ та HLA-B27. Тому логічним виглядає заплановане нами дослідження клінічних та лабораторних параметрів пацієнтів з різними імунологічними та генетичними маркерами ЮРА, а інформація про наявність АНА чи HLA-B27 та детальне клінічне виявлення на початку, залежно від конкретних варіантів, є цікавим для подальших досліджень з метою розуміння патогенезу захворювання та його лікування.

Окрім різних клінічних варіантів ЮРА, існує і різний перебіг як моноциклічний, так і поліциклічний, а також ЮРА може характеризуватися довготривалими ремісіями [164]. Як видно з наведеної класифікації ILAR та сказано вище, існують різні клінічні варіанти ЮРА, з якими дорослі ревматологи не завжди є обізнаними. Так, варіант ЮРА "олігоартрит", при якому виявляють позитивні АНА, не має аналогів перебігу ревматологічного захворювання в дорослому віці. Він частіше зустрічається у дівчаток віком 2…6 років; при цьому варіанті розвивається артрит менше 4 суглобів. У 40%

пацієнтів виникає іридоцикліт, у більшості хворих виявляють позитивні АНА (до 75%). Для цього варіанта характерними є сприятливий прогноз та довготривалі ремісії.

За визначенням, персистивний олігоартрит – це артрит 1-4 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби; артрит не більше 4 суглобів упродовж усієї хвороби.

Поширений олігоартрит – це артрит 1-4 суглобів протягом перших 6 місяців хвороби; артрит 4 і більше суглобів після 6 місяців хвороби. У лікуванні такого варіанта використовують локальні ін'єкції ГК, а за відсутності ефекту – метотрексат, далі – БТ. Сульфасалазин, який найчастіше застосовують дорослі ревматологи у пацієнтів з олігоартритом, для такого варіанта є неефективним.

З іншого боку, олігоартрит у дорослому віці може бути наслідком не тільки олігоартикулярного ЮРА, а й ентезит-асоційованого та псоріатичного ЮРА.

За даними різних авторів, у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці активність захворювання різного ступеня відмічається від 17,5% до 73% [222, 246, 255]. Такий великий розкид частоти виявлення активного захворювання пов'язаний в першу чергу з відсутністю уніфікованих підходів до оцінки активності ЮРА в дорослому віці [108, 142, 333]. В практиці ревматологів-педіатрів для оцінки активності захворювання використовують шкалу JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) [384]. Ця шкала дозволяє визначати активність при ЮРА за допомогою оцінки суми таких показників: загальна оцінка лікарем – ВАШ (від 1 до 10 см); загальна оцінка батьками/пацієнтом- ВАШ (від 1 до 10 см); оцінка стану 71, 27 або 10 певних суглобів, підрахунок стану 71, 27 або 10 певних суглобів і підрахунок кількості суглобів з активним артритом (JADAS-71, JADAS-27 і JADAS-10 відповідно) (рис. 1.1); нормалізовані С-реактивний білок (С-РБ) або швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), визначена за методом Вестергрена. Останнім часом в літературі з'явилися дані про використання шкали активності JADAS3, яка не включає величину ШОЕ чи С-РБ і обраховується за допомогою суми трьох клінічних показників: кількості

суглобів з активним артритом, загальної оцінки батьками/пацієнтом та загальної оцінки лікарем [191]. Не існує чітких рекомендацій, щодо того, якого саме індексу JADAS-71, JADAS-27, JADAS-10 чи cJADAS (JADAS3) слід дотримуватися при різних варіантах ЮРА.

Отже, єдиної думки щодо використання тих чи інших індексів визначення активності немає, що потребує подальших досліджень, особливо в дорослій ревматологічній службі.

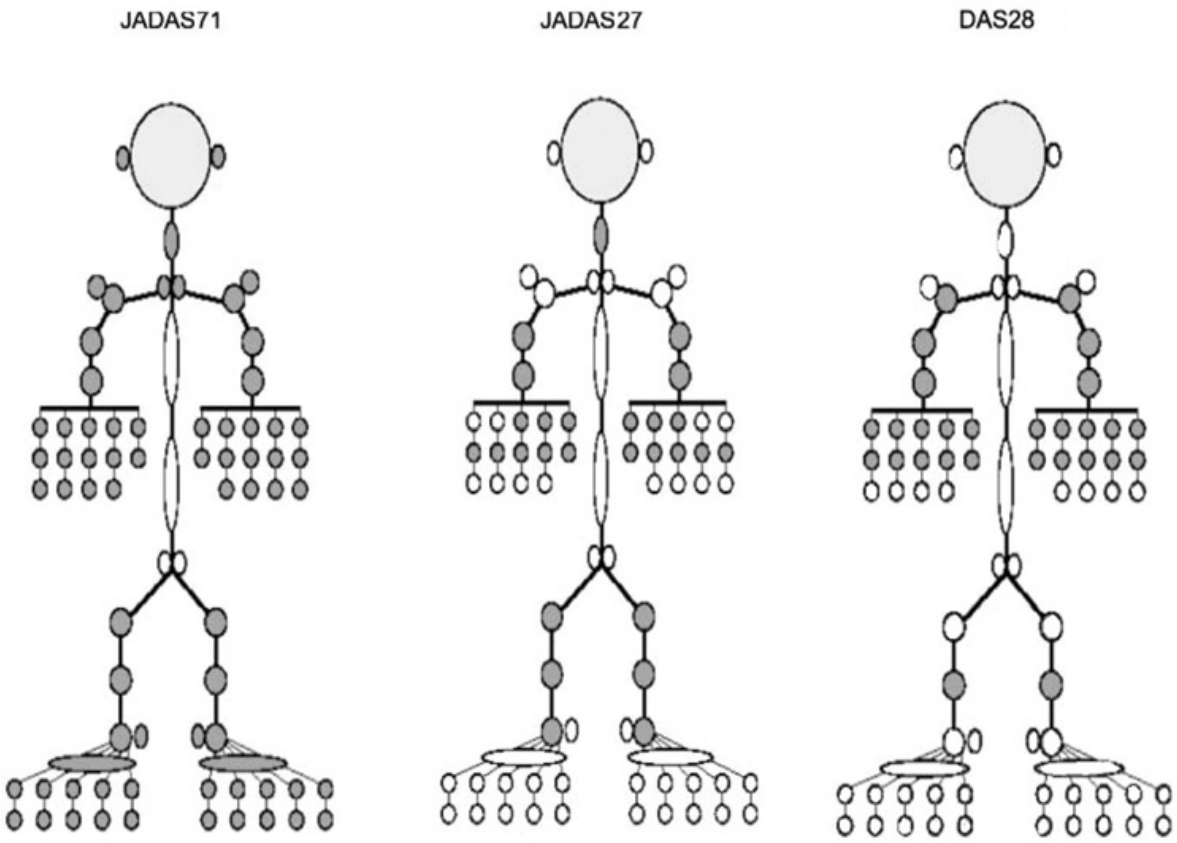


Рис. 1.1. Підрахунок суглобів за шкалами JADAS-71, JADAS-27 та DAS-28

Оцінюється активність у дитячому віці за шкалою JADAS-10 так: для олігоартриту та поліартриту неактивна хвороба вважається при JADAS-10 < 1, низька активність для олігоартриту вважається при JADAS-10 < 2, для поліартриту < 3,8; середня активність для олігоартриту вважається при JADAS-10 2,1…4,2, а для поліартриту 3,9…10,5; висока активність вважається при олігоартриті > 4,2 та при поліартриті > 10,5 [147]. Хоча інші автори в своєму

дослідженні показали, що за JADAS-10 при олігоартикулярному варіанті неактивною хвороба вважається при рахунку 0…0,5; низька активність при JADAS-10 0,6…2,7; середня активність ЮРА за JADAS-10 – при рахунку ≥2,8. Однак, авторам не вдалося виділити критерії високої активності ЮРА [191].

В 2014 році Bulatovic M. Et al. провели дослідження оцінки активності за JADAS-27 [108]. Так були відібрані два граничні значення: на 75-му процентилі при низькій активності захворювання (JADAS-27≤2,7) і на 25-му процентилі при високій активності захворювання (JADAS-27≥6,0) [108]. Чутливість для низької активності JADAS-27≤2,7 становила 76%, а специфічність – 62%; у 42% випадків за JADAS-27≤2,7 (позитивне прогностичне значення PPV) пацієнти правильно ідентифікували як такі, що мали низьку активність захворювання, і в 88% випадків за JADAS-27 > 2,7 (негативне прогностичне значення NPV) пацієнти були правильно ідентифіковані як такі, що мають не-низьку активність. При JADAS-27≥6 чутливість та специфічність складають 77%, при цьому PPV становить 41% та NPV 94%. В роботі встановлено показники низької та високої активності захворювання за JADAS-27, що може бути потенційно застосовано в клінічній практиці та в наукових дослідженнях. Однак, ці дослідження були проведені базуючись на результати обстежень дітей середнім віком 9,9 років, тому необхідні подальші роботи з вивченням доцільності використання JADAS-27 у дорослому віці. Метою іншого дослідження [191] було визначення граничних значень низької, середньої та високої активності ЮРА за JADAS-10 та JADAS3-10, який включає лише клінічні показники без ШОЕ. Автори стверджують, що низьку активність слід вважати при значенні JADAS-10 та JADAS3-10 ≤0,2 (специфічність 90%) як при олігоартикулярному, так і при поліартикулярному варіантах. При олігоартикулярному варіанті захворюванні граничне значення помірної активності визнано як 0,2…2,8 за JADAS-10 та 0,2…2,4 за JADAS3-10, а при поліартикулярному варіанті – 0,2…4,1 для JADAS-10 та JADAS3-10. У хворих з поліартикулярним варіантом ЮРА висока активність захворювання за JADAS-10 та JADAS3-10 становило 16,3 та 16,0 відповідно. Хоча це дослідження

базувалося на вивчені достатньо великої кількості пацієнтів (514 пацієнтів), однак, воно включало лише фінську популяцію. Тому подальші дослідження з валідацією індексу активності на інших популяційних групах є важливим та потребує доопрацювання.

В дослідженні 2013 року автори вперше вивчали обґрунтованість та доцільність використання різних показників активності ЮРА (JADAS- та JADAS3- 10, 27, 71) у звичайній клінічній практиці при різних варіантах захворювання у Великобританії. Вивчали показники JADAS-71, JADAS-27 та JADAS-10 та JADAS3-71, JADAS3-27 та JADAS3-10 за ідентичною формулою, з виключенням ШОЕ [333]. Кореляцію між JADAS та JADAS3 та окремими показниками активності/важкості захворювання визначали залежно від варіанту ЮРА. Доведено, що кореляція між JADAS та JADAS3 у всіх категоріях була задовільною. Кореляція JADAS3-71 з виключенням ШОЕ була подібна до кореляції JADAS-71 з тими самими показниками. Це дослідження було першим, в якому застосували JADAS при всіх варіантах ЮРА в звичайних клінічних умовах у педіатричних центрах Великобританії, додавши додаткову інформацію про доцільність JADAS3. Для більшості варіантів ЮРА клінічна придатність JADAS3 без використання ШОЕ може бути прийнятним, однак, доповнення знань щодо доцільності використання цих індексів у дорослому віці та апробація їх в різних етнічних та географічних популяціях є необхідною.

В нещодавньому дослідженні 2018 року [131] було показано, що за допомогою клінічного cJADAS, або як його ще називають JADAS3, можна використовувати для ідентифікує пацієнтів, які потребують анти-ФНП-α терапію. Однак, недоліком цього дослідження є залучення лише 39 пацієнтів з олігоартритом у віці 4,5 років та 74 пацієнтів з поліартритом віком 7,5 років, тому дослідження з залученням більшої кількості пацієнтів є необхідним для валідації та вивчення доцільності її використання в дорослих пацієнтів з ЮРА є перспективним.

При переході під спостереження від дитячої до дорослої ревматологічної служби при досягненні відповідного віку, не існує валідної шкали активності

ЮРА у дорослих. У дорослій ревматології для оцінки активності ревматоїдного артриту (РА) використовують комплексну оцінку активності захворювання – DAS-28 (Disease Activity Score) [385]. Для обчислення DAS використовують програмований калькулятор або комп'ютер (http://www.dasscore) із застосуванням таких формул, які включають кількість припухлих суглобів, кількість болючих суглобів, ШОЕ, загальний стан здоров'я або загальна оцінка активності захворювання на думку пацієнта (за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою). Цей рахунок DAS-28 корелює з рівнем активності захворювання та має велике значення для прийняття клінічного рішення, щодо подальшої терапії, в тому числі – для вирішення доцільності призначення біологічних препаратів [343] у пацієнтів з РА. При тяжкому перебігу РА та величині DAS-28 > 5,1 бали дорослому пацієнту показана інтенсифікація терапії, в тому числі призначення біологічних препаратів. Проте, на відміну від шкали JADAS при ЮРА, DAS-28 не включає суглобів, які часто вражаються при поліартикулярному та інших варіантах ЮРА, а саме шийний відділ хребта, гомілковостопні та кульшові суглоби (рис. 1.1). Хоча відомо, що лише пацієнти з РФ(+) поліартритом та поширеним олігоартритом при досягненні дорослого віку мають клініку подібну до РА, в яких теоретично можна використовувати рахунок DAS-28, а при інших варіантах ЮРА його використання є не доцільним.

Критерії ремісії при ЮРА були запропоновані A. Ravelli, A. Martini (2006) [330]. Автори виділили такі поняття, як неактивна хвороба та клінічна ремісія. Неактивним вважається ЮРА, коли немає суглобів з активним артритом, немає лихоманки, висипу, серозиту, спленомегалії або лімфаденопатії, пов'язаних з ЮРА, немає активного увеїту, нормальні показники ШОЕ або С-РБ, а загальна оцінка активності захворювання лікарем свідчить про відсутність активності захворювання. При "досягненні клінічної ремісії" запропоновано два варіанти: медикаментозна клінічна ремісія (критерії для неактивного захворювання повинні бути виконані протягом мінімум 6 місяців поспіль, поки пацієнт приймає лікарські засоби) та безмедикаментозна клінічна ремісія (критерії для

неактивного захворювання повинні бути виконані протягом мінімум 12 місяців поспіль за відсутності специфічного протиревматичного лікування та за відсутності лікування увеїту).

Однак, питання ремісії при ЮРА є суперечливими та не достатньо вивченими [46, 156, 157] і, як зазначають самі автори, мають деякі недоліки [332], оскільки вони були розроблені згідно ретроспективних досліджень, ці критерії включають лише клінічні показник без інструментальної візуалізації суглобів з визначенням в них доклінічних синовіітів [243]. Так само, існує дискусія щодо часових термінів 6 та 12 місяців. Чи інтервал в 24 місяці без призначення медикаментів [381] не є більш сильним предиктором ремісії? А за рахунками JADAS немає валідних критеріїв, які б свідчили про ремісію. Також немає єдиної думки, щодо оцінки активності та ремісії ЮРА в дорослому віці [153, 154, 155, 156]. Тому подальші дослідження з оцінки ремісії та активного захворювання, особливо в дорослому віці є необхідними.

Отже вивчення проблеми уніфікованої оцінки активності ЮРА в дорослому віці є важливою для забезпечення безперервного спостереження та лікування пацієнтів, які переходять під спостереження до дорослої служби охорони здоров'я.

1.3. Віддалені наслідки, прогноз, якість життя, психологічні проблеми та алекситимія у дорослих пацієнтів з ЮРА

Частота досягнення ремісії згідно аналізу літературних джерел після 1994 року становить від 45% до 63% пацієнтів, за даними огляду літератури [332]. Однак, майже половина хворих мають функціональні розлади різного ступеня тяжкості при тривалому спостереженні, а з них 50% потребують протезування суглобів [66, 198, 235]. Зрозуміло, що більшість із цих пацієнтів мають психоемоційні розлади та гіршу порівняно із загальною популяцією якість життя, однак, досліджень, які б пояснювали причини зниження якості життя є недостатньо [47, 188, 216].

Протягом останніх 10 років багато робіт було опубліковано з оцінки віддалених наслідків у дітей з ЮРА [256, 258]. Ці дослідження показали, що хронічний артрит у дітей має багатовимірний вплив на їх життя. Цей вплив може охоплювати з одного боку "жорсткі" наслідки захворювання, такі як смертність або органну недостатності, а з іншого боку кінцеві "м'які" наслідки, такі як якість життя або психологічний стан.

За даними дослідження виявлено задовільну соціальну інтеграцію пацієнтів: рівень освіти у пацієнтів з ЮРА був вищим, а рівень безробіття нижчим, ніж в загальній популяції відповідного віку порівняно [174]. Хоча в іншому дослідженні навпаки, вказано, що необхідно подальше вивчення прогнозу довгострокових результатів пацієнтів з ЮІА з оцінкою інвалідності, психосоціального та соціально-економічного функціонування, оскільки дані є дуже суперечливі [173].

Однак, досліджень, що вказують на предиктори важких порушень при ЮРА є мало [51, 87, 132, 166, 301]. Так в одному дослідженні вивчали маркери призначення ІБТ у 64 пацієнтів з системним ЮРА. Автори показали, що враження кульшового суглобу є важливим маркером важких порушень при цьому варіанті ЮРА, а жіноча стать, молодший вік початку, гепатоспленомегалія та позитивність за АНА були є прогностичними факторами необхідності призначення біологічного лікування. [357]. Однак, дане дослідження було спрямоване лише на вивчення одного з семи варіантів ЮРА та базувалося на невеликій кількості пацієнтів.

За результатами досліджень Омельченко Л. І. та ін. [35], розроблено спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, на підставі аналізу клінічних та лабораторних показників у дебюті захворювання з подальшим обчисленням ймовірності несприятливого перебігу ЮРА. На думку авторів, факторами ризику несприятливого прогнозу є ранній вік початку захворювання, розвиток поліартикулярного суглобового синдрому за перші 6…8 місяців хвороби, спадковість обтяжена ревматичними захворюваннями, ступінь активності захворювання в дебюті захворювання, поліартикулярний

синдром в дебюті, ураження хребта в дебюті, розвиток функціональної недостатності в 6…8 місяців хвороби, стійко підвищені показники ШОЕ, С-РБ, α-2-глобуліну. Хоча цей спосіб дає можливість оцінки прогнозування перебігу ЮРА на ранньому етапі хвороби, однак, не враховує перебіг при різних варіантах ЮРА. В 2014 році Бойко Я. Є. та співавтори [3] запропонували спосіб прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанту хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу. Однак, ці дослідження базуються лише на результатах вивчення дітей з ЮРА та не охоплюють пацієнтів в дорослому віці.

Для вивчення впливу ЮРА на організм пацієнта використовують опитувальники для оцінки важкості захворювання, наявності інвалідності та порушення якості життя, пов'язаних із здоров'ям (HR-QoL) при ЮРА [116, 269].

Анкета з оцінки здоров'я дітей (CHAQ), виокремлена з опитувальника оцінки здоров'я (HAQ) у дорослих, найчастіше використовується для оцінки фізичної активності дітей з ЮРА [324]. CHAQ є найкращою анкетою для оцінки дієздатності при ЮРА, але її результати погано співвідносяться з активністю захворювання [324]. Тоді як HAQ є найкращим показником функціональних можливостей з точки зору смертності, непрацездатності, заміни суглобів та медичних витрат [107, 136]. Анкети, що найчастіше використовуються для оцінки стану та якості життя в дорослому віці є QOL, SF-36 [107].

Одним із найбільших обстежень віддалених наслідків ЮРА є дослідження [295], в якому вивчали наслідки перебігу ЮРА у 246 дорослих віком старше 18 років (середній вік – 35,4 року) з середньою тривалістю захворювання – 28,3 року. За результатами цього дослідженні 57% обстежених мали функціональні розлади різного ступеня тяжкості. У 63% хворих із системним початком хвороби та у 52 і 53% із поліартритом з від'ємним та позитивним РФ відповідно, мали місце тяжкі функціональні розлади. У 43% хворих на ЮРА відзначали клінічні прояви активності захворювання у

дорослому віці. Ступінь функціональних розладів (HAQ) корелював із рівнем обох маркерів запалення (ШОЕ та С-РБ) ($p < 0,001$). 72% пацієнтів продовжували застосовувати протиревматичну терапію [295], що свідчить про продовження захворювання в дорослому віці. Ряд авторів намагалися виявити несприятливі фактори ЮРА [51, 52, 87, 132, 166, 179, 301]. Так, у дослідженні [164] вчені називають несприятливим прогностичним фактором ЮРА виявлення позитивного РФ через 5 років від початку захворювання, тоді як інші автори [198] до прогностично несприятливих факторів відносять високу активність хвороби. За даними [50, 192, 218] до прогностично несприятливих факторів відносять ураження очей у вигляді увеїту.

На ЯЖ у дорослих можуть впливати соціологічні, економічні, філософські та етичні чинники, тому результати досліджень перехідного періоду можуть відрізнятися від таких у дитячому віці [241]. Результати досліджень ЯЖ як в дорослому віці, так і на етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги є дуже суперечливими. У великому мультинаціональному дослідженні дітей з ЮРА було показано, що ЯЖ у них не залежить від етнічних та географічних показників [207], а також при досягненні дорослого віку [295], хоча це дослідження були проведені до епохи біологічної терапії. Інше велике дослідження, яке включало анкетування дорослих пацієнтів, свідчить про значно нижчу ЯЖ у хворих з ЮРА, ніж у здорових, однак, це дослідження було одномоментним та включало пацієнтів з дуже великим віковим діапазоном від 18 до 73 років та відповідно з різною тривалістю захворювання, що могло вплинути на результати опитування [256].

В огляді літератури показано зниження ЯЖ у пацієнтів з ЮРА порівняно з контрольною групою за результатами опитувальників EuroQOL і SF-36, в більшій мірі за рахунок впливу на "фізичне функціонування" та "загальне здоров'я", ніж на психічне здоров'я пацієнтів, однак, суттєвих відмінностей ЯЖ при різних варіантах ЮРА не виявлено, у зв'язку з чим автори припустили, що процес переходу від підліткового до дорослого віку сильніше впливає на ЯЖ, ніж варіант ЮРА [76, 216].

Існують поодинокі дані щодо зв'язку між гіршою ЯЖ і тривалістю захворювання [274]. Погана фізична ЯЖ виявлена при системному, поліартикулярному та поширеному олігоартриті [173, 293], хоча психологічні наслідки ЮРА є не такими вираженими. Ці дані є протилежними до результатів обстеження пацієнтів з ювенільними спондилоартропатіями, де психологічні результати (біль – ВАШ, EQ-ВАШ і MCS) були одними з найгірших, не зважаючи на те, що фізичні можливості в них були обмеженими [216, 294]. Одним із пояснень може бути те, що початок ЮРА у підлітковому віці, як і при ювенільних спондилоартропатіях, може мати більший психологічний вплив, ніж розвиток в ранньому дитинстві, хоча необхідно провести подальші дослідження.

Хоча вважається, що хронічні захворювання можуть впливати на розвиток підлітків та соціальну активність через повторні госпіталізації, поганий стан здоров'я або зміни у зовнішньому вигляді, результати досліджень були суперечливими. Ряд досліджень підлітків з ЮРА не показали суттєвого підвищеного ризику психосоціальних труднощів порівняно зі здоровими однолітками [295]. В той же час в деяких дослідженнях виявлено труднощі в специфічних областях функціонування дітей та підлітків. Так є поодинокі повідомлення про підвищений рівень депресії, тривожності та інші внутрішні проблеми у дітей з ЮРА [139, 150, 149]. Крім того, ЮРА негативно впливає на зайнятість молодих людей, зовнішність, соціальні стосунки, настрій і загальну якість життя [197].

Як хронічне ревматичне захворювання, що пов'язане з постійним болем, ЮРА призводить до обмеження не лише фізичних можливостей пацієнтів, а й до зниження психосоціальної адаптації [48, 267, 272, 299]. Однак, в поодиноких дослідженнях показано, що повсякденний настрій не має прогностичного значення у визначенні інтенсивності болю при ЮРА [295]. За даними інших авторів, існує сильна кореляція між інтенсивністю болю, депресією та тривогою, а наявність депресії в минулому є предиктором розвитку інтенсивнішого больового синдрому [396].

Психологічні зміни в більшій мірі, ніж гострі наслідки запального захворювання, пояснюють варіабельність депресії і тривоги у дорослих з ЮРА, а також вплив фізичних та психологічних чинників на біль [237]. Тому для задоволення фізичних і психологічних потреб пацієнтів, необхідний цілісний підхід у веденні молодих хворих з ЮРА. Для боротьби з болем, ефективна психологічна допомога, яка дозволяє пацієнтам справитися зі стресом хронічного захворювання, може бути настільки ж необхідною, як і виписаний рецепт на ліки [323, 321].

В роботі [256] показано, що незалежно від рівня функціональної недостатності і варіанту ЮРА, вплив захворювання на ЯЖ у молодих людей є значним, саме у них виявляють низьку самооцінку загального стану здоров'я та високий рівень безробіття, незважаючи на добру освіту. За даними обстеження 63 дітей з ЮРА [143], показано, що інтенсивність болю була предиктором функціональної недостатності та згодом інвалідності. Поодинокі дослідження показали зв'язок болю і функціональної недостатності у населення молодого віку [55, 85, 237, 296]. Також встановлено, що вища тривожність пов'язана з нижчою ЯЖ і нижчою HOQL [304].

Ці дані частково підтверджують результати досліджень у молодих людей з хронічним болем щодо зв'язку психологічної дезадаптації і змін психологічного стану [395]. В дослідженні [61] виявлено кореляцію між психологічною дезадаптацією і болем як предикторами якості життя, тоді як інші автори показали, що ЯЖ пов'язана з цими обома складовими, а HQOL – лише з психологічною дезадаптацією [81, 256]. Деякі автори стверджують, що психологічна дезадаптація і сприйняття болю були кращими предикторами якості життя, ніж сам біль [297].

Розширення знань про механізми залучення центральної нервової системи в розвитку хронічного болю (ХБ) змінює акцент від хворобливої ділянки тіла до мозку. Дослідження показали, що тривалі болі, реакції на стрес, патологічні стани та емоції, пов'язані з ними, можуть змінювати відчуття сприйнятого болю [70, 71, 296]. На основі сучасних знань біопсихосоціальна

модель, вірогідніше, є найкращим підходом до вивчення та розуміння хронічного болю [366]. Однак, в оцінці як самого болю, так і ЯЖ важливе значення має вміння висловлювати свої скарги. В медичній психології існує термін "алекситимія", який вперше був запроваджений в 1973 році д-ром Sifneos, для визначення стану, при якому пацієнт має труднощі у вираженні своїх емоцій.

Алекситимія – це багатовимірний стан, що спостерігається при багатьох клінічних патологічних станах, в тому числі при психосоматичних розладах [362]. Алекситимію можна вважати дефіцитом когнітивного мислення та емоційної регуляції [57, 55]. Вона характеризується складністю виявленням почуттів та розмежуванням емоційних та тілесних почуттів, труднощами, що характеризують суб'єктивні відчуття та обмеження уяви. Для її оцінки широко використовують Торонтську шкалу – TAS-20 [364], психометричні властивості якої були відтворені в різних популяціях і культурах [363]. Когнітивно-афективне порушення слід розглядати як показники підвищеного клінічно значимого рівня алекситімії, а не як окремо встановлений діагноз. В попередніх дослідженнях показано, що алекситимія часто пов'язана з болем [56, 202, 348]. Не зважаючи на суперечливі результати [59, 119], виявлено що алекситимія корелює з інтенсивністю болю. Виявлено високу поширеність ознак алекситимії, особливо труднощів у виявленні почуттів, при хронічному болю. Проте зв'язок між алекситимією та інтенсивністю болю не завжди зрозумілий, а в деяких дослідженнях цей зв'язок не був знайдений [61] або ж опосередковано пов'язаний з негативними ефектами, зокрема депресією [54, 55, 60].

Одне з можливих пояснень таких суперечливих даних є багатовимірний характер болю, а саме афективний та сенсорний. Сенсорний компонент пов'язаний з інтенсивністю болю, а афективний – з неприємним відчуттям болю. Дослідження, які врахували цю відмінність, виявили специфічний зв'язок лише між алекситимією та афективним виміром болю у пацієнтів із хронічним болем [54]. Афективний вимір болю залежить від конкретної структури мозку, тобто лімбічної системи, яка є важливою для регулювання та обробки емоцій.

Тому можливо, дослідження, які використовували одновимірне оцінювання болю у пацієнтів із хронічним болем, не змогли знайти зв'язок з алекситимією. Іншим можливим поясненням, зокрема для посередницької ролі психологічної проблеми, може бути те, що особи з високим ступенем алекситимії мають не тільки обмежені можливості висловлювати емоції, а й великі труднощі у вербальній комунікації і не можуть заручатися допомогою інших людей [58]. Це може призвести до посилення емоційного стресу і в кінцевому підсумку негативно вплинути на рівень депресії та тривожності.

Однак, досліджень з алекситимії у пацієнтів з хронічними захворюваннями, що почалися в дитинстві, в т.ч. з ЮРА, на етапі перехідної медицини є відсутні, тому подальші дослідження є важливими для розуміння психоемоційної адаптації в дорослому житті. В цілому враховуючи неоднорідність груп, переважне дослідження пацієнтів дитячого віку, часто дослідження з невеликою кількістю пацієнтів, подальші дослідження ролі психологічної дезадаптації і сприйняття болю у дорослих пацієнтів з ЮРА є необхідними.

1.4. Фактори серцево-судинного ризику і субклінічне ураження судин у молодих хворих з ЮРА

Атеросклероз – це хронічне запальне захворювання артерій [135]. Хоча атеросклероз клінічно проявляється у дорослому віці у вигляді ішемічної хвороби серця та атеросклеротичного ураження судин головного мозку та периферичних судин, перші атеросклеротичні зміни в судинах з'являються ще у дитинстві. Факторами ризику атеросклерозу є індекс маси тіла (ІМТ), систолічний і діастолічний артеріальний тиск, загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, ЛПВП, концентрація тригліцеридів та пасивне й активне паління цигарок [314]. Останнім часом велике значення надається ролі запалення в розвитку атеросклерозу. Є дані про зв'язок прозапальних цитокінів ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП-α з розвитком та прогресуванням атеросклеротичних уражень [227].

Хронічні імунозапальні захворювання, до яких належить і ЮРА асоціюються з раннім розвитком атеросклерозу [346]. У грудні 2006 року опубліковано рекомендації Американської серцевої асоціації, що схвалені Американською академією педіатрів, де вказано, що високий ризик серцево-судинних захворювань є у дітей з сімейною гіперхолестеринемією, цукровим діабетом, хронічним захворюванням нирок, наявністю в анамнезі пухлинних захворювань, захворюванням Кавасакі, вродженими вадами серця, наявністю в анамнезі трансплантації серця та хронічними запальними захворюваннями. Вищезгадані патологічні стани було класифіковано як розлад з помірним ризиком [115]. В березні 2010 року опубліковано Консенсус польського форуму з запобігання серцево-судинних захворювань спеціальною групою щодо профілактичних заходів серцево-судинних захворювань у дітей та підлітків, в якій були представлені рекомендації, що дозволяють ідентифікувати групи з підвищеним ризиком з наступним відповідним нефармакологічним та фармакологічним лікуванням [358].

Ще в 1999 році Рассел Росс представив свою новаторську гіпотезу про роль запалення в розвитку атеросклерозу [347]. Згідно з цією гіпотезою, першим етапом розвитку атеросклерозу є ендотеліальна дисфункція. Запальна реакція ініціюється безпосередньо ефектом окислювально-модифікованого ХС ЛПНЩ на ендотеліальних клітинах. Лімфоцити та макрофаги, які є джерелом хемокінів, цитокінів, факторів росту та протеолітичних ферментів, відіграють важливу роль у розвитку атеросклеротичних бляшок [82]. Прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-8 або ФНП-α, відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні атеросклеротичних уражень. Запальний процес також відображаються збільшенням концентрації білків гострої фази, такі як С-реактивний білок (С-РБ). Ті ж фактори приймають участь в патогенезі ревматичних захворювань, в тому числі ревматоїдного артриту та ЮРА. В останні роки було звернено увагу на подібність запальних процесів атеросклерозу та запальних змін у процесі системних захворювань сполучної тканини, зокрема СЧВ та РА [377, 379]. Постійно підвищені рівні С-РБ при РА

підвищують ризик смерті через серцево-судинні захворювання [209, 89]. Високочутливий С-РБ є незалежним і дуже надійним прогностичним фактором серцево-судинних подій [209, 313]. Він є не тільки показником генералізованої запальної реакції, а й посередником, що бере участь у патогенезі атеросклерозу. Виявлено, що С-РБ корелює з ступенем субклінічного атеросклерозу, вимірюється товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії та наявністю клінічно виражених серцево-судинних захворювань у дорослих з ревматоїдним артритом [209, 211, 114].

Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у пацієнтів з РА [345, 113]. Порівняно з загальною популяцією населенням, пацієнти з діагнозом РА мають на 60% більший ризик першого епізоду серцево-судинних захворювань [345] та в 3 рази більший ризик інфаркту міокарда при тривалості захворювання більше 10 років [314, 126, 379, 112, 380]. Дисліпідемія є одним із серцево-судинних факторів ризику при РА та залежить від активності захворювання. Вища активність захворювання пов'язана зі зниженням рівня загального холестерину (ХС) та більш вираженим зниженням рівня ХС ЛПВЩ [282]. Імовірно, ці дані можна екстраполювати на хронічні запальні захворювання з ювенільним початком, що потребує подальшого дослідження [133].

Схожість патогенезу розвитку атеросклерозу також виявлено і при ЮРА [122, 228, 240]. В дослідженні R. Goncalves, у 28 дітей з поліартикулярним варіантом ЮРА, виявлено зниження концентрації ХС ЛПВЩ в сироватці у 57% і підвищення рівня загального ХС у 18%, а 14% дітей мали підвищений рівень тригліцеридів. Хоча не було виявлено зв'язку між зниженням концентрації ЛПВЩ та активністю, тривалістю захворювання чи лікуванням [146]. Однак, всі ці дослідження проводилися у дитячому віці без аналізу змін зі сторони серцево-судинної системи у дорослому віці.

Те, що наявність системного запального процесу в організмі супроводжується пришвидшеним атерогенезом, доведено і в дослідженнях при системному червоному вовчаку, РА і при інших системних захворюваннях [117,

214]. Однак, всі ці дослідження проводилися у пацієнтів старшої вікової групи, в яких традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань вносили свою лепту в ураження судинної стінки. Досліджень маркерів атеросклерозу у молодих хворих з системними запальними захворюваннями в літературі є небагато [232, 163, 319]. Для виявлення ранніх ознак кардіоваскулярних уражень у осіб молодого віку з захворюваннями, які супроводжуються системним запаленням в т.ч. з ЮРА, традиційні кардіологічні обстеження є не інформативними. Тому в цьому випадку слід використовувати сурогатні маркери субклінічних уражень судин, а саме вимірювання потік-опосередкованої дилатації (ПОД), товщини інтима-медіа сонних артерій і швидкість поширення пульсової хвилі (ШПХ) та індекс аугментації (ІА). Каротидно-феморальна ШППХ – це надійний неінвазивний показник жорсткості стінки аорти, який відображає її старіння. Цей процес може бути передчасним через пошкоджуючу дію багатьох факторів, зокрема традиційних чинників серцево-судинного ризику. AIx свідчить про внесок відображення пульсової хвилі у дрібних периферичних артеріях м'язового типу в рівень центрального систолічного артеріального тиску (ЦСАТ), який визначає післянавантаження лівого шлуночка (ЛШ). AIx залежить від тонусу "артерій опору", жорсткості аорти та ЧСС [90, 298, 370]. Значущість останнього чинника дає підстави визначити розрахунковий показник AIx75 – AIx при ЧСС 75 за 1 хв [226, 370].

Хоча даних, відомих на сьогодні, усе ще недостатньо, щоб визначити прогностичну цінність цих сурогатних маркерів для майбутніх серцево-судинних подій у дітей, згідно із заявою Американської асоціації серця, ці дослідження дають змогу виявити субклінічні ураження судин у дорослих, зокрема молодого віку, з ризиком розвитку серцево- судинних захворювань [43, 186, 72, 86, 220, 336, 344]. Проте дослідження змін показників пульсової хвилі у хворих на ЮРА в літературі поодинокі, а їхні результати суперечливі [72, 336], що можна деякою мірою пояснити гетерогенністю цієї категорії пацієнтів.

Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) є неінвазивним і надійним способом визначення ранніх змін в жорсткості артеріальної стінки і артеріальної еластичності [249]. Збільшення ШППХ продемонстрована при АГ, ЦД, ІХС [121].

Індекс аугментації відображає жорсткість артерії з врахуванням відображення пульсової хвилі фракції викиду лівого шлуночка та частоти серцево-судинних скорочень [226].

Неінвазивним методом оцінки ризику розвитку атеросклерозу у дітей, підлітків та молодих дорослих з факторами ризику атеросклерозу, у тому числі пацієнтів з ЮРА, є оцінка товщини комплексу інтима-медіа каротидної артерії (ТКІМ) за допомогою ультразвукової сонографії [280, 346]. Мета-аналіз підтвердив збільшення ТКІМ у дорослих з РА [118, 129, 134, 123]. Це особливо важливо, оскільки виявлено аномально підвищену каротидну ТКІМ, яка дозволяє прогнозувати ризик серцево-судинних подій при спостереженні за дорослими з РА [117].

Огляд англомовної літератури показав, обмежену кількість повідомлень, в яких досліджуються сурогатні маркери атеросклерозу у дітей з ЮРА [122, 137, 279, 307].

Так, показано, що діти з ЮРА мали більший рівень жорсткості аорти, низький рівень еластичності аорти і підвищення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), порівняно з контрольною групою, що говорить про наявність субклінічного атеросклерозу [279]. Єдиний зв'язок з підвищеним рівнем ШППХ був вік. Подальше дослідження показало нормальні рівні ТКІМ і ШППХ, та відхилення у рівні потік-опосередкованої дилатації (ПОД) у хворих на ЮРА. Після спеціального пост-аналізу автори прийшли висновку, що аномальне збільшення ПОД, ймовірно, пов'язано із запальним процесом у пацієнтів з ЮРА під час вимірювання. Не було виявлено ніякої різниці між пацієнтами з високою і низькою активністю ЮРА для будь-якого з судинних маркерів. Проте не дивно, що пацієнти з системним варіантом ЮРА, який характеризується найвищим рівнем хронічного запалення, мали най товщу

ТКІМ. Однак, обстежено тільки сім пацієнтів з системним варіантом ЮРА [137]. Останнє дослідження показало, що пацієнти з ЮРА в препубертатному віці (тільки при олігоартікулярному і поліартикулярному варіантах) мали істотно більшу ТКІМ порівняно з контролем. У наступному дослідженні, що проводилося після 1 року персоніфікованої терапії, автори показали у 40 пацієнтів віком 4…16 років, що значне зниження ТКІМ пов'язано з покращенням контролю над захворюванням і зниженням активності захворювання [307]. В інших дослідженнях вивчали зв'язок ТКІМ з рівнями ХС ЛПНЩ і ІЛ-1 у пацієнтів з ЮРА та ювенільним СЧВ [146, 163, 141]. У дослідження П'єревіча Е., проведеного в групі з 40 дітей віком 4…16 років з ЮРА, виявлено вищі значення ТКІМ каротидної артерії порівняно з показниками у контрольній групі та вищі показники каротидної ТКІМ при поліартикулярному порівняно з олігоартикулярним варіантом [306, 307]. Дослідження, проведені M. Urban у групі з 63 дітей (40 з ЮРА та 23 здорових дітей), виявили статистично значущі відмінності між маркерами ендотеліальної дисфункції та ТКІМ в групі хворих, порівняно з контрольною групою [138]. В своїй роботі Vlahos et al. (2011) [122] досліджували ендотеліальну дисфункцію судин у 30 дітей з ЮРА у порівнянні з контрольною групою. Breda L. et al (2013) [336] повідомляють про зменшення товщини інтима-медіа у 38 дітей в препубертантному періоді з ЮРА порівняно з контрольною групою, а дані щодо артеріального тиску в дітей з ЮРА є дуже суперечливими. Виявлення аномальних судинних показників може бути пов'язане з ендотеліальною дисфункцією індукованою хронічним запаленим процесом, а не з атеросклерозом як таким. Інтерпретація цих сурогатних маркерів слід проводити з обережністю, поки не будуть розроблені достовірніші методи розмежування цих чинників. В дослідженні [1] Бережний В. В. та Марушко Є. Ю. встановили достовірне потовщення комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії порівняно зі здоровими дітьми у хворих на суглобову форму ЮРА при тривалості ЮРА > 8 років та при системній формі ЮРА – > 2 років, а також достовірне підвищення жорсткості загальної сонної артерії у хворих на

ЮРА при тривалості хвороби > 2 років. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, збільшенням їх жорсткості та тривалістю хвороби, терапії метотрексатом, ГК при обох формах ЮРА. У дітей, хворих на ЮРА, показники потік-опосередкованої дилатації плечової артерії достовірно знижені порівняно зі здоровими дітьми, а також достовірно знижені при системній формі ЮРА. Однак, подібні дослідження не проводилися у пацієнтів, що досягли повноліття, коли можуть з'являтися додаткові фактори ризику такі як, паління, на приклад.

В цілому, невелика кількість пацієнтів і переважання хворих з олігоартикулярним варіантом ЮРА – найменш "запальним" варіантом, не дає можливість робити якісь висновки. Діти з системним варіантом ЮРА, ймовірно, мають вищий ризик розвитку атеросклерозу, ніж ті, що мають олігоартикулярний або поліартикулярний варіант ЮРА. Подальші дослідження повинні бути проведені з урахуванням конкретних варіантів захворювання. Однак, подібних досліджень у більш зрілому віці на етапі переходу до дорослої системи охорони здоров'я у доступній літературі не виявлено. Тому дослідження цієї вікової групи є цікавим для подальшої профілактики та раннього виявлення атеросклерозу.

В доступній літературі є декілька досліджень, що досліджували рівні ліпідів у пацієнтів з ЮРА та включали дітей з різними варіантами захворювання, різною активністю захворювання та різною кумулятивною дозою ГК. Ця гетерогенність, ймовірно, пояснює суперечливі дані щодо активного запального ліпідного профілю зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ і загального ХС в деяких, але не у всіх, дослідженнях з ЮРА [336, 137, 138, 306, 307]. В цілому, важко визначити вплив активності захворювання на ліпідний профіль в кожного окремого варіанту ЮРА. Крім того, ІБТможе несприятливо впливати на ліпідний профіль, як показано у хворих з системним варіантом ЮРА, які отримували Тоцилізумаб [328]. Подальші дослідження повинні бути

проведені задля уточнення зв'язку дисліпідемії з варіантами ЮРА з урахуванням лікування.

Більшість, хоча не всі, дослідження показали, підвищення рівня гомоцистеїну у пацієнтів з ЮРА [212, 282, 215]. Одне дослідження показало кореляцію рівня гомоцистеїну з ТКІМ [127]. В дослідженні Urban M. et al. [252] у 25 дітей з ЮРА на ранніх етапах захворюванням без клінічних ознак ожиріння, виявлено підвищену концентрацію загального ХС, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів, зниження концентрації ЛПВЩ, а також кореляцію між рівнем гомоцистеїну та концентрацією загальною ХС та гомоцистеїну і ХС ЛПНЩ.

Оскільки у багатьох пацієнтів продовжується активність захворювання і при досягненні повноліття, залишається необхідність розширення досліджень факторів ризику атеросклерозу і серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці. Це особливо важливо для пацієнтів з системними і поліартикулярними варіантами ЮРА, так як ці пацієнти мають високий ризик хронічного запалення та тривало використовують ГК.

Отже, підлітки та молоді дорослі з хронічними ревматологічними захворюваннями піддаються широкому спектру проатерогенного впливу [227], але поширеність і природна історія розвитку ураження судин визначені вкрай недостатньо. Не вивчено зв'язок з фенотипами перебігу і лікування, що важливо для розробки алгоритмів ведення пацієнтів. Виявлення ключових факторів ризику, розробки конкретних алгоритмів стратифікації та реалізації заходів щодо профілактики атеросклерозу є важливими. Прогностичну цінність сурогатних маркерів атеросклерозу, таких як ШППХ та ІА, необхідно спеціально дослідити в підлітків та молодих дорослих. Необхідні подальші дослідження, які дозволять оцінити ризик раннього розвитку атеросклерозу у дітей, підлітків та молодих дорослих з ЮРА.

1.5. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з ЮРА

Остеопороз (ОП) називають "тихою" епідемією, бо при безсимптомному перебігу його діагностують вже при наявності ускладнень, тобто переломів і

традиційно вважають, що він притаманний переважно людям старшого віку. Недостатньо вивченим є стан МЩКТ у молодих осіб з хронічними захворюваннями, при яких спостерігається наявність хронічного запалення та хворі тривало отримують терапію ГК [100, 105, 206, 292].

Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням кісткової маси, мікроструктурними пошкодженнями кісткової тканини, що призводять до збільшення крихкості кісток і підвищення ризику переломів [75]. За даними ВООЗ, ОП займає четверте місце після серцево-судинних захворювань, онкопатології і цукрового діабету. Відомо, що клінічна картина ОП найчастіше є малосимптомною. При підозрі на ОП та для своєчасної діагностики рекомендовано проводити денситометрію за наявності таких клінічних ознак: тривалий, майже постійний біль у спині, через який є потреба у відпочинку протягом дня, зменшення зросту більше ніж на 3 см, або у випадку дітей та підлітків – відставання в зрості від однолітків [184].

Однак, не існує даних щодо підозри розвитку ОП у молодих дорослих з хронічними запальними захворюваннями, які досягли піку кісткової маси [27, 30]. Дебютує ОП, на жаль, частіше ускладненнями, а саме низькоенергетичними переломами [75]. Хоча ГК-індукований ОП має високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань [106], невеликій кількості пацієнтів, які перебувають на постійному лікуванні ГК, проводять адекватну діагностику ОП та профілактичну терапію. Причиною цього може бути брак чіткого розуміння проблеми ОП в дитячому та в ранньому молодому віці, неповна оцінка ризиків ускладнень лікарем, висока складність основних принципів лікування та контролю за ним, недотримання режиму лікування пацієнтом [93]. З іншого боку, існує загальна думка [160, 195, 260], що пацієнти віком 18…29 років менш схильні до розвитку ОП, тому стан МЩКТ у цієї вікової категорії є недостатньо вивченим.

Відомо, що поки пацієнт не досягнув свого піку кісткової маси, визначення Т-показника для діагностики ОП не можна використовувати. Тому низька кісткова маса у дітей та підлітків визначається за Z-показником нижче 2,

і це визначення можна продовжити на думку деяких авторів до 20 років для пацієнтів з затримкою статевого дозрівання, що часто зустрічається при хронічних захворюваннями з дитинства [93, 102]. З огляду на те, що у молодих людей Т- та Z-показники практично ідентичні, офіційні рекомендації Міжнародного товариства з клінічної денситометрії 2007 року запропонували зберегти використання Z-показників для визначення "низької кісткової маси" у жінок молодого (пременопаузального) віку [283]. Однак, не зважаючи на ці рекомендації, ряд авторів припускають можливість використання Т-показників у молодих дорослих, які вже припинили рости та досягли піку кісткової маси [292], а Т-показник нижче –2,5 на рівні ПВХ та ШСК можна використовувати як маркер ОП у пацієнтів з хронічними захворюваннями, хоча узгодженості в цьому питанні з рекомендаціями ВООЗ щодо діагностики ОП у молодих дорослих немає. Важливо зазначити, що зв'язок між МЩКТ та ризиком переломів не є добре вивченим у молодих дорослих, а інструменти для прогнозування переломів, такі як FRAX, не є дійсними для молодого населення.

За Т-показником < –2.5 теоретично лише 0,5% молодих жінок у віці 30…40 років відповідають критеріям ОП, а 15% – остеопенії (Т-показник від –2,5 до –1) в будь-якій популяції [75]. Однак, вивчення МЩКТ у молодих осіб з наявністю ЮРА, як фактору ризику розвитку ОП, є недостатнім, що пов'язано в першу чергу з невеликою кількістю пацієнтів, що включено у дослідження [106, 260, 285, 290, 389, 327]. Крім того, у переважній більшості досліджень, для аналізу стану МЩКТ використовують лише Z-показник, без використання оцінки Т-показника.

Дослідження стану МЩКТ у молодих чоловіків з хронічними захворюваннями є обмеженими, оскільки у молодому віці у чоловіків рідше розвивається порушення МЩКТ, порівняно з жінками. Так в дослідженні Vasdev V. та ін [100] встановлено більше порушення МЩКТ на рівні ПВХ, ніж на рівні ШСК у молодих чоловіків з анкілозивним спондилітом, однак, як в дослідженні були включені дещо старші пацієнти середнім віком 32,9±8,3 роки, в яких захворювання почалося після досягнення піку кісткової маси. В 2003

році Lien G., et al опублікували довготривалого дослідження МЩКТ у підлітків 13…19 років, в яке включено 25 хлопців та 80 дівчат. Згідно цього дослідження 34% пацієнтів мали низьку МЩКТ, однак, в дослідження були включені лише підлітки, які ще не досягли піку кісткової маси, тому інтерпретувати ці дані слід з обережністю [260]. В дослідженні [84] включено 92 пацієнти з ЮРА дещо молодшого віку 5…16 років. В іншій роботі досліджували стан МЩКТ у 65 дорослих пацієнтів з ЮРА віком 32,2±5,7 років, в якому порівнювали з контрольною групою здорових осіб відповідного віку та статі, однак, не проводили дослідження гендерних особливостей МЩКТ та в роботі проведено лише зрізне обстеження пацієнтів без динамічного спостереження [74]. Ще одне спостереження за не великою кількістю пацієнтів (n = 32) з ЮРА віком 19…53 роки показало, що 41% (n = 13) мали остеопенію за Т-показником [290]. Автори стверджують, що більшість пацієнтів з ЮРА мають нормальну МЩКТ, однак, остеопенія, пов'язана з ЮРА в дитячому віці, може персистувати й у дорослому віці, особливо в пацієнтів з системним та поліартикулярним варіантами ЮРА, пролікованими ГК.

В дослідженні ризиків розвитку переломів у пацієнтів з ЮРА встановлено [124], що коефіцієнт захворюваності для першого перелому у пацієнтів з артритом у порівнянні з контролем на початку спостереження становив 1,49 (95% ДІ 0,91…2,31) у віці до 10 років, 3,13 (95% ДІ 2,21…4,33) у віці 10…15 років, 1,75 (95% ДІ 1,18…2,51) у віці 15…20 років, 1,40 (95% ДІ 0,91…2,08) у віці 20…45 років і 3,97 (95% ДІ 2,23…6,59) у віці старше 45 років. Тому автори дійшли висновку, що початок артриту в дитинстві пов'язаний з клінічно значущим підвищеним ризиком переломів у дітей, підлітків та, можливо, і дорослих. Необхідні подальші дослідження для визначення структурних аномалій кісток при ЮРА та розробки стратегій профілактики та лікування. Однак, в роботі вивчали лише факт наявності переломів та не проводили дослідження МЩКТ за даними денситометрії, хоча обстежено велику кількість пацієнтів, що дає можливість стверджувати про достовірність результатів. На думку авторів [93], для боротьби з остеопенічним синдромом та

з відставанням у зрості усім хворим з ЮРА треба проводити ретельний моніторинг активності захворювання та при неефективності або недоцільності базисної терапії її корекцію та особливо контроль прийому ГК, щоб максимально зменшити дози та тривалості прийому. Однак, чітких рекомендацій щодо термінів і обсягу обстеження немає.

Випадки остеопенії або ОП описані при всіх формах ЮРА, особливо при системному та поліартикулярному варіантах захворювання, однак, механізми їх розвитку є до кінця не вивченими [17, 106, 285]. На думку одних авторів, зниження кісткової маси пов'язано з високою активністю захворювання і з кількістю залучених суглобів при ЮРА хоча не виключено, що основний механізм розвитку пов'язаний з зменшенням остеогенезу [260, 365, 338]. Зниження МЩКТ спостерігається у різних ділянках скелета у дітей, підлітків з ЮРА, хоча стан МЩКТ у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА є вивчений недостатньо.

Існують поодинокі повідомлення, що навіть повна ремісія захворювання у молодих людей, які досягли дорослого віку, не в змозі повністю нормалізувати МЩКТ у всіх ділянках скелета. За даними M. Haugen et al., у дорослих молодих людей з ЮРА в анамнезі, в шийці стегна і в інших ділянках скелета спостерігалася стабільно низька МЩКТ [206]. Тоді як в іншому дослідженні, тільки 41% молодих людей, які досягли дорослого віку з ЮРА в анамнезі мали остеопенію чи ОП [290]. Терапія ГК може вповільнити розвиток оптимального піка кісткової маси у молодих пацієнтів. Деякі автори, повідомляють, що чим нижчий пік наростання кісткової маси, тим вищий ризик ОП і ризик переломів у зрілому віці [83, 367, 124].

На формування кісткової тканини впливають різні цитокіни, в тому числі ФНП-α [178]. Зміни кісткової тканини у пацієнтів з ЮРА можуть бути пов'язаними як з локальною (навколосуглобовою остеопенією), так і з системною втратою кісткової маси (системним ОП). Патофізіологія цього процесу є багатофакторною та до кінця не вивченою і охоплює, зокрема, дію прозапальних цитокінів і побічні ефекти ГК, що призначаються в комплексній

терапії ЮРА. Медикаментозна терапія ГК може підвищити ризик розвитку ОП й остеопенії. Однак, доза ГК, яка може призвести до руйнування хребта, тривалість терапії та рівень концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові є до кінця не вивченими [26, 124, 390]. Так, є дані, що підвищений ризик перелому спостерігається у пацієнтів з ерозивним артритом, затримкою росту та високою кумулятивною дозою ГК. В іншому виявлена негативна кореляція між кістковою масою та кумулятивною дозою ГК у дітей [92, 111, 93], однак, не досліджувались вплив тривалості ГК-терапії та наявності ГК в комплексній терапії ЮРА у дорослому віці, хоча є повідомлення про вплив ГК на розвиток асептичного некрозу у дітей та дорослих з хронічними запальними захворюваннями [288]. Відомо, що на втрату кісткової маси також впливають зниження фізичної активності, м'язові атрофії, зумовлені високою активністю захворювання і обмеження рухів. Ці факти можуть призводити до системної або локальної затримки росту в дитячому віці. При відсутності профілактичних заходів у хворих з ЮРА остеопенічний синдром та переломи кісток можуть розвиватися навіть у ранньому дитячому віці [124]. Міопатія, що розвивається на фоні аутоімунного запаленням є однією з причин низького рівня м'язової маси у пацієнтів з ЮРА [278, 250, 277]. Переважно всі дослідження МЩКТ пацієнтів з ЮРА обмежуються дитячим та підлітковим віком, а досліджень на етапі перехідної медицини до дорослої служби охорони здоров'я є спорадичними.

Кісткова тканина це динамічна система, в якій постійно здійснюються процеси ремоделювання такі як старіння, руйнування і утворення нової кістки. Відомо, що до завершення періоду статевого дозрівання рівень кісткової маси у багатьох ділянках скелета досягає 86%, а в окремих ділянках – 100% кісткової маси дорослої людини. Кістки скелета в період росту характеризуються збільшенням лінійних розмірів кісток [260]. У дітей на фоні інтенсивного росту може розвиватися дисбаланс між темпами росту кісток скелета та рівнем забезпечення кальцієм, що призводить до розвитку остеопенічного синдрому і в ряді випадків навіть до ОП. При дефіциті споживання кальцію, остеопенія і ОП

не зникають при завершенні ростових процесів [206, 290]. Є поодинокі дані, що на стан МЩКТ впливає як фізична активність [49], рівень споживання кальцію та вітаміну D, так і рівень статевих гормонів [105] та вік настання менархе [224]. Однак, стан МЩКТ у молодих людей з ЮРА після досягнення статевого дозрівання є не достатньо вивченим [289]. Згідно з Pereira та іншими, остеогенез у пацієнтів з ЮРА пригнічений у період з раннього до середнього статевого дозрівання, тоді як у старших пацієнтів з ЮРА основним фактором втрати кісткової маси є підвищення кісткової резорбції [4545], особливо в умовах призначення ГК.

Крім того, є поодинокі дані, що біологічні препарати, які використовують для лікування дітей з ЮРА, такі як інфлексимаб і етанерцепт, значно зменшують активність захворювання [104]. Позитивний вплив лікування антитілами до ФНП-α також доведено і на скелет в цілому [270]. Simonini G., et al вперше продемонстрували збільшення маси кісткової тканини після 1 року лікування етанерцептом дітей з ЮРА, однак, ця робота базується на дослідженні лише 20 пацієнтів з ЮРА, а зниження втрати кісткової маси пов'язано з терапевтичною відповіддю у вигляді зниження активності захворювання [104]. Доведено, що етанерцепт також покращує лінійний ріст у дітей з ЮРА [104]. Однак, досліджень впливу ІБТ на МЩКТ в перехідний період до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я, з закритими зонами росту, є недостатньо.

Існують дані, що ступінь ураження кісткової тканини при ревматичних запальних процесах залежить від віку та зрілості кісткової тканини. В своїй роботі Lien G. et al. [260] показали, що 41% підлітків з раннім початком ЮРА (середній вік дебюту 2,8 років) мають низьку МЩКТ через більше як 11 років після початку захворювання. Розвиток низької МЩКТ в цілому тілі пов'язаний з тривалістю активного захворювання, важкістю, захворювання, показниками кісткової резорбції, масою та ростом, але дослідження обмежувалося лише підлітковим віком і не проводили дослідження МЩКТ у пацієнтів старших 18 років.

Отже, пацієнти, які страждали ЮРА в дитячому та підлітковому віці, могли втратити кісткову масу, тому належать до групи підвищеного ризику переломів на фоні ОП. Оскільки стан МЩКТ у молодих дорослих осіб з ЮРА є недостатньо вивченим, особливу увагу слід приділяти молодим жінкам з ЮРА, які є в більшій групі ризику розвитку ОП. Подальше вивчення стану МЩКТ та причин розвитку ОП у молодих осіб з ЮРА в анамнезі та ефективних методів його корекції є актуальним.

1.6. Лікування пацієнтів з ЮРА

Лікування ЮРА залежить від його ILAR-варіанту варіанту та активності захворювання та включає НПЗП, ГК, ХМПРП та ІБТ та лікувальну фізкультуру [42, 189, 353]. Особливостями лікування в дитинстві є те, що не всі ХМПРП, які використовуються в дорослому віці, є дозволені. Також в дорослому віці апробовано та рекомендовано для використання більше препаратів ІБТ, що дає можливість розширити терапевтичний діапазон з переходом до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я. В 2011 році опубліковані рекомендації Американської колегії ревматологів щодо ініціювання та моніторингу безпеки терапевтичних агентів при лікуванні ЮРА на основі систематичного огляду літератури та оцінки групою експертів [42]. Однак, як зазначено, ці рекомендації розроблені в якості керівництва для медичних працівників, які ведуть спостереження за дітьми з ЮРА та не призначені, для індивідуалізованого догляду. Тому, залишаються відкритими питання персоніфікованої терапії у молодих дорослих з ЮРА.

З іншого боку, залишаються дискусійними питання впливу ХМПРП та їх комбінацій і ІБТ на стан МЩКТ у дорослих пацієнтів з ЮРА, віддалені суглобові і позасуглобові наслідки ЮРА та якість їх життя. Так, у дослідженні впливу терапії на якість життя 180 дітей з ЮРА (середній вік 11,2 роки) встановлено, що майже дві третини (63,3%) батьків зазначили, що серйозні довготривалі побічні ефекти ліків є основною проблемою в лікування їх дитини, а на якість життя пацієнта впливає не лише отримана терапія, а й

клінічні прояви захворювання [47]. Однак, в дослідженні не вивчали віддалені наслідки у дорослих з ЮРА.

Вплив ГК на організм пацієнтів є достатньо вивченим, однак, залишаються питання щодо безпеки дози та тривалості терапії. Одним з побічних ефектів ГК є затримка в рості дітей, які тривало приймають препарати [80]. Показано в одному дослідженні, що тривалість безперервної терапії ГК менше 1 року не впливає на ріст пацієнта в дорослому віці, однак, наявність безперервної терапії ГК більше 1 року може призвести до незворотних змін, однак, ці твердження слід трактувати з обережністю, оскільки висновки зроблені базуючись на дослідженні 30 дорослих пацієнтів з ЮРА [62].

Вивчення питання впливу різних методів терапії на МЩКТ в пацієнтів з ЮРА також не вивчений до кінця. Так в літературі є дані про негативний вплив різних доз ГК [96, 288], нейтральний вплив метотрексату [97, 355] та позитивний вплив деяких препаратів ІБТ [104] і гормону росту [98, 176, 203, 175] на стан МЩКТ пацієнтів з ЮРА. Однак, всі ці дослідження були проведені на невеликій вибірці: так вплив метотрексату на МЩКТ оцінювався у 33 пацієнтів з ЮРА [97], етанерцепту - у 20 пацієнтів [104], гормону росту – у 14 [98] та 25 [175] пацієнтів, тому подальші дослідження є необхідними.

Отже, існує проблема ведення хворих з ЮРА у дорослому віці. Наразі відсутня розроблена стратегія перехідної медицини від дитячої до дорослої служби охорони здоров'я, не існує уніфікованих методів оцінки активності ЮРА в дорослому віці, не визначені прогностичні маркери негативних віддалених наслідків при різних варіантах ЮРА, не вивченими є рівень алекситимії та тривожності у пацієнтів з ЮРА на етапі перехідної медицини, субклінічні ураження судин та МЩКТ у молодих пацієнтів з ЮРА [38].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених осіб

Проведено обстеження 289 осіб віком від 16 до 57 років середнім віком 26,1±7,7 років, жінок 148 (51,2%), чоловіків – 141 (48,8%). У 168 з них був ЮРА в анамнезі без тяжкої супутньої патології.

Групу контролю складали практично здорові молоді особи відповідного віку та статі (табл. 2.1), з них 30 студентів-добровольців 4-6 курсів НМУ імені О. О. Богомольця, яким проводили обстеження ЯЖ та опитування за психологічними шкалами, 59 практично здорових молодих осіб, що проходили добровільне обстеження на базі ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу та 37 осіб, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічних чи ревматологічних відділеннях ОКЛ з діагнозом НЦД.

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика груп обстежених осіб

Параметри		**Пацієнти з ЮРА, n = 168**	**Практично здорові**		
			обстежено серцево-судинну систему, n = 37	**обстежено стан МЩКТ, n = 59**	**обстежено ЯЖ та психо-логічні шкали, n = 30**
Вік, роки	**діапазон**	16…57,0	17,0…41,0	20,0…39,0	18,0…23,0
	M±m	22,9±6,9	24,8±7,2	24,6±5,0	21,1±4,8
Розподіл по роках	**17…29 рр.**	138 (82,1%)	28 (76,7%)	47 (79,1%)	25 (83,3%)
	30…39 рр.	18 (10,7%)	5 (13,7%)	12 (20,9%)	5 (16,7%)
Стать	**чоловіки**	77 (45,8%)	21 (56,8%)	24 (40,7%)	11 (36,7%)
	жінки	91 (54,2%)	16 (43,2%)	35 (59,3%)	19 (63,3%)

ПРИМІТКИ: Всі $p > 0,05$

При включенні в дослідження діагноз ЮРА ставили відповідно до критеріїв Міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Durban 1997, Edmonton 2001 (ILAR) [225] або ж діагноз ЮРА був ретроспективно переглянутий згідно ILAR критеріїв у пацієнтів, віком старше 18 років.

Діагноз РА ставили згідно критеріїв ACR/EULAR2010 [1], анкілозивного спондиліту (АС) – згідно модифікованих Нью-Йоркських критеріїв, 1984 [388], псоріатичного артриту – згідно CASPAR критеріїв [128].

Критеріями **включення** пацієнтів з ЮРА були:

- вік від 16 до 60 років;
- тривалість захворювання більше, як 3 роки;
- наявність документального підтвердження в дитячому віці діагнозу ЮРА (амбулаторна карточка, виписки зі стаціонару).

Критеріями **не включення** пацієнтів з ЮРА були:

- вік понад 60 років;
- тривалість захворювання менше 3 років;
- енцефалопатія пов'язана з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом;
- ШКФ < 90 мл/хв;
- інші важкі супутні захворювання.

Розподіл пацієнтів з ЮРА за клінічними критеріями, ILAR-варіантами та лабораторними маркерами в дорослому віці представлено на рис. 2.1. Як видно з його даних, серед пацієнтів з ЮРА переважали хворі з олігоартритом персистивним (n = 44, або 26,2%), РФ(–) поліартритом (n = 42, або 25%), ентезит-асоційованим артритом (n = 28, або 16,7%), системним артритом (n = 22, або 13,1%), олігоартритом поширеним (n = 20, або 11,9%), РФ(+) поліартритом (n = 11 або 6,5%), псоріатичним артритом (n = 1, або 0,6%).

В групу хворих увійшли пацієнти з різних регіонів України, яким в дитинстві встановлено діагноз ЮРА в період між 1984 та 2014 роками. Всі

пацієнти з ЮРА обстежені дорослим ревматологом амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської клінічної лікарні міста Києва у період між квітнем 2014 року та груднем 2017 року, що були скеровані на обстеження міськими ревматологами або згідно з Договором про співпрацю для проведення науково-дослідної роботи від 04.03.2014 року між Національною медичною академією післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедри педіатрії №2, що знаходиться на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, та Договором про співпрацю для проведення наукової роботи від 20.12.2017 року між Львівською обласною клінічною лікарнею та Національним медичним університетом імені О.О.Богомольця. Усім пацієнтам проводили ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту захворювання, тривалості ЮРА, часу відтермінування діагнозу, віку менархе, локалізації суглобового синдрому, наявності ентезитів, сакроіліїту, болю в спині, увеїту, інших клінічних проявів та лабораторної активності як в дебюті захворювання, так і на фоні лікування дитячим ревматологом, з врахуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ) у дитинстві на початку захворювання, активності захворювання за JADAS, наявності ревматоїдного фактору (РФ), HLA-B27, АНА, отриманого лікування в дитинстві ГК та ХМПРП, біологічною терапією (ІБТ). Аналіз отриманих даних наданий в розділі 3.

Олігоартрит персистивний діагностували за наявності [225] артриту від одного до чотирьох суглобів впродовж перших 6 місяців хвороби та артриту не більше 4-х суглобів впродовж усієї хвороби. Олігоартрит поширений діагностували при наявності артриту 1-4 суглобів впродовж перших 6 місяців хвороби та артриту 4 і більше суглобів після 6 місяців хвороби. Критеріями виключення олігоартикулярного варіанту були наявність псоріазу або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості; артрит у HLA-B27 позитивних хлопців після 6 років; анкілозивний спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроіліїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання; позитивний РФ (IgM) щонайменше двічі впродовж 3 місяців; наявність проявів системного

ЮРА. Для олігоартикулярного варіанту характерним є вік дебюту 2…6 років, частіше хворіють дівчатка, частота виявлення АНА становить 75%, у 40% пацієнтів розвивається ураження очей у вигляді іридоцикліту в дитячому віці [225].

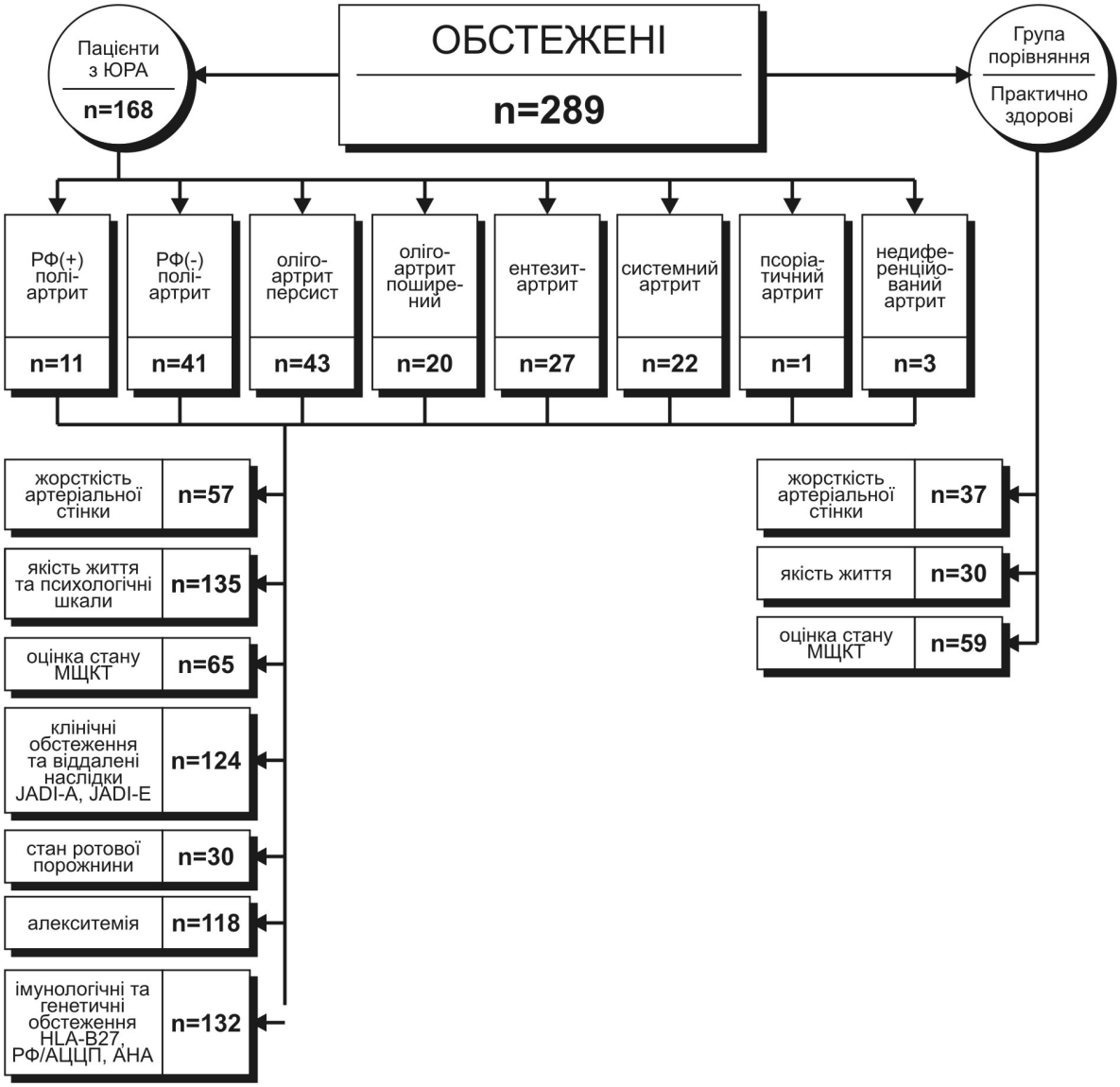


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за ILAR-варіантами та проведені обстеження

Олігоартрит персистивний діагностували за наявності [225] артриту від одного до чотирьох суглобів впродовж перших 6 місяців хвороби та артриту не більше 4-х суглобів впродовж усієї хвороби. Олігоартрит поширений діагностували при наявності артриту 1-4 суглобів впродовж перших 6 місяців хвороби та артриту 4 і більше суглобів після 6 місяців хвороби. Критеріями

виключення олігоартикулярного варіанту були наявність псоріазу або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості; артрит у HLA-B27 позитивних хлопців після 6 років; анкілозивний спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроіліїт зі запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, гострий передній увеїт, або анамнестичні вказівки на ці захворювання; позитивний РФ (IgM) щонайменше двічі впродовж 3 місяців; наявність проявів системного ЮРА. Для олігоартикулярного варіанту характерним є вік дебюту 2…6 років, частіше хворіють дівчатка, частота виявлення АНА становить 75%, у 40% пацієнтів розвивається ураження очей у вигляді іридоцикліту в дитячому віці [225].

Ентезит-асоційований артрит діагностували за умови дебюту захворювання у віці, старше 6 років, частіше хворіють хлопчики, а клінічна картина супроводжується наступними ознаками: симетричні артрити великих суглобів, бурсити, гострі іридоцикліти та ентезопатії. За ILAR критеріями включення цього варіанту артриту є артрит і ентезити, або артрит, або ентезит із такими щонайменше двома ознаками [225]:

1) чутливість сакроіліальних з'єднань та (або) запальний біль у спині
2) наявність HLA-B27
3) початок артриту у хлопчиків після 6 років
4) гострий (симптоматичний) передній увеїт
5) анамнестичні дані про анкілозивний спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроіліїт із запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, або гострий передній увеїт у осіб першого ступеня спорідненості.

Критеріями виключення ентезит-асоційованого артриту є:

- Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості
- Позитивний РФ (IgM) щонайменше двічі впродовж 3 місяців
- Наявність проявів системного ЮРА.

Серед пацієнтів з АС виявлено HLA-B27 антиген у 11 обстежених (55%), та в 1 (4,5%) пацієнта виявлено HLA-B27 антиген та позитивний РФ. У двох

пацієнтів з РА виявлено позитивний РФ (28,6%) та в 6 (85,7%) пацієнтів – виявлено антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (А-ЦЦП). У пацієнта з псоріатичним артритом HLA-B27 антиген не був виявлений.

Оцінювали активність захворювання пацієнтів контрольної групи за шкалами, що використовуються для відповідної нозології. Так, для ревматоїдного артриту використовували шкалу DAS-28 [343], для псоріатичного артриту – PASI [244], а для анкілозивного спондиліту – BASDAI [399].

Перший ступінь активності захворювання спостерігався у 5 (16,7%) пацієнтів, другий ступінь активності захворювання спостерігався у 25 (83,3%) пацієнтів.

Отже, пацієнти з ЮРА та особи контрольної груп були співставні за віком та статтю ($p > 0,05$), що відображено в табл. 2.1.

На момент першого огляду в дорослому віці оцінювали клінічний стан з визначенням зросту, маси, ІМТ, відтермінування постановки діагнозу від початку клінічних проявів, тривалості захворювання, кількість припухлих суглобів, обмеження рухливості у суглобах, наявності ентезитів, сакроілііту, болю в спині, увеїту, активності захворювання за шкалою JADAS та DAS-28, оцінку загального стану пацієнтом та лікарем за ВАШ, якість життя за SF-36 та рівень порушення функціональної активності за HAQ, кількісну оцінку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА за індексами JADI-A та JADI-E [153]. Оцінювали дані терапії: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ГК, ХМПРП: метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорохін, азатіоприн та ІБТ: етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, абатацепт, ритуксимаб і тоцилізумаб.

2.2. Методи обстеження

Відповідно до завдань роботи, методи дослідження включали клінічні, в т.ч. оцінку якості життя і психічного стану, оцінку сурогатних маркерів ушкодження судин – швидкість поширення пульсової хвилі та індекс

аугментації, оцінку стану мінеральної щільності кісткової тканини – денситометрію, лабораторні та математичні методи.

2.2.1. Клінічні методи дослідження

На момент першого огляду пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, вивчалась медична документація, оцінювали активність захворювання за DAS28 та JADAS, проводили анкетування пацієнта та лабораторні дослідження [14].

Для оцінки активності ЮРА використовували дві шкали – JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), яка використовується в педіатричній ревматології [108] та шкалу DAS-28, яка використовується для оцінки активності ревматоїдного артриту в дорослому віці [343]. Низьку, помірну та високу активність захворювання та наявність ремісії визначали за критеріями Американської асоціації ревматологів за підтипами ЮІА [384].

Шкала JADAS дозволяє визначати активність при ЮРА за допомогою оцінки суми таких показників:

- загальна оцінка лікарем (ВАШ від 1 до 10 см);
- загальна оцінка батьками/пацієнтом (ВАШ від 1 до 10 см);
- оцінка стану 71, 27 або 10 певних суглобів, підрахунок стану 71, 27 або 10 певних суглобів і підрахунок кількості суглобів з активним артритом (JADAS-71, JADAS-27 і JADAS-10 відповідно);
- нормалізована швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), визначена за методом Вестергрена.

Оцінюється активність у дитячому віці за шкалою JADAS-10 так: для олігоартриту та поліартриту неактивна хвороба вважається при JADAS10<1, низька активність для олігоартриту вважається при JADAS10 < 2, а при поліартриті середня активність для олігоартриту вважається при JADAS-10 2,1…4,2, а для поліартриту 3,9…10,5; висока активність вважається при олігоартриті > 4,2 та при поліартриті > 10,5 [384, 386].

У дорослій ревматології для оцінки активності РА використовують – DAS-28 (Disease Activity Score) [343]. Для обчислення DAS користуються програмованим калькулятором або онлайн-калькулятором (наприклад, з ресурсу https://www.das-score.nl) із застосуванням такої формули (2.1):

$$DAS-28 = 0{,}56 \cdot \sqrt{КБС-28} + 0{,}28 \cdot КПС28 + 0{,}70 \cdot \ln(ШОЕ) + 0{,}014 \cdot ЗСЗ, \qquad (2.1)$$

де КПС – кількість припухлих суглобів; КБС – кількість болючих суглобів; ШОЕ – мм/год; ЗСЗ – загальний стан здоров'я або загальна оцінка активності захворювання на думку пацієнта (10-сантиметровою візуальна аналогова шкала).

Результати обчислення має значення для прийняття клінічного рішення, щодо подальшої терапії, в тому числі – для вирішення доцільності призначення біологічних препаратів [343]. Однак, в число показників DAS-28 не входять деякі суглоби, які часто залучаються при ЮРА, а саме шийний відділ хребта, гомілковостопні та кульшові суглоби.

У пацієнтів з недиференційованим артритом захворювання вважалося не активним при відсутності активних артритів, підвищеної температури тіла, висипки, серозитів, увеїтів, при нормальних показниках ШОЕ та С-РБ.

Кількісну оцінку суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА проводили за спеціальними індексами JADI (від англ. Juvenile Arthritis Damage Index) [153] (див. Додаток В1-2) [5]. Оцінка суглобових пошкоджень (JADI-A від англ. Articular) проводилася у пацієнтів з ЮРА за сумою балів, що підраховуються за наявності значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів у певних суглобах. Окремо оцінювали у балах позасуглобові пошкодження ЮРА (JADI-E від англ. Extra Articular) у дорослому віці з урахуванням уражень очей (катаракта та (або) інші ускладнення увеїту з втратою зору, наявність операції на очах, сліпота), м'язово-скелетної системи ОП з переломами чи компресія хребців, аваскулярний некроз кісток, значне порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу чи зміни довжини кінцівки, значна зміна довжини кінцівки чи порушення росту сегменту кістки), шкірних покровів

(стриї, підшкірна атрофія внаслідок введення внутрішньосуглобово кортикостероїдів), ендокринної системи (порушення росту, відставання в пубертантному розвитку, цукровий діабет) та розвитку амілоїдозу. Оцінку індексу суглобових та позасуглобових пошкоджень при ЮРА наведено в додатку В.

При підрахунку суми балів суглобових (JADI-A) та позасуглобових пошкоджень (JADI-E), можна проводити оцінку негативного впливу ЮРА на організм пацієнта та мати інструмент для контролю віддалених пошкоджень ЮРА.

Оцінку загального стану проводили за візуальною аналоговою 10-сантиметровою шкалою (ВАШ) в дитинстві та в дорослому віці за оцінкою лікаря та пацієнта.

2.2.2. Оцінка якості життя та психологічного стану

Оцінку якості життя та психоемоційного стану проводили за допомогою анкетувань з використанням опитувальника якості життя SF-36, опитувальника порушення функціональної активності Health Assessment Questionnaire (HAQ), опитувальників тривоги Бека, самооцінки тривоги, HAM-A, самооцінки депресії, шкали депресії PHQ-9; наявність алекситимії оцінювали за Торонтською шкалою алекситимії (TAS-20) [20, 8].

З розданих анкет 160 пацієнтам, проанкетовано було 132 (82,5%) пацієнтів за опитувальником якості життя SF-36, 106 (66,2%) пацієнтів з оцінки психологічного стану та 118 пацієнтів (70,2%) – на наявність алекситимії оцінювали за Торонтською шкалою алекситимії (TAS-20).

Опитувальник Short-Form-36 (SF-36) – це багатоцільовий короткий медичний опитувальник з 36 питаннями [110]. Ми використовували ліцензований доступ (Ліцензія QM037587) для некомерційних академічних досліджень від управління наукових грантів та досліджень (OGSR), що надається компанією OptumInsight Life Sciences, Inc. Ця версія включає в себе

нові загальні норми 2009 року для населення в США разом з загальними нормами для населення європейських країн 1998 року.

Функціональний стан пацієнта вимірювали за шкалою HAQ, причому мінімальні порушення вважали при HAQ рахунку від 0 до 0,5, помірні порушення 0,5…1,5 та значні порушення – при > 1,5 [107].

Наявність психоемоційних відхилень, зокрема розвитку депресії та тривожності оцінювали за відповідними опитувальниками і шкалами.

За **шкалою оцінки здоров'я пацієнта** – Patient Health Questionnaire (PHQ-9), загальний рахунок балів 0…4 бали свідчив про мінімальну депресію, 5…9 балів – про легку депресію, 10…14 балів – про помірну депресію [242];

За **шкалою депресії Бека**, сума балів 0...13 вважалась нормою, 14…19 – вказувала на легку депресію, 20…28 – на помірну депресію, 29…63 – на важку депресію [64];

За шкалою самооцінки депресії та тривожності (Чабан О. С., Хаустова О. О.) підраховують загальну кількість ствердних відповідей із числа запропонованих у анкетах [32].

Анкета визначення соціальних факторів, які ймовірно впливають на здоров'я (Чабан О. С.) включала підрахунок наявності таких факторів як матеріальні труднощі, погіршення відносин (чоловік/дружина, діти, батьки, друзі), погіршення взаєморозуміння, погіршення сексуального життя, створення "нервової" обстановки в дома, жалість, співчуття, розуміння (чоловік / дружина, діти, батьки, друзі), вкорочення спільно-проведеного часу, збільшення навантаження по господарству, квартирі (чоловік / дружина, діти, батьки, друзі), погіршення якості проведення часу дозвілля, зменшення спілкування поза домом (церква, вихід в місто, до друзів, в кіно, театр), обмеження часу перегляду телепрограм, створення загрози майбутньому, погіршення умов проживання, якості харчування, погіршення здоров'я членів родини, погіршення відносин на роботі з начальством, з товаришами, погіршення відносин з сусідами, зменшення кількості друзів, негативний вплив навколишнього середовища, засобів масової інформації, політичних подій,

події в іншій державі, зміна відносин між людьми в цілому, негативний вплив відносини в організаціях, комунальних закладах, поїздки на заробітки (поїздки за кордон), вживання алкоголю близькими і рідними, загроза безробіття для близьких і рідних [32].

За **шкалою тривожності Бека**, значення до 21 балу включно свідчило про незначний рівень тривоги; значення від 22 до 35 балів – про середню вираженість тривоги; значення вище 36 балів (при максимумі – 63 балів) – про дуже високу тривогу [356].

За **шкалою Гамільтона**, де загальний рахунок 0…6 бали свідчив про відсутність тривоги, 7…13 балів – про можливі тривожні розлади, 14…20 балів – про тривогу, 21…28 балів – про симптоматичну тривогу [205].

Оцінку рівня алекситимії проводили за допомогою **опитувальника Торонтської шкали алекситимії** (TAS-20) за підрахунком кількості балів, а саме 62 і менше балів – трактувався як норма, 63…73 бали – вважався "групою ризику", 74 і більше балів – алекситимією [364].

2.2.3. Обстеження стану кісткової тканини

Обстеження стану кісткової тканини проводили у 80 пацієнтів з ЮРА, з яких відібрано 65 згідно вікових груп та у 84 практично здорових осіб відповідного віку та статі на базі ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу методом двохенергетичної рентгенівської денситометрії (Prodigy, GE Lunar, Мадісон, США), згідно з підписаним Договором про співробітництво для проведення науково-дослідної роботи від 01.02.2015 року [29]. За допомогою даного методу можливо кількісно оцінити МЩКТ у різних ділянках скелета, які оточені великими й нерівномірними масами м'яких тканин. МЩКТ оцінювали як кількість мінералізованої кісткової тканини в сканованій площі – г/см^2. Визначали МЩКТ на рівні всього скелету (ВС), L1-L4 поперекового відділу хребта (ПВХ), шийки стегнової кістки (ШСК) та ультрадистального відділу кісток передпліччя (УВКП), а також Т-показник

(порівняння з піковими значеннями МЩКТ у здорових осіб віком 20 років) і Z-показник в зазначених ділянках скелета (порівняння щодо середніх значень, нормативних для даного віку та статі). Для характеристики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини користувалися рекомендаціями ВООЗ, згідно яким Т-показник від -1 до -2,5 (SD) розглядається як остеопенія, зниження Т <-2,5 SD як остеопороз; за Z-показником остеопороз діагностується при зниженні < -2 SD [75].

2.2.4. Обстеження серцево-судинної системи

За клінічними та рутинними лабораторними показниками визначали фактори серцево-судинного ризику з розрахунком ІМТ і цигарко-років і проводили загальну оцінку серцево-судинного ризику з корекцією згідно EULAR-рекомендацій оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з запальними захворюваннями суглобів [43, 181].

Неінвазивне вимірювання показників судинної жорсткості та центрального артеріального тиску (АТ) проводили **методом апланаційної тонометрії** [187, 370, 281] на a.radialis і a.femoralis 57 пацієнтам з ЮРА та 37 практично здоровим особам за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Australia), програмне забезпечення якого дозволяє трансформувати пульсову хвилю, зареєстровану на рівні променевої артерії, в центральну. Визначення показників центрального артеріального тиску (АТ) виконувалося з дотриманням стандартних умов: при кімнатній температурі, в освітленій кімнаті, після 15 хвилин відпочинку сидячи, без впливу нікотину та кофеїну за 2…3 години до дослідження [36]. Периферичний АТ на брахіальній артерії (систолічний, діастолічний і пульсовий АТ – б-САТ, б-ДАТ, б-ПАТ) вимірювали манжетовим сфігмометром тричі з розрахунком середньої величини.

Розраховували показники центрального артеріального тиску (ЦСАТ, ЦДАТ і ЦПАТ) та характеристики пульсової хвилі – тиск аугментації (АР), індекс аугментації (AI та AIx)75, тиск ампліфікації [275, 300, 326, 319].

Програмне забезпечення приладу SphygmoCor дозволяє розрахувати тиск аугментації (АР) – показник пов'язаний з хвилями відображення тиску з периферичної артеріальної системи, як пряме збільшення центрального САТ від відбитої хвилі [120].

Індекс аугментації (ІА) – складна міра відображення хвиль і включає в себе компонент артеріальної жорсткості, але сам по собі не є прямою мірою

жорсткості [226, 263]. ІА розраховується як тиск аугментації, виражений у відсотках від ЦПАТ [186]:

$$IA(\%) = \frac{AP}{ЦПАТ} \cdot 100\% \text{ або } IA(\%) = \frac{P2 - P1}{ЦПАТ} \cdot 100\%.$$

Враховуючи, що ІА залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС), ІА нормалізувався для частоти пульсу 75 уд./хв (ІА75).

Також досліджували ще один індекс жорсткості судинної стінки – тиск ампліфікації [63]. Його визначають як відношення периферичного ПАТ до центрального ПАТ у відсотках і різницю між проксимальним та центральним пульсових тисків ми записували так [298, 370]:

$$\Delta_{ПАТ} = ПАТбр - ЦПАТ .$$

За допомогою апланаційної тонометрії визначали також швидкість поширення пульсової хвилі в аорті (ШППХ) на ділянці сонна артерія – радіальна (ШППХ рад) та сонна артерія – феморальна артерія (ШППХ фем) шляхом послідовної реєстрації пульсової хвилі на сонній, радіальній та феморальній артеріях [373]. Розрахунок часу руху пульсової хвилі забезпечувався одночасною реєстрацією електрокардіограми. Відстань, яку пройшла пульсова хвиля, вимірювали сантиметровою стрічкою (на поверхні тіла, між точками реєстрації пульсових хвиль: каротидна відстань – від місця пульсації сонної артерії до яремної вирізки грудини і радіальна – від яремної вирізки грудини до місця пульсації радіальної артерії на зап'ясті (непрямий метод вимірювання каротидно-радіальної відстані).

2.2.5. Променеві методи дослідження

В роботі проводили променеві дослідження за допомогою рентгенологічного обстеження та магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Проводили дослідження уражених суглобів шляхом використання оглядових рентгенограм в прямій та боковій проекції кульшових суглобів з оцінкою ступеня звуження суглобових щілин та оглядових рентгенограм в прямій проекції кистей та дистальних відділів стоп з наступною класифікацією

виявлених змін згідно стадій за Штейнброкером: I – навколосуглобовий остеопороз; II – ОП + звуження суглобової щілини (можуть бути поодинокі узури); III – те саме + множинні узури; IV – те саме + кісткові анкілози. Ступінь звуження суглобових щілин суглобів кистей, стоп, колінних та кульшових суглобів оцінювали від 0 (відсутність звуження) до 4 (анкілоз чи повний звих суглоба) балів [152], що відповідало чотирьом рентгенологічним стадіям. Протезування суглоба автоматично означало максимальну кількість ерозій та повне звуження суглобової щілини.

Виявлення рентгенологічних ознак сакроіліїту є обов'язковим для встановлення діагнозу АС та ентезит-асоційованого ЮРА та для диференціальної діагностики олігоартикулярних варіантів ЮРА. Оцінювали наявність сакроіліїту за рентгенологічними градаціями відповідно до модифікованих Нью-Йоркських критеріїв АС [388]:

0 стадія – Відсутні зміни

1 стадія – Підозра на наявність змін (відсутність конкретних змін (незначне розширення суглобової щілини, розмиття субхондрального шару).

2 стадія – Мінімальні зміни (невеликі локальні ділянки з ерозіями або склерозом при відсутності змін ширини щілини).

3 стадія – Безумовні зміни (помірний або значний сакроіліїт з ерозіями, склерозом, розширенням, звуженням щілини або частковим анкілозом).

4 стадія – далеко зайшли зміни (повний анкілоз).

З метою виявлення наявності активного сакроіліїту використовували 1,5 Тл МРТ систему Магнетом Аванто SQ, виробництва Siemens AG, Німеччина. Діагностику сакроіліїту проводили в режимі подавлення жиру з виявленням периартикулярного набряку/остеіту, характерного для сакроіліїту (режим STIR або T2-FS – гіперінтенсивний сигнал та режим T1 – гіпоінтенсивний сигнал).

За результатами МРТ-діагностики до запальних змін в сакроіліальних з'єднаннях відносили:

- субхондральний набряк і набряк кісткового мозку в прилеглих до суглоба здухвинної кістки і в крижах;

- ознаки набряку капсули суглобів (як правило, верхні і нижні відділи);
- запалення міжкісткових зв'язок;
- запалення в порожнині суглоба (синовіт).

2.2.6. Лабораторні методи діагностики

Лабораторне обстеження включало, крім загальноприйнятих лабораторних тестів таких як загальний аналіз крові з визначенням величини ШОЕ за методом Вестергрена, загального ХС, рівня креатиніну, АЛТ, АСТ, загального білку, глюкози в сироватці крові, ще й дослідження рівня С-реактивного білка (С-РБ), РФ, АНА, А-ЦЦП, HLA-B27 антигену, загального та іонізованого кальцію в сироватці крові та рівня 25-гідроксивітаміну D3 (25-(OH)D) у сироватці крові в осінньо-зимово-весняний період. В дослідження рівня вітаміну D включали лише тих пацієнтів, які не приймали препаратів кальцію та вітаміну D протягом останніх 6 місяців [39].

Дослідження рівня С-РБ, ШОЕ, РФ/А-ЦЦП, HLA-B27 проводили всім пацієнтам з ЮРА та 30 пацієнтам з запальними захворюваннями суглобів, що входили в групу контролю.

Лабораторні методи діагностики, що використовували в роботі:

- С-реактивний білок – визначали кількісно, латекс-тест (Roche Diagnostics);
- HLA-B27 – визначали методом проточної цитометрії на FACSkan за допомогою моноклональних антитіл до HLA-B27 (Becton Dickinson);
- Ревматоїдний фактор – визначали IgM-аутоантитіла до Fc-фрагменту IgG методом імуноферментного аналізу (EUROIMMUN);
- А-ЦЦП – визначали IgG-антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду методом проточної цитофлуориметрії на аналізаторі BioPlex 2200 (тест-система BioRad);

- Антинуклеарні антитіла – визначали методом імунофлуоресценції на флуоресцентному мікроскопі Eurostar III Plus (тест-система EUROIMMUN).
- Визначення рівня вітаміну 25-(OH)D проводили імуноферментним методом на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина). Референтні значення 25-(OH)D для дорослих 30,0…50,0 нг/мл; риск дефіциту < 10,0 нг/мл; риск недостатності споживання < 30,0 нг/мл [6].
- Рівень кальцію оцінювали колориметричним методом за допомогою тест-системи Cobas 6000; аналізатором Roche Diagnostics (Швейцарія) [6].

2.2.7. Математичні методи дослідження

Статистичний аналіз проводили за допомогою загальноприйнятих методів описової статистики та порівняння вибірок. Для категорійних змінних розраховані абсолютні значення та відсотки. Перевірка розподілу даних проведена за допомогою непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова.

Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення (SD) для безперервних змінних у випадку нормального Гаусівського розподілу даних та медіана (25% квартиль; 75% квартиль), мінімум та максимум для не нормального розподілу.

При порівнянні груп досліджених за кількісними ознаками використовували критерії Стьюдента та Манна-Уітні, 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 дозволяє отримати оцінку значущості ознаки для подібного типу даних.

Для прогностичної моделі використовували розрахунки показників відношення шансів та довірчого інтервалу. Даний підхід дозволяє кількісно оцінити зв'язок між показниками та настанням несприятливої події, а також з високою точністю обрати найбільш статистично значимі ознаки. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії [21, 33, 34].

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 прогнозованого 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 приймали участь в моделюванні. Розраховані показники чутливості, специфічності та загальної кількості вірно класифікованих значень. Для представлення результатів бінарної класифікації додатково побудовані ROC-криві.

Статистично значимим вважалося значення ймовірності $p < 0{,}05$.

При аналізі застосовано ліцензійне програмне забезпечення IBM SPSS Statistics Base v. 22, MedCalc.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА В ДОРОСЛОМУ ВІЦІ ТА ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ

Проводити оцінку віддалених наслідків функціональних порушень у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці важко у зв'язку з відсутністю уніфікованого підходу до класифікації та визначення активності захворювання, а також з втратою нагляду за пацієнтом через досягнення ремісії чи через перехід до дорослої ревматологічної служби. Все це призводить до недостатнього розуміння клінічних проявів ЮРА дорослими ревматологами. Хоча за результатами деяких регістрів (португальський, німецький) до 56% пацієнтів при досягненні 18-річного віку продовжують спостерігатися дорослими ревматологами у зв'язку з активністю захворювання [256, 340, 342]. Часто таким пацієнтам змінюють діагноз згідно дорослої ревматологічної термінології. Автори Olivier-Ramos et al. в 2016 році опублікували власні спостереження за португальськими дорослими пацієнтами, які були включені в регістр хворих з ювенільним захворюваннями, де оцінювали відповідність дитячих проявів ЮРА та трансформацію їх у різні захворювання в дорослому віці [234]. Це єдина публікація в якій проведено аналіз, як пацієнти з ЮРА виконують класифікаційні критерії "дорослих" ревматичних захворювань. Також, недостатньо інформації про функціональний стан, вираженість деструктивних змін та соціальний стан (в тому числі, навчання, професійна активність, інвалідність) у дорослих з ЮРА.

Отже, завданням цієї частини нашої роботи було встановити як дорослі пацієнти з ЮРА в анамнезі відповідають класифікаційним критеріям дорослих ревматичних захворювань, визначити активність цих захворювань, ступінь функціональних порушень та соціальну активність пацієнтів з ЮРА.

3.1. Клінічна оцінка суглобового синдрому пацієнтів з ЮРА в дорослому віці за класифікаційними критеріями ревматичних захворювань відповідного віку, їхньої функціональної та соціальної активності

В дослідження було включено 168 дорослих пацієнта з ЮРА в анамнезі незалежно від наявності чи відсутності активного запалення на момент огляду (Рис. 3.1). Контрольну групу складали 76 здорових молодих осіб віком 20,2±2,5, з них 42 (55,2%) жінок.

У всіх пацієнтів проводили аналіз відповідності ILAR-варіантів ЮРА формальним діагностичним критеріям ревматичних захворювань дорослого віку: РА (згідно класифікаційних критеріїв ACR/EULAR2010) [1], СПА (модифіковані Нью-Йоркські критерії 1984) [388], ПсА (CASPAR критерії) [128], хвороба Стілла (Yamaguchi M. et al. J Rheumatol. 19:424-30. 1992), недиференційований артрит, ремісія [393].

В табл. 3.1 представлено загальну характеристику пацієнтів та їхній розподіл за підтипами ЮРА [172].

ЮРА була мінімальною (0,41±0,25), однак вона відрізнялась від контрольної групи ($p < 0,05$), в якої цей показник становив 0,10±0,01. Психологічне благополуччя за SF-36 у пацієнтів з ЮРА (43,2±12,6) було нижчим ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі (56,4±5,5). Третина всіх пацієнтів (30,4%) мали потребу в протезуванні одного чи більше суглобів, що відобразилося на інтегральних показниках віддалених наслідків ЮРА – JADI-A (1,9 [0; 4,4]), хоча був JADI-E, теж підвищеним та становив 0,68 [0; 1,4] [39].

Більшість пацієнтів отримували раніше або на момент огляду базисну ХМПРП терапію (n = 134; 79,8%), з них – 57,6% (n = 83) – метотрексат, крім того системні ГК отримували 70,8% (n = 119). На час обстеження цю терапію отримували відповідно 121 (72,0%) і 50 (29,8%) хворих. ІБТ в дитинстві отримувало 39 (23,2%) пацієнтів, а на момент огляду – лише 21 (12,5%) пацієнти. Кумулятивна доза ГК становила 7,3 [0; 31,8] г, тривалість прийому в

синтетичних ХМПРП становила 5,45 [0; 5,5] років, а біологічних препаратів – 4,1 [0; 3,6] років [172].

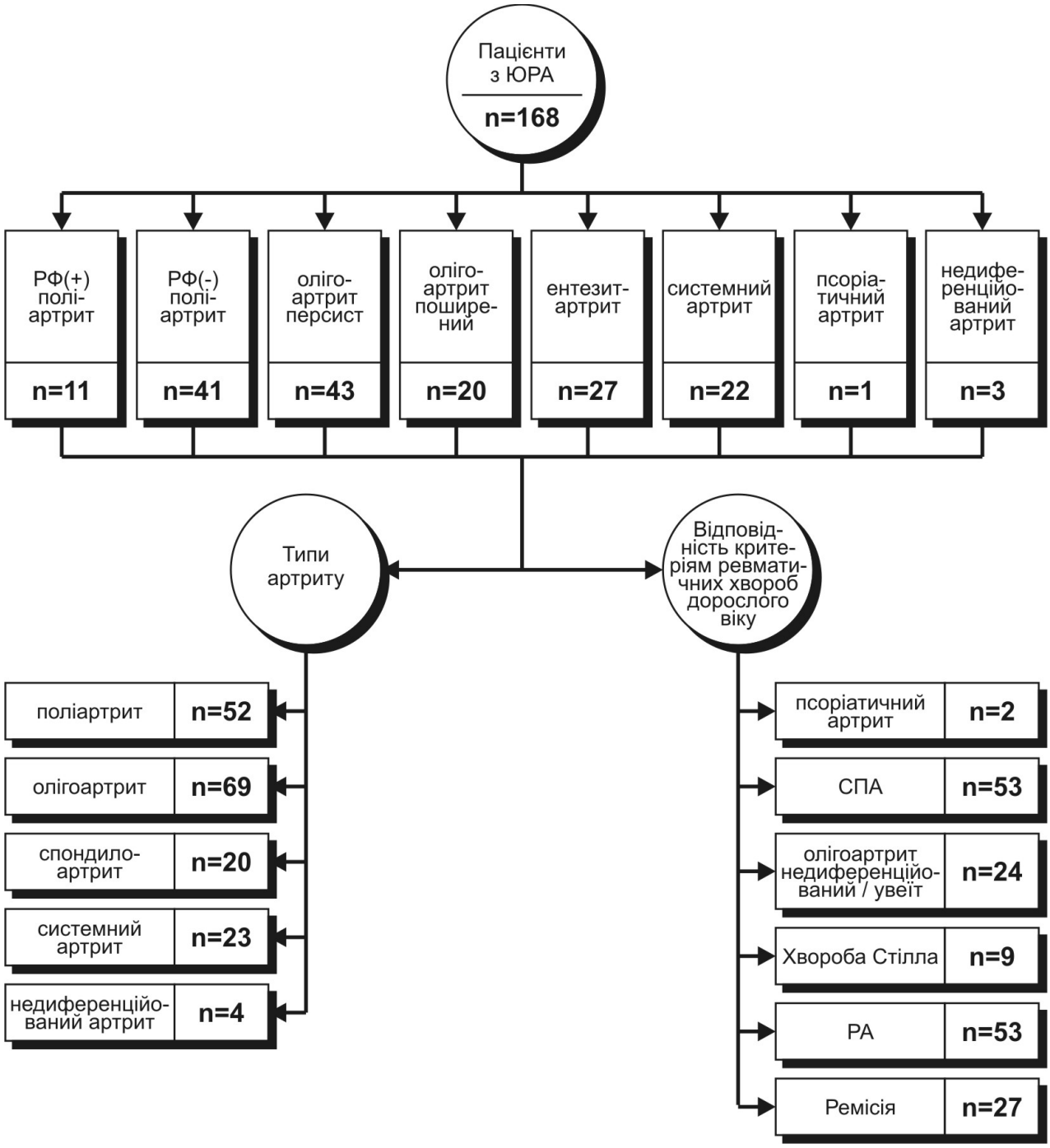


Рис. 3.1 Розподіл включених в дослідження осіб на групи і фенотипи

Таблиця 3.1

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з ЮРА в дорослому віці (n = 168)

Показники		Пацієнти з ЮРА
Жіноча стать		91 (54,2%)
Чоловіча стать		77 (45,8%)
Вік, на момент огляду, роки		23,5±7,1
Вік дебюту ЮРА, роки		9,3±4,8
Час відтермінування діагнозу, місяці		16,8 [10,1; 26,8]
Тривалість захворювання, роки		12,8±8,5
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	Персистивний олігоартрит	43 (25,6%)
	Поширений олігоартрит	20 (11,9%)
	РФ(+) поліартрит	11 (9,0%)
	РФ(–) поліартрит	41 (24,4%)
	Системний ЮРА	22 (13,1%)
	Ентезит-асоційований ЮРА	27 (16,1%)
	Псоріатичний артрит	1 (0,6%)
	Недиференційований артрит	3 (1,8%)
Освіта	Середня	27 (22,1%)
	Незакінчена вища	58 (47,5%)
	Вища	39 (31,9%)
Поточна професійна діяльність	Навчається	90 (53,6%)
	Працює	55 (32,7%)
	Не працює	23 (13,7%)
Наявність інвалідності ЮРА		72 (42,9%)
Активність захворювання	Активне захворювання	102 (60,7%)
	Неактивне захворювання	66 (39,3%)
	DAS-28, бали	3,1±1,5
	JADAS, бали	8,7±6,7
	Потреба в протезуванні суглобів	51 (30,4%)
	HAQ рахунок, бали	0,41±0,25
	JADI-A рахунок, бали	2 [0; 4]
	JADI-E рахунок, бали	1 [0; 1]
	SF-36 PCS	43,2±12,6

Продовження табл. 3.1

Показники		Пацієнти з ЮРА
Попереднє лікування	Пацієнти, які отримували ГК	119 (70,8%)
	Пацієнти, які отримували ХМПРП	134 (79,8%)
	Пацієнти, які отримували лише НПЗП	14 (8,3%)
	Пацієнти, які отримували ІБТ	39 (23,2%)
Поточне лікування	Пацієнти, які отримують ГК	50 (29,8%)
	Пацієнти, які отримують ХМПРП	121 (72,0%)
	Пацієнти, які отримують ІБТ	23 (12,5%)
	Кумулятивна доза ГК, M±m, г (n = 77)	7,3 [0; 31,8]
	Тривалість прийому ХМПРП, роки (n = 134)	5,45 [0; 5,5]
	Тривалість прийому ІБТ, M±m роки (n = 39)	4,1 [0; 3,6]
	Метотрексат	55/75
	Гідроксихлорохін	12/75
	Сульфасалазин	6/75
	Азатіоприн	2/75
	Анти-ФНП-α (ЕТА/АДА)	19/23 (16/3)
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	2/23
	Ритуксимаб (CD20)	2/23

Всі пацієнти з ЮРА в анамнезі були оглянуті ревматологом та діагноз було переглянуто згідно з номенклатури ревматичних захворювань в дорослому віці. В табл. 3.2 відображено частоту і характер трансформації різних варіантів ЮРА в ревматичні захворювання дорослого віку за відповідними класифікаційними критеріями. Загалом з 168 хворих з ЮРА при перегляді діагнозу в дорослому віці у 53 (31,5%) пацієнтів було виявлено типові діагностичні критерії РА, у 53 (31,5%) – АС, у 24 (14,3%) – недиференційований артрит, у 9 (5,4%) – хвороба Стілла в дорослих та у 2 (1,2%) – ПсА. У решти 27 (16,1%) обстежених розвинулася стійка клініко-лабораторна ремісія.

Таблиця 3.2

Відповідність ILAR-варіантів ЮРА формальним діагностичним критеріям ревматичних захворювань дорослого віку

ILAR-варіанти ЮРА	Ревматичні захворювання					
	РА	**АС**	**Псоріатичний артрит**	**Хвороба Стілла у дорослих**	**Некласифіковане**	**Ремісія**
Системний (n = 22)	6 (27,3%)	5 (22,7%)	0	6 (27,3%)	1 (4,5%)	4 (18,2%)
РФ(–) поліартрит (n = 41)	21(51,2%)	7 (17,1%)	0	2 (4,9%)	6 (14,6%)	5 (12,2%)
РФ(+) поліартрит (n = 11)	9 (81,8%)	0	1 (9,1%)	0	1 (9,1%)	0
Персистивний олігоартрит (n = 43)	11 (25,6%)	7 (16.3%)	0	1 (2,3%)	14 (32,5%)	10 (23,2%)
Поширений олігоартрит (n = 20)	5 (25,0%)	10 (50,0%)	0	0	2 (10,0%)	3 (15,0 %)
Ентезит-асоційований артрит (n = 27)	0	23 (85,1%)	0	0	0	4 (14,8 %)
Псоріатичний артрит (n = 1)	0	0	1 (100%)	0	0	0
Недиференційований артрит (n = 3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	0	0	1 (33,3%)
Загалом (n = 168)	53 (31,5%)	53 (31,5%)	2 (1,2%)	9 (5,4%)	24 (14,3%)	27 (16,1%)

Причому, переважна більшість пацієнтів з РФ(+) поліартикулярним варіантом ЮРА (81,8%) в дорослому віці відповідали критеріям РА та 85,1% хворих з ентезит-асоційованим артритом і 50,0% хворих з поширеним олігоартритом у дорослому віці трансформувалися в анкілозивний спондиліт.

Нами проведено оцінку активності захворювання в дорослому віці за JADAS, оцінку HAQ рахунку, JADI індексу та наявності інвалідності залежно від ILAR класифікаційних варіантів ЮРА, що відображено в табл. 3.3 [14]. Оскільки з псоріатичним артритом був лише 1 пацієнт, то його в дослідження не включали.

Таблиця 3.3

Фізичне благополуччя, HAQ рахунок, JADI-оцінка та інвалідність залежно від ILAR класифікаційних варіантів ЮРА

ILAR варіанти	SF-36-рахунок (PCS)*	HAQ рахунок*	JADI-A рахунок**	JADI-E рахунок**	Пацієнти з інвалідністю, внаслідок ЮРА (%)
Олігоартрит поширений (n = 20) 1	42,7±5,6	0,33±0,22	0,88 [0; 1,9]	0,16 [0; 0,6]	4 (20,0)
Олігоартрит персистивний (n = 43) 2	44,8±8,9	0,26±0,18	0,91 [0; 1,9]	0,5 [0; 1,2]	16 (37,2)
РФ(+) поліартрит (n = 11) 3	40,6±11,3	0,38±0,23	4,0 [1, 5,1]	0,44 [0; 0,65]	2 (18,2)
РФ(–) поліартрит (n = 41) 4	38,9±9,4	0,52±0,23	2,8 [0; 4,2]	1,39[0; 2,14]	28 (68,3)
Системний варіант ЮРА (n = 22) 5	40,3±12,6	0,28±0,16	4,9[1;10,3]	1,55 [0; 1,9]	15 (68,2)
Ентезит-асоційований (n = 27) 6	45,6±18,0	0,61±0,27	0,4 [0; 0,9]	0,35 [0; 0,67]	15 (55,5)
Недиференційований артрит (n = 3) 7	—	—	—	—	0 (0)

ПРИМІТКА: * – значення в межах M±SD; ** – медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Як видно з таблиці 3.3, найбільша частота інвалідності спостерігалася у пацієнтів з системним варіантом – 28 (68,2%) пацієнтів, РФ(–) поліартритичним варіантом 28 (68,3%) пацієнтів та ентезит-асоційованим артритом 15 (55,5%) пацієнтів. Мінімальні порушення загального стану пацієнта за опитувальником HAQ у дорослому віці виявлено при більшості ILAR-варіантах ЮРА (поширений (0,33±0,22) та персистивний олігоартрит (0,26±0,18), РФ(+) поліартрит (0,38±0,23), системний (0,28±0,16) варіант), а помірне порушення загального стану виявлено при ентезит-асоційованому артриті (0,61±0,27) та РФ(–) поліартрит (0,52±0,23). Однак, при порівнянні груп з різними варіантами ЮРА між собою встановлено, що відмінностей між ними за HAQ не виявлено (всі $p>0,05$).

Щодо віддалених наслідків ЮРА, то найчастіше значні суглобові ураження за JADI-A виявлено при системному (4,9 [1; 10,3]) та РФ(+) поліартикулярному (4,0 [1, 5,1]) варіантах ЮРА. Так відмінність за цим показником персистивного олігоартриту з РФ(+) поліартикулярним варіантом була в межах $p<0,01$, з РФ(–) поліартикулярним варіантом – в межах $p<0,05$ та з системним варіантом – в межах $p<0,05$, а відмінність між РФ(–) поліартикулярним варіантом та ентезит-артритом була в межах $p<0,05$.

Позасуглобові ураження за JADI-E найбільш виражені при системному (1,55 [0; 1,9]) порівняно з олігоартритом персистивним (0,5 [0; 1,2]) та поширеним (0,16 [0; 0,6]) і ентезит-артритом (0,35 [0; 0,67]) (всі $p < 0,05$). Оцінка фізичного здоров'я за SF-36 найнижча у хворих з РФ(–) поліартритичним (38,9±9,4) варіантом ЮРА порівняно з персистивним олігоартритом (44,8±8,9; $p<0,01$).

Ми проаналізували частоту виявлення різних супутніх захворювань у пацієнтів з ЮРА в анамнезі, що могли вплинути на формування суглобового синдрому в дорослому віці [40].

Серед супутньої патології найчастіше виявляли захворювання опорно-рухового апарату – у 33 (19,5%) пацієнтів. Захворювання шлунково-кишкового тракту діагностовано у 22 (13,1%) пацієнтів, ендокринна патологія спостерігалась у 22 (13,1%) пацієнтів, серцево-судинної системи – у 20 (11,9%) пацієнтів, патологія ЛОР-органів – у 17 (10,1%) пацієнтів, супутні, захворювання сечовивідної системи – у 6 (3,7%) пацієнтів, патологія органів зору – у 8 (4,8%) пацієнтів, легень – у 4 (2,4%), нервової системи – у 3 (1,8%) пацієнтів. Троє пацієнток на момент огляду були вагітними на різних термінах.

Супутні захворювання *опорно-рухового апарату* проявлялися у вигляді таких захворювань:

- плоскостопість – 7 пацієнтів (4,2%);
- сколіоз – 7 пацієнтів (4,2%);
- вторинний остеоартроз – 6 пацієнтів (3,6%);
- вроджена дисплазія сполучної тканини – 4 пацієнтів (2,4%);

- гіпермобільний синдром – 2 пацієнти (1,2%);
- екзостозна хвороба – 1 пацієнт (0,6%);
- остеома – 1 пацієнт (0,6%).

Серед захворювань *серцево-судинної системи* виявлено:

- пролапс мітрального клапану з мінімальною регургітацією– у 9 пацієнтів (5,4%);
- артеріальна гіпертензія 1 ступеню – у 4 пацієнтів (4,2%);

Ендокринна патологія спостерігалась у 22 (13,1%) хворих та проявлялась такими захворюваннями:

- вузловий або дифузний зоб – 9 пацієнтів (5,4%);
- карликовий нанізм – 8 пацієнтів (4,8%);
- хронічний тиреоїдит в стадії еутиреозу – 6 пацієнтів (3,6%);
- синдром Іценка-Кушинга – 4 пацієнти (2,4%);
- вторинна аменорея – 3 пацієнти (1,8%);
- аденома гіпофізу – 2 пацієнти (в одного з них виявлено акромегалію) (1,2%);
- порушення толерантності до глюкози – 2 пацієнти (1,2%);
- гіперандрогенія – 1 пацієнт (0,6%).

Патологія ЛОР-органів проявлялась хронічним компенсованим тонзилітом у 17 (10,1%) пацієнтів, *патологія нервової системи* – епілепсією у 2 (1,2%) пацієнтів та ДЦП – у 1 пацієнта (0,6%).

Серед захворювань органів дихання у 1 (0,6%) пацієнта була бронхіальна астма та в 1 (0,6%) пацієнта – ХОЗЛ. Серед обстежених у 2 (1,2%) виявлено в анамнезі туберкульоз легень.

Захворювання шлунково-кишкового тракту проявлялись такими захворюваннями:

- хронічний поверхневий гастрит у стадії ремісії – 10 (6,0%) пацієнтів;

- хронічний некалькульозний холецистит у стадії ремісії – 4 пацієнти (2,4%);
- дивертикульоз / доліхосигма – 2 пацієнти (1,2%);
- синдром Жільбера – 2 пацієнти (1,2%);
- холангіт у стадії ремісії – 2 пацієнти (1,2%);
- хронічний гепатит – 2 пацієнти (1,2%);

Серед захворювань *сечовивідної системи* виявлено:

- хронічний пієлонефрит – 3 пацієнти (1,8%);
- сечокам'яна хвороба – 2 пацієнти (1,2%);
- вроджена патологія сечовивідних шляхів – 1 пацієнт (0,6%).

В таблиці 3.4 представлено пацієнтів з ЮРА, у яких виявлено інші супутні рідкісні захворювання.

Таблиця 3.4

Частота виявлення рідкісних захворювань у пацієнтів з ЮРА

Система	**Нозологія**	**Кількість спостережень, (%)**
Ендокринна система	Аденома гіпофізу	2 (1,2%)
Нервова система	Епілепсія	2 (1,2%)
	ДЦП	1 (0,6%)
Опорно-руховий апарат	Вроджена дисплазія сполучної тканини	4 (2,4%)
	Гіпермобільний синдромом	2(1,2%)
	Екзостозна хвороба	1 (0,6%)
	Остеома	1 (0,6%)
Серцево-судинна система	Тетрада Фало	1 (0,6%)
Сечовидільна система	Вроджена патологія сечовивідних шляхів	1 (0,6%)
Шлунково-кишковий тракт	Синдром Жільбера	1 (0,6%)
	Дивертикульоз / доліхосигма	2 (1,2%)
Всього		**18 (10,7%)**

Отже, аналіз клінічних даних дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі показав, що суглобовий синдром, який є типовим проявом ревматичних

захворювань, потребує ретельного вивчення (локалізація, перебіг, зв'язок з іншими клінічними проявами, сімейний анамнез, анамнез захворювання), а нерідко й допомоги суміжних спеціалістів при проведенні диференційної діагностики. У 10,6% пацієнтів з ЮРА виявляють інші супутні рідкісні захворювання. Важливо зауважити, що в 13% пацієнтів з ЮРА виявлена ендокринна патологія, причому в 4,7% спостерігалася патологія гіпофіза. Поєднання таких рідкісних захворювань, як ЮРА та аденома гіпофіза, вимагає уважного аналізу клінічної картини з наступною медикаментозною корекцією.

Встановлено, що пацієнти з РФ(+) поліартритом в дитинстві у 81,8% в дорослому віці можуть бути класифіковані як РА, а 85,1% з ентезит-асоційованим артритом – як з СПА в дорослому віці. Відповідно, хворі системним варіантом ЮРА в дорослому віці були класифіковані як хвороба Стілла у 27,3%, а пацієнти з ювенільним недиференційованим артритом в дорослому віці у 33,3% мали ремісію захворювання.

3.2. Оцінка активності захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі

При переході під спостереження від дитячого до дорослого ревматолога при досягненні відповідного віку, не існує валідної шкали активності ЮРА у дорослих. Тому ми оцінили інформативність та діагностичну цінність DAS-28 та JADAS у пацієнтів з ЮРА з метою визначення доцільності їх використання у дорослих пацієнтів з різними варіантами ЮРА. Рентгенологічні дослідження не відображають у повній мірі стан опорно-рухового апарату при ЮРА, оскільки при цьому захворюванні часто уражаються ще й м'які тканини. Так як позасуглобові ураження не мають якогось чіткого, валідного радіологічного методу оцінки, для дорослих з ЮРА, ми використовували інтегральний індекс пошкодження внаслідок ЮРА – JADI, як метод оцінки віддалених суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [153].

Оцінку активності захворювання проводили одночасно всім хворим за шкалами JADAS-10 та DAS-28 (табл. 3.5) незалежно від варіанту захворювання.

При аналізі активності захворювання брали до уваги показники, що свідчили про крайні точки, а саме – ремісія та висока активність, яка є поганим прогностичним маркером та потребує інтенсифікації терапії та призначення ІБТ [16]. З подальшого аналізу нами виключено 4 пацієнтів (троє – з недиференційованим артритом та єдиний пацієнт з псоріатичним артритом) у зв'язку з відсутністю чітких критеріїв високої активності для недиференційованого артриту.

При аналізі активності захворювання виявлено, що обидві шкали DAS-28 та JADAS-10 корелюють між собою в дорослому віці (r=0,76; p<0,001) (рис. 3.12).

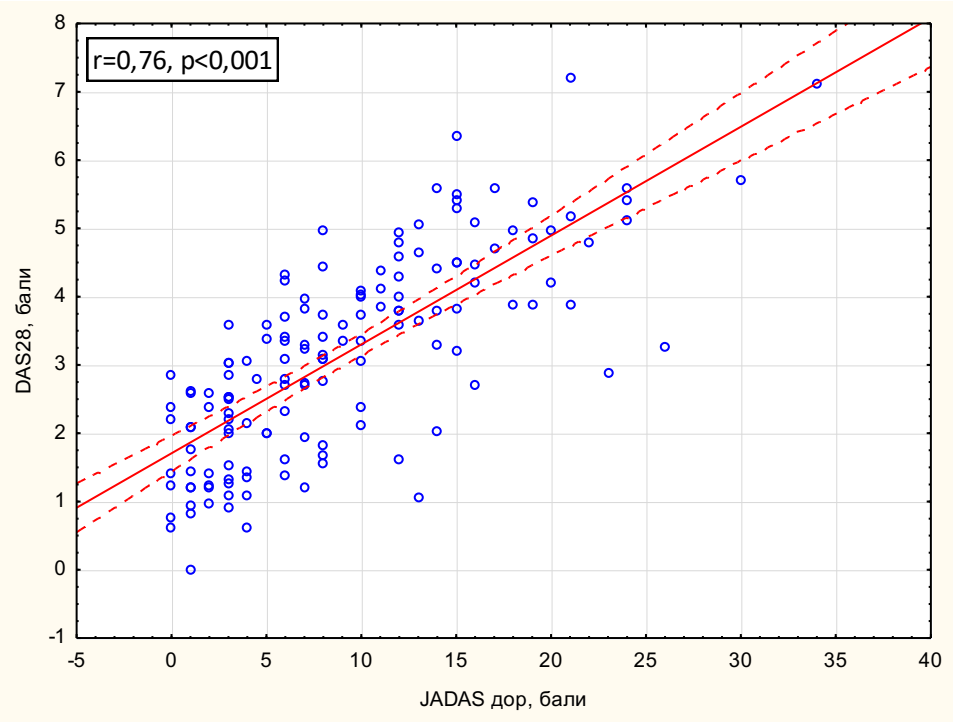


Рис. 3.12. Кореляційна залежність між оцінкою активності за JADAS-10 та DAS-28 в дорослому віці

Така ж тенденція відмічена і при аналізі зв'язку цих шкал при різних варіантах ЮРА, окрім системного варіанту (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Середні величини активності за JADAS-10 та DAS-28 при різних ILAR-варіантах ЮРА у дорослих і корелятивні зв'язки між ними

Характеристика	JADAS-10, бали M±SD	DAS-28, бали M±SD	r	p
Ентезит-асоційований артрит (n = 27)	7,5±5,1	2,6±1,6	0,71	< 0,001
Олігоартрит персистивний (n = 43)	7,15±4,1	2,7±1,2	0,56	< 0,01
Олігоартрит поширений (n = 20)	5,2±4,2	2,5±1,3	0,77	< 0,05
Поліартрит РФ(–) (n = 41)	8,8±6,9	3,3±1,3	0,81	< 0,001
Поліартрит РФ(+) (n = 11)	17±7,4	4,6±1,5	0,80	< 0,01
Системний варіант (n = 22)	12,7±6,9	3,5±1,7	0,50	< 0,05
Всього (n = 164)	8,82±6,6	3,1±1,5	0,76	< 0,001

Аналізуючи пацієнтів з високою активністю та ремісією за різними шкалами встановлено (табл. 3.6), що висока активність (JADAS-10 > 16) утримувалася у 16 (11,1%) пацієнтів з ЮРА, з яких РФ(+) поліартрит був у 27,3% (11 пацієнтів), системний варіант – у 28,5% та РФ(–) поліартрит – у 16,7% пацієнтів. Однак, за DAS-28 висока активність (DAS-28 > 5,1) відмічалась в дещо меншому відсотку пацієнтів (9,0%, n = 13), з них – пацієнти з РФ(+) поліартритом склали 36,4%, РФ(–) поліартритом – 11,9%, а з системним варіантом – 14,3%. Розбіжності були у пацієнтів з РФ(+) поліартритом (p < 0,05) та з системним варіантом, серед яких за DAS-28 кількість пацієнтів з високою активністю була вдвічі меншою, ніж за JADAS-10 (p = 0,051).

Відмінності виявлені і при оцінці частоти ремісії захворювання за різними шкалами. Так, за шкалою DAS-28 у 48 (33,3%) пацієнтів розвинулася ремісія, однак за JADAS-10 ремісія була лише у 29 (20,1%) пацієнтів, однак ця відмінність не була достовірною у загальній групі (p > 0,05). Тоді як при порівнянні пацієнтів за варіантами встановлено, що при олігоартриті поширеному ремісія розвинулася у 38,5% пацієнтів як за JADAS-10, так і за DAS-28 виявлена ремісія ЮРА, при ентезит-асоційованому артриті у 48,1% за

DAS-28 та 29,6% за JADAS-10 (p < 0,05), при персистивному олігоартриті – у 43,2% за DAS-28 та 20,5% за JADAS-10 (p < 0,05).

Таблиця 3.6

Розподіл активності ЮРА за шкалами JADAS-10 та DAS-28 у пацієнтів з різними ILAR-варіантами в дорослому віці

Характеристика	Висока активність			Ремісія		
	JADAS, n (%)	DAS-28, n (%)	p	JADAS, n (%)	DAS-28, n (%)	p
Ентезит-асоційований артрит (n = 27)	1 (3,7)	1 (3,7)	> 0,05	8 (29,6)	13 (48,1)	< 0,05
Олігоартрит персистивний (n = 43)	1 (2,3)	0	> 0,05	9 (20,5)	19 (43,2)	< 0,05
Олігоартрит поширений (n = 20)	1 (7,7)	1 (7,7)	> 0,05	5 (38,5)	5 (38,5)	> 0,05
Поліартрит РФ(–) (n = 41)	7 (16,7)	5 (11,9)	> 0,05	10 (23,8)	12 (28,6)	> 0,05
Поліартрит РФ(+) (n = 11)	3 (27,3)	4 (36,4)	< 0,05	0	1 (9,1)	> 0,05
Системний варіант (n = 22)	2 (28,5)	1 (14,3)	<0,05	0	1 (14,3)	> 0,05
Всього (n = 164)	16 (11,1)	13 (9,0)	> 0,05	27 (16,1)	48 (33,3)	< 0,01

Отже, при співставленні результатів DAS-28 та JADAS-10 з метою оцінки активності захворювання, ми відмітили недооцінку високої активності за DAS-28 як при визначенні ремісії, так і високої активності захворювання за деякими варіантами ЮРА (табл. 3.6). Так, при поліартикулярному РФ(+) варіанті ЮРА у 3 (27,3%) пацієнтів з високою активністю за JADAS-10 (JADAS-10 > 16), в 4 (36,4%) пацієнтів була висока активність за DAS-28 > 5,1 (p < 0,05). Лише в одного пацієнта з високою активністю за DAS-28, виявлена помірна активність за JADAS-10.

Також, виявлено невідповідність між JADAS-10 та DAS-28 при визначенні ремісії ЮРА при ентезит-асоційованому варіанті та олігоартриті персистивному. У 13 (48,1%) пацієнтів за шкалою DAS-28 < 2,6 діагностовано ремісію при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА, хоча за JADAS-10 ремісія при цьому варіанті виявлена лише у 8 (29,6%) пацієнтів (p < 0,05), а в решти пацієнтів – помірна активність ЮРА, що потребує медикаментозної терапії.

При олігоартриті персистивному в 19 (43,2%) пацієнтів за шкалою DAS-28 < 2,6 діагностовано ремісію, тоді як за JADAS-10 ремісія при цьому варіанті виявлена лише в 9 (20,5%) пацієнтів ($p < 0,05$).

В останні роки було узгоджено та проведено важливі міжнародні зусилля з розробки та валідації критеріїв активності та виходу при різних варіантах ЮРА. McErlane F. та співавтори (2013) провели системний літературний огляд з аналізом різних методів оцінки активності захворювання для рутинної медичної практики та клінічних досліджень у хворих з ЮРА [333]. У зв'язку зі збільшенням кількості клінічних досліджень при ЮРА та появою низки національних та міжнародних регістрів, важливо, розповсюдити та уніфікувати критеріїв оцінки активності захворювання. Автори відмічають, що необхідна подальша робота для вирішення відповідного використання оцінки активності у дорослих пацієнтів з ЮРА.

Інструменти з оцінки клінічного стану, розроблені спеціально для ЮРА, ймовірно, будуть корисним в дорослій практиці для корекції подальшої терапії та для поліпшення розуміння довгострокових результатів. Хоча, на думку авторів, це потребує подальшої перевірки [333]. Крім того, широке впровадження загальноприйнятих кількісних методів оцінки активності і пошкодження захворювання мають потенційне значення для поліпшення догляду за пацієнтом шляхом прямого порівняння клінічних стандартів медичної допомоги та забезпечення кращого доступу для всіх пацієнтів у відповідних реєстрах, клінічних дослідженнях і клінічних випробуваннях [384].

Результати наших досліджень співпадають з такими поодинокими дослідженнями [108, 230, 384] та підтверджують думку, що шкала JADAS-10, розроблена для оцінки активності ЮРА в дитячому віці, в рахунок якої входять інші суглоби (в т.ч. шийний відділ хребта, гомілково-стопні та кульшові суглоби) є більш чутлива ніж DAS-28 в дорослому віці для визначення крайніх точок в лікувальному процесі – ремісії та високої активності. Тому, щоб не випустити з поля зору пацієнтів з активним процесом ЮРА в дорослому віці, слід використовувати шкалу JADAS-10, а не DAS-28 для оцінки активності при

всіх варіантах ЮРА, окрім РФ(+) поліартриту, який за своєю суттю найбільше нагадує ревматоїдний артрит. Однак, у нашій роботі є певні обмеження, оскільки нами проводилася оцінка активності за DAS-28 при всіх ILAR-варіантах ЮРА в дорослих, а як відомо, в дорослому віці для оцінки активності АС та ПсА ця шкала не є рекомендованою. Хоча в наше дослідження не ввійшли пацієнти з ПсА, однак, серед обстежених було 27 пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, який в дорослому віці найчастіше трансформується в АС.

Отже, у дорослих пацієнтів з суглобовим синдромом, у випадках його ювенільного початку або ж при переході пацієнта з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я, для оцінки активності захворювання з метою визначення необхідності призначення біологічної терапії доцільно використовувати не загально-прийняту в дорослій ревматології шкалу оцінки активності DAS-28, а адаптовану шкалу JADAS-10.

Встановлено, що у пацієнтів з ЮРА на етапі перехідної медицини та в дорослому віці доцільно диференційовано підходити до вибору методу оцінки активності. Так поліартикулярному РФ(+) варіанті ЮРА за DAS-28 на 9,1% ($p < 0,05$) частіше в дорослих пацієнтів з ЮРА виявляється висока активність захворювання, ніж за JADAS-10. Тоді як ремісія при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та олігоартриті персистивному діагностується за JADAS-10 відповідно на 18,5% ($p < 0,05$) та 22,7% ($p < 0,05$) рідше, ніж за індексом DAS-28, що може призвести до хибного рішення в лікувальній тактиці пацієнта. Частота високої активності ЮРА в дорослому віці є досить низькою – 11,1%, а ремісії – 16,1% за JADAS-10.

3.3. Зв'язок гендерних та соціальних факторів з показниками фізичного і психічного здоров'я дорослих пацієнтів з ЮРА

Відомо, що ЮРА це гетерогенна група захворювань, яка з плином часу можуть змінювати характер клінічного перебігу та трансформуватися у різні варіанти з різноманітним віддаленими наслідками захворювання. Щоб знайти спільні клінічні та імунологічні риси в дорослому та дитячому віці, усіх хворих розділили за гендерними, соціальними та клініко-імунологічними ознаками, з метою виявлення відмінностей між ними не залежно від ILAR варіанту ЮРА. Тому ми досліджували зв'язок захворювання з соціально-антропометричними та клінічними показниками дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі не залежно від ILAR варіанту для покращення спостереження за ними та зменшення віддалених наслідків.

Усіх хворих розділено на дві групи за статтю [39]: жінки – 91 пацієнт, чоловіки – 77 пацієнтів, які не відрізнялися за віком. Результати особливостей клінічного перебігу ЮРА залежно від статі представлено в таблиці 3.7. Встановлено, що у жінок захворювання починалося в більш ранньому віці (8,6±4,7 років), ніж у чоловіків (11,9±3,7 років, $p < 0,05$). Закономірно, що жінки нижчі ростом та мали менший ІМТ ($p < 0,05$). При оцінці відтермінування діагнозу від дебюту захворювання, тривалості захворювання, кумулятивної дози ГК суттєвих відмінностей у цих групах не виявлено. За іншими показниками, що досліджувалися, відмінностей між чоловіками та жінками не було виявлено.

Таблиця 3.7

Показники клінічного перебігу ЮРА в дорослому віці залежно від статі

Показники	Жінки (n = 91)	Чоловіки (n = 77)
Вік на момент обстеження, роки	23,5±2,6	22,6±3,6
Вік в дебюті захворювання, роки	8,6±4,7	11,9±3,7*
Зріст, м	1,7±0,1	1,8±0,1**
Маса, кг	55,2±9,7	73,8±14,7**
ІМТ, кг/м^2	20,1±2,9	23,0±5,0*
Через який час поставлений діагноз, місяці	20,3 [15; 30,6]	17,6 [11,2; 28,5]
Тривалість захворювання, роки	15,1±8,7	11,0±9,8
DAS-28 на момент огляду	3,6±1,5	2,9±1,4
JADAS в дитинстві, бали	16,1±8,0	15,4±11,8
JADAS в дорослому віці, бали	11,3±7,9	7,8±5,2*
Загальний стан за ВАШ в дитинстві, мм	54,4±18,9	50,0±14,1
Загальний стан за ВАШ в дорослому віці, мм	37,7±23,5	27,2±17,1*
Тривалість прийому ГК, місяці	42,8 [2,1; 60,8]	27,1 [0; 93,2]
Прийом ГК, абс (%)	27 (29,7%)	14 (22,1%)
Доза ГК на момент огляду, мг	8,2 [0; 10,1]	7,9 [0; 6,8]
Кумулятивна доза ГК, г	9,7 [0; 81,9]	13,9 [0; 60,1]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,7±0,9	3,1±1,9
Загальний ХС, ммоль/л	4,7±1,1	4,6±1,1
EULAR серцево-судинний ризик	0,9±0,5	2,0±1,6
Оцінка якості життя за SF-36 PCS	43,2±9,5	45,9±9,2
Оцінка якості життя за SF-36 MCS	44,1±12,2	47,2±8,5
Шкала тривоги Бека, бали	12,7±8,9	9,3±5,2
HAM-A, бали	9,9±4,2	8,5±6,2
Самооцінка депресії, бали	5,4±2,3	4,5±2,2
Якість життя, бали	18,3±3,9	18,7±4,6
Самооцінка тривоги, бали	5,3±2,0	4,8±2,7
PHQ-9, бали	8,3±6,9	6,7±4,8
Шкала Гамільтона, бали	15,1±10,1	8,2±7,6
JADI-A, бали	4,1 [0; 6,2]	1,3 [0; 3,4]*
JADI-E, бали	1,2 [0; 1,6]	0,6 [0; 0,9]

ПРИМІТКА: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Оцінюючи активність захворювання в дитячому віці, не виявлено відмінностей ні за ВАШ, ні за JADAS-10. Встановлено, що жінки в дорослому віці мають більшу активність захворювання за JADAS-10 (11,3±7,9), ніж чоловіки (7,8±5,2) ($p < 0,05$). При оцінці віддалених наслідків ЮРА на кісткову систему за інтегральним показником JADI-A виявлено гірші показники у жінок (4,1 [0; 6,2]), ніж у чоловіків (1,3 [0; 3,4]) ($p < 0,05$). Суттєвих відмінностей за рівнем як загального ХС, так і ХС ЛПНЩ, і в серцево-судинному ризику у цих групах не виявлено. В літературі ми знайшли суперечливі дані щодо розповсюдження дисліпідемії при ЮРА, які не дають змогу пояснити ролі захворювання при цих метаболічних порушеннях [78, 169, 144, 354]. В іншому нещодавньому дослідженні 54 пацієнтів з ЮРА показано, що зміни рівня загального ХС і ЛПНЩ частіше спостерігались у осіб, з пізнім початком захворювання ($p = 0,0017$ для ХС і $p = 0,023$ для ЛПНЩ), однак жодна інша змінна, така як РФ, АНА, тривалість захворювання або функціональна активність за HAQ, не пов'язана з дисліпідемією [354]. В дослідженні Marangoni R.G et al [144] аналізували зміни в ліпідному профілі 28 пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА. Встановлено, що дисліпідемія зустрічається у 71% (20 з 28) пацієнтів з поліартикулярним ЮРА та пов'язана з зменшенням рівня ЛПВЩ, однак відмінностей у рівнях як загального ХС, так і ЛПНЩ і тригліцеридів за гендерними ознаками у цій категорії пацієнтів не виявлено, що співпадає з нашими даними.

Ці дані свідчать про те, що жінки з ЮРА потребують агресивнішої терапії та ретельнішого нагляду ревматолога для зменшення кількості віддалених наслідків захворювання.

Усім пацієнтам проводили оцінку рівня тривожності, депресії та якості життя. При порівнянні чоловіків та жінок з ЮРА в анамнезі не виявлено різниці ані в фізичному, ні психологічному стані за опитувальником якості життя SF-36. Також відсутня відмінність за рівнем тривожності, що оцінював лікар та за

шкалою самооцінки пацієнта і відсутня різниця при самооцінці депресії та за шкалою депресії PHQ.

Оскільки успішний перехід від школи до роботи грає ключову роль в соціальній інтеграції підлітків, які страждають на артрит, зайнятість/освіта пацієнта найкращим чином відображає соціальні наслідки ЮРА [44]. Закономірно, що пацієнти з вищою освітою мали більшу тривалість захворювання ($p < 0,05$), порівняно з неповною вищою освітою (табл. 3.8). Однак, вплив соціальних факторів за результатами оцінки анкети "Визначення соціальних факторів, які ймовірно впливають на здоров'я" (див. Додаток В) був вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів з закінченою вищою освітою (5,7±5,1), порівняно з неповною вищою освітою (2,8±2,2; $p < 0,05$), що, швидше всього, пов'язано з потребою самостійно нести відповідальність за своє здоров'я та майбутнє доросле життя, хоча рівень тривожності та депресії у цих пацієнтів не відрізнявся в обох групах, так само як і ЯЖ за даними опитувальника SF-36.

Не зважаючи на те, що пацієнти з інвалідністю в наслідок ЮРА ($n = 72$) гірше оцінювали свій загальний стан за ВАШ ($p < 0,05$), ніж пацієнти без такої ($n = 96$) та їм на довший період призначали ГК ($p < 0,05$), що призводило до частішого розвитку позасуглобових наслідків за JADI-E ($p < 0,05$), їх психологічний стан (рівень тривожності та депресії) був таким же, як і у пацієнтів без інвалідності (табл. 3.8). Це свідчить про відносно добру соціальну інтеграцію пацієнтів з ЮРА в дорослому віці.

Пацієнти з ЮРА, в яких встановлена інвалідність, гірше оцінювали свій загальний стан за ВАШ (46,8±22,3) порівняно з тими, що не мали інвалідності (35,6±21,7; $p < 0,05$), вони довше приймали ГК ($p < 0,05$), що ймовірно вплинуло на те, що вони нижчі у рості ($p < 0,05$) та у них частіше виявляли позасуглобові віддалені наслідки ЮРА – за JADI-E ($p < 0,05$). Однак, вони не відрізнялися за психоемоційним статусом та якістю життя, що можна пояснити високими адаптаційними можливостями молодих людей.

\

Таблиця 3.8

Особливості клінічних даних дорослих пацієнтів з ЮРА залежно від деяких клінічних та соціальних показників, M±SD

Клінічні дані	Освіта		Інвалідність	
	Вища (n = 39)	**Незакін-чена вища (n = 58)**	**Немає (n = 96)**	**Є (n = 72)**
Стать (ж/ч)	22 (56,4%) / 19 (48,7%)	31 (53,4%) / 27 (46,6%)	42 (43,4%) / 54 (56,6%)	41 (56,9%) / 31 (43,0%)
Вік на момент обстеження, роки	26,2±5,3	21,1±2,9	24,1±2,5	21,6±3,7
Вік дебюту ЮРА, роки	8,8±4,5	10,6±4,8	11,1±4,4	9,1±4,5
Час відтермінування діагнозу, місяці	21,5 [9,6; 34,2]	12,4 [8,6; 17,9]	15,8 [9,2; 26,3]	22,9 [14,4; 32,5]
Тривалість ЮРА, роки	19,8±8,4	9,4±6,5**	12,8±8,3	14,3±10,2
DAS-28	3,7±1,5	3,2±1,6	3,0±1,7	3,5±1,2
JADAS-10, бали	10,5±6,6	10,2±8,1	9,1±7,4	10,2±6,1
Загальний стан ВАШ, мм	37,4±23,3	30,3±21,9	35,6±21,7	46,8±22,2*
Тривалість прийому ГК, місяці	31,0 [5,2;70,]	31,6 [2,5; 37,3]	8,9[0;11,4]	54,0 [12,5; 96,1]*
Доза ГК на момент огляду, мг	5,2 [0; 5,2]	9,7 [0;10,9]	5,3 [0; 6,7]	8,6[0; 10,2]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,2±2,4	2,7±0,6	2,8±1,6	2,7±0,7
Загальний ХС, ммоль/л	5,1±1,6	4,5±0,8	4,9±1,6	4,5±0,7
Зріст, м	1,70±0,1	1,7±0,1	1,7±0,01	1,7±0,1*
Маса, кг	64,7±17,4	60,8±13,3	65,3±15,2	60,4±14,3
ІМТ, кг/м^2	21,6±4,9	20,8±3,3	21,3±4,5	20,9±3,7
Оцінка ЯЖ за SF-36 PCS	45,0±9,9	45,0±9,4	47,0±7,5	42,7±10,3
Оцінка ЯЖ за SF-36 MCS	45,4±11,9	45,4±10,6	46,4±10,1	45,1±11,7
Самооцінка тривоги	7,9±3,8	4,2±3,8	4,3±2,4	5,8±3,6
Соціальні фактори впливу на здоров'я	5,73±5,0	2,8±2,2**	2,8±3,2	4,1±3,8
PHQ-9	8,73±6,10	6,4±4,8	6,9±3,0	8,2±6,1
Шкала Гамільтона	16,1±10,9	11,2±7,2	14,8±12,7	11,1±7,9

Продовження табл. 3.8

Клінічні дані	Освіта		Інвалідність	
	Вища (n = 39)	**Незакін-чена вища (n = 58)**		**Вища (n = 39)**
JADI-A	4,4 [0; 7,2]	2,5 [0; 4,6]	1,7 [0; 3,7]	3,6 [0; 6,0]
JADI-E	1,3 [0; 1,9]	0,7 [0; 0,9]	0,5[0; 0,7]	1,2 [0; 1,6]*

ПРИМІТКА: * – достовірні відмінності показників пацієнтів, в яких є інвалідність $p < 0,05$; ** – достовірні відмінності показників пацієнтів з вищою освітою та незакінченою вищою освітою $p < 0,05$.

Наші дані співпадають з результатами довготривалого спостереження за функціональною активністю та ЯЖ у дорослих з ЮІА, де показано, що фізичне благополуччя у пацієнтів при 30-річному спостереженні погіршується, тоді як психологічне благополуччя (MCS) у них не відрізнялося від контрольної групи [305].

Встановлено, що в дорослих пацієнтів з ЮРА жіночої статі виявлена більша активність захворювання за JADAS-10 (11,3±7,9) та частіше зустрічаються віддалені суглобові наслідки ЮРА за індексом JADI-A (4,1 [0; 6,2]), порівняно з чоловіками (7,8±5,2 та 1,3 [0; 3,4] відповідно; всі $p < 0,05$), що свідчать про те, що жінки з ЮРА потребують агресивнішої терапії та ретельнішого нагляду ревматолога для зменшення кількості віддалених наслідків захворювання.

Рівень освіти пацієнта, який найкраще відображає соціальні наслідки ЮРА показує, що вплив соціальних факторів на стан здоров'я був вищим ($p < 0,05$) у пацієнтів з закінченою вищою освітою (5,73±5,0), порівняно з неповною вищою освітою (2,8±2,2), хоча рівень тривожності, депресії та якість життя (за SF-36) не відрізнялися в обох групах, а психологічний стан (рівень тривожності та депресії) дорослих хворих з інвалідністю в наслідок ЮРА є таким же, як і у пацієнтів без інвалідності, що свідчить про добру соціальну інтеграцію пацієнтів з ЮРА в дорослому віці.

3.4. Клінічні і лабораторні маркери перебігу ЮРА в дитинстві як детермінанти формування негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослому віці

В табл. 3.9 – 3.12 представлено аналіз впливу результатів клінічних проявів та лабораторних даних в дитинстві на формування віддалених суглобових та позасуглобових наслідків JADI-A та JADI-E в дорослому.

Таблиця 3.9

Зв'язок клінічних проявів в дитинстві з рівнем JADI-A в дорослому віці

Клінічний прояв		Рівень JADI-A*		Коефіцієнт кореляції	p
		Без клінічного прояву	З клінічним проявом		
Артрит > 3 суглобів		1 [0; 1]	2 [0; 2]	-0,158	> 0,05
Артрит суглобів кистей		1 [0; 1]	3 [0; 4]	-0,336	< 0,05
Симетричний артрит		1 [0; 1]	2 [0; 2]	-0,119	> 0,05
Рентгенологічні зміни		1 [0; 1]	5 [0; 8]	-0,153	> 0,05
Ентезит		1 [0; 2]	2 [0; 2]	-0,142	> 0,05
Дактиліти в дитинстві		1 [0; 1]	1 [0; 2]	-0,102	> 0,05
Сакроіліт в дитинстві (клінічно)		1 [0; 2]	3 [0; 3]	—	—
Біль у хребті в дитинстві		1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,008	> 0,05
Артрит за типами	олігоартрит	—	1 [0; 1]	—	—
	моноартрит	—	0 [0; 0]		
	поліартрит	—	3 [0; 5]		
Лімфаденопатія, спленомегалія		1 [0; 1]	5 [0; 8]	-0,165	> 0,05
Висип		2 [0; 2]	1 [0; 1]	0,080	> 0,05
Гарячка		0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,093	> 0,05
Увеїт		2 [0; 2]	3 [0; 3]	0,010	> 0,05
Біль у шийному відділі хребта		1 [0; 1]	3 [0; 4]	-0,370	< 0,05
Гепатомегалія в дитинстві		2 [0; 2]	2 [0; 3]	0,052	> 0,05

ПРИМІТКА: * – медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Встановлено, що з формуванням віддалених суглобових наслідків JADI-A асоціюються такі клінічні прояви (табл. 3.9,) як артрит суглобів кистей ($r = -0,34$; $p < 0,01$) і біль у шийному відділі хребта ($r = -0,37$; $p < 0,05$), з

лабораторних показників і маркерів активності (табл. 3.11, рис. 3.13) прямий корелятивний зв'язок мають активність за JADAS-10 в дитинстві ($r = 0,22$; $p < 0,05$), і рівень загального ХС ($r = 0,27$; $p < 0,05$), а обернений корелятивний зв'язок – рівень вітаміну 25-(OH)D ($r = -0,44$; $p < 0,01$,) і альбуміну ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Зв'язок клінічних проявів в дитинстві з рівнем JADI-E у дорослому віці

Клінічний прояв		Рівень JADI-E		Коефіцієнт кореляції	p
		Без клінічного прояву	З клінічним проявом		
Артрит > 3 суглобів		0 [0; 0]	1 [0; 1]	-0,087	> 0,05
Артрит суглобів кистей		0 [0; 0,5]	1 [0; 1]	-0,254	< 0,05
Симетричний артрит		1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,073	> 0,05
Рентгенологічні зміни		1 [0; 1]	1 [0; 2]	-0,146	> 0,05
Ентезит		1 [0; 1]	1 [0; 1]	-0,032	> 0,05
Дактиліти в дитинстві		1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,063	> 0,05
Біль у хребті в дитинстві		1 [0; 1]	1 [0; 1]	-0,041	> 0,05
Артрит за типами	олігоартрит	—	0 [0; 0]	—	—
	моноартрит	—	1 [0; 1]		
	поліартрит	—	1 [0; 2]		
Лімфаденопатія, спленомегалія		0 [0; 1]	2 [0; 3]	-0,358	> 0,05
Висип		1 [0; 1]	1 [0; 1]	-0,152	> 0,05
Гарячка		0 [0; 0]	0 [0; 0]	-0,033	> 0,05
Увеїт		0 [0; 1]	2 [2; 3]	-0,407	<0,05
Біль у шийному відділі хребта		0 [0; 1]	2 [0; 3]	-0,265	< 0,05
Гепатомегалія в дитинстві		1 [0; 1]	1 [0; 2]	-0,107	> 0,05

ПРИМІТКА: * – медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Тоді як формування віддалених позасуглобових наслідків JADI-E (табл. 3.10 та 3.12) асоціюються з наявністю АНА в дебюті захворювання ($p < 0,01$, $r = -0,3$), прийомом ГК в анамнезі ($p < 0,05$, $r = -0,2$), з підвищеним рівнем загального ХС ($p < 0,01$, $r = -0,4$) та з високою величиною ШОЕ на тлі лікування в дитинстві ($p < 0,01$, $r = 0,3$), рівень вітаміну 25-(OH)D ($p < 0,05$, $r = -0,4$) та

мали негативни зв’язок з артритом суглобів кистей ($p < 0,05$, $r = -0,3$), увеїтом ($p < 0,05$, $r = -0,4$), болем у шийному відділі хребта ($p < 0,05$, $r = -0,3$).

Таблиця 3.11

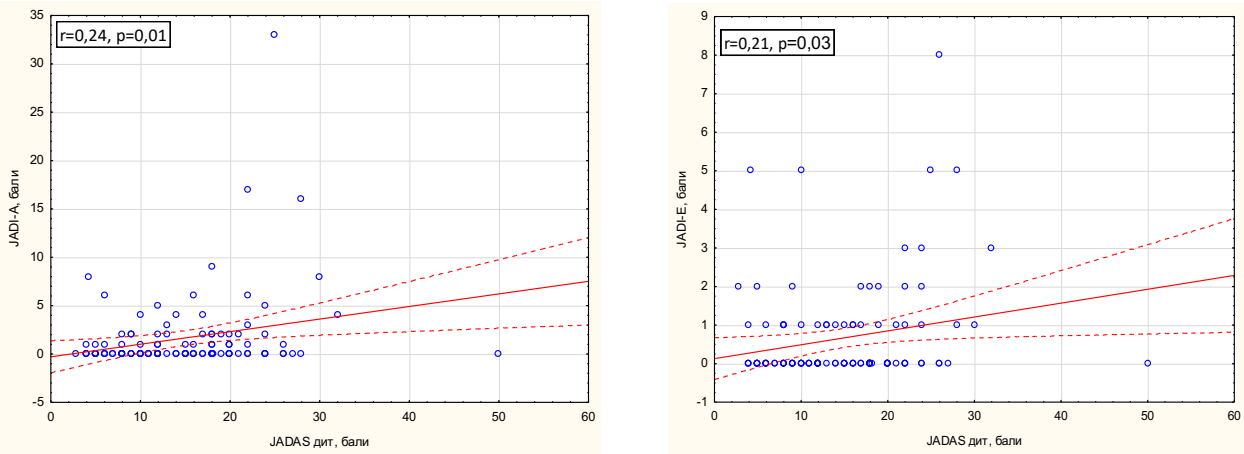
Зв'язок лабораторних маркерів у дитинстві з рівнем JADI-A в дорослому віці

Показник		Коефіцієнт кореляції	p
HLA-B27		-0,138	> 0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0,032	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, МО/мл	-0,033	> 0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	-0,031	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, Од/мл	0,125	> 0,05
АНА в дебюті		0,136	> 0,05
ШОЕ	В дебюті, мм/год	0,031	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мм/год	0,124	> 0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	0,013	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	0,114	> 0,05
ВАШ	Пацієнт в дитинстві, мм	-0,039	> 0,05
	Лікар в дитинстві, мм	0,044	> 0,05
BASDAI		0,106	> 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали		0,443	< 0,05
Прийом ГК в анамнезі		-0,131	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		0,201	> 0,05
Загальний ХС, ммоль/л		0,433	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л		-0,041	> 0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		-0,408	< 0,01
Альбумін, г/л		-0,506	< 0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		-0,100	> 0,05

В табл. 3.13 та 3.14 представлено результати зв'язку клінічних та лабораторних показників у дитинстві з кількістю деформованих суглобів та/чи анкілозів.

Встановлено, що чим вища була активність ЮРА в дитинстві за JADAS-10, тим більше деформованих суглобів та/чи анкілозів виявлено в дорослому

віці ($p < 0,05$, $r = 0,3$). Не зрозумілим є виявлений слабий обернений зв'язок кількості деформованих суглобів та анкілозів з артритом суглобів кистей ($p < 0,01$, $r = -0,3$) та артритом більше 3 суглобів ($p < 0,01$, $r = -0,3$). Виявлений сильний обернений зв'язок кількості деформованих суглобів та анкілозів з рівнем альбуміну ($p < 0,05$, $r = -0,5$).



а) *б)*

Рис. 3.13 Кореляційна залежність між активністю ЮРА в дитячому віці за JADAS-10 та віддаленими суглобовими (А.) і позасуглобовими (В.) пошкодженнями (JADI-E та JADI-A)

Встановлено, що формування негативних суглобових наслідків за JADI-A в дорослому віці асоціюється з розвитком у дитинстві артриту суглобів кистей ($p < 0,05$), болю в шийному відділі хребта ($p < 0,05$), високою активністю за JADAS-10 ($p < 0,05$), низьким рівнем вітаміну 25-(OH)D та низьким рівнем альбумінів ($p < 0,05$), а позасуглобових наслідків (за JADI-E) – з розвитком у дитинстві артриту суглобів кистей ($p < 0,05$), з підвищеним ШОЕ на фоні лікування в дитинстві ($p < 0,05$), підвищеним рівнем холестерину ($p < 0,05$), низьким рівнем вітаміну 25-(OH)D ($p < 0,05$) та з відсутністю прийому ГК в анамнезі($p < 0,05$). Кількість деформованих суглобів у дорослому віці має обернений корелятивний зв'язок з артритом більше трьох суглобів ($p < 0,05$),

артритом суглобів кистей (p < 0,05), рівнем альбуміну (p < 0,05) та прямий корелятивний зв'язок з активністю за JADAS-10 (p < 0,05) у дитячому віці [10].

Таблиця 3.12

Зв'язок лабораторних проявів у дитинстві з рівнем JADI-E у дорослому віці

Показник		Коефіцієнт кореляції	p
HLA-B27		0,032	> 0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0,021	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, МО/мл	0,043	> 0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	-0,105	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, Од/мл	0,102	> 0,05
АНА в дебюті		-0,374	< 0,01
Імунологічна група	HLA-B27	0,040	> 0,05
	АНА		
	А-ЦЦП/РФ		
	Всі маркери негативні		
ШОЕ	В дебюті, мм/год	0,023	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мм/год	0,346	< 0,01
С-РБ	В дебюті, мг/л	-0,122	> 0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	0,101	> 0,05
ВАШ	Пацієнт в дитинстві, мм	0,132	> 0,05
	Лікар в дитинстві, мм	0,151	> 0,05
BASDAI		0,401	> 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали		0,214	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		0,312	> 0,05
Загальний ХС, ммоль/л		0,438	< 0,01
Глюкоза, ммоль/л		-0,106	> 0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		-0,433	< 0,05
Альбумін, г/л		-0,441	> 0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		0,202	> 0,05
Прийом ГК в анамнезі		-0,233	< 0,05

Таблиця 3.13

Зв'язок клінічних проявів у дитинстві з кількістю деформованих суглобів, анкілози у дорослому віці

Показник		Кількість деформованих суглобів, анкілози		Коефіцієнт кореляції	p
		Без клінічного прояву	З наявним клінічним проявом		
Артрит > 3 суглобів		0 [0; 0]	1 [0; 2]	-0,323	< 0,01
Артрит суглобів кистей		0 [0; 0]	1 [0; 2]	-0,302	< 0,01
Симетричний артрит		0 [0; 0]	1 [0; 1]	-0,233	> 0,05
Рентгенологічні зміни		0 [0; 0]	2 [0; 4]	-0,112	> 0,05
Ентезит		1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,118	> 0,05
Дактиліти в дитинстві		1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,236	> 0,05
Сакроіліт в дитинстві (клінічно)		1 [0; 1]	1 [0; 1]	—	—
Біль у хребті в дитинстві		1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,022	> 0,05
Артрит за типами	олігоартрит	—	0 [0; 0]	—	—
	моноартрит	—	0 [0; 0]	—	—
	поліартрит	—	2 [0; 2]	—	—
Лімфаденопатія, спленомегалія		1 [0; 1]	2 [0; 4]	0,222	< 0,05
Висип		1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,157	> 0,05
Гарячка		1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,119	> 0,05
Увеїт		1 [0; 1]	1 [0; 2]	-0,163	> 0,05
Біль у шийному відділі хребта		1 [0; 1]	1 [0; 1]	-0,178	> 0,05
Гепатомегалія в дитинстві		1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,166	> 0,05

Таблиця 3.14

Кореляція лабораторних змін у дитинстві з кількістю деформованих суглобів, анкілозів у дорослому віці

Показник		Коефіцієнт кореляції	p
HLA-B27		0,010	> 0,05
РФ в дебюті, МО/мл		0,236	> 0,05
РФ на тлі лікування в дитинстві, МО/мл		0,186	> 0,05
А-ЦЦП в дебюті, Од/мл		-0,185	> 0,05
А-ЦЦП на тлі лікування в дитинстві, Од/мл		-0,163	> 0,05
АНА в дебюті		-0,054	> 0,05
Імунологічна група	HLA-B27	0,030	> 0,05
	АНА		
	А-ЦЦП/РФ		
	Всі маркери негативні		
ШОЕ в дебюті, мм/год		-0,023	> 0,05
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год		0,224	< 0,05
С-РБ в дебюті, мг/л		-0,042	> 0,05
С-РБ на тлі лікування в дитинстві, мг/л		-0,020	> 0,05
ВАШ пацієнт в дитинстві, мм		-0,014	> 0,05
ВАШ лікар в дитинстві, мм		0,076	> 0,05
BASDAI		0,348	> 0,05
JADAS-10 в дебюті, бали		0,303	< 0,05
Прийом ГК в анамнезі		-0,061	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		0,013	> 0,05
Загальний ХС, ммоль/л		0,102	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л		-0,043	> 0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		-0,324	> 0,05
Альбумін, г/л		-0,813	< 0,01
Кальцій загальний, ммоль/л		-0,120	> 0,05

Основні положення і результати цього розділу відображені в наукових публікаціях [172, 14, 16, 39, 40].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ СУГЛОБОВИХ І ПОЗАСУГЛОБОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ НА ЮРА ЗАЛЕЖНО ВІД ІМУНОЛОГІЧНИХ МАКЕРІВ ТА HLA-B27

Відомо, що в дорослому віці характер суглобового синдрому пов'язаний з певними імунологічними показниками та HLA-B27. Так, наявність А-ЦЦП чи РФ асоціюється з ревматоїдним артритом характерним є, а HLA-B27 – з анкілозивним спонділитом, ПсА, РеА, артритом при хворобі Крона, Уіпла, виразковим колітом. Однак в дитячому віці для ЮРА характерним є виявлення різних біомаркерів, згідно з класифікаційними критеріями ILAR-варіантів. Враховуючи, що частота виявлення цих біомаркерів є різною, складається враження, що їх роль не до кінця вивчена. Так, АНА виявляють у 30…50% усіх випадків ЮРА (38…85% при олігоартикулярних варіантах, до 50% при ПсА та 30…50% при поліартикулярних варіантах) [68, 312, 231]. РФ виявляють у 40…50% пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА та при системному варіанті, тоді як частота виявлення А-ЦЦП становить 1,8…71,4% [273]. Частота виявлення HLA-B27 у пацієнтів з ЮРА за різними даними становить 14…28,6% [317, 210, 213, 247], зокрема 61,3…85% при ентезит-асоційованому артриті [317, 392, 225]. Однак не існує єдиної думки, чи захворювання в дитячому віці, трансформуються у дорослому віці в інші захворювання, для яких необхідно переглядати діагноз, згідно з дорослою класифікацією ревматичних захворювань, чи це є один процес, що почався в дитинстві та продовжується у дорослому віці, та чи має асоційований з HLA-B27 ЮРА в дитинстві та дорослому віці спільні ознаки та відмінності [268, 286, 248].

Перебіг ЮРА залежить від варіантів його розвитку, однак, за звичай, він є непередбачуваним та може призводити як до ремісії захворювання, так і до тяжких ускладнень, що ведуть до інвалідизації та важких соціальних наслідків як в дитячому, так і в дорослому віці. Відомо, що найчастіше побічні ефекти розвиваються у хворих внаслідок тривалого прийому ГК та на тлі відсутності

адекватної відповіді на базисні хворобомодифікуючі синтетичні або біологічні препарати [293]. З іншого боку, прогностично несприятливими факторами перебігу ЮРА, що можуть призводити до інвалідизації є враження кульшових суглобів, шийного відділу хребта та розвиток увеїту [66]. Оскільки для діагностики різних варіантів ЮРА використовують, окрім характерної клінічної картини, ще й певні імунологічні маркери, такі як наявність чи відсутність РФ, А-ЦЦП, АНА, HLA-B27, цікавим є дослідження їх впливу на віддалені суглобові (JADI-A) та позасуглобові (JADI-E) наслідки ЮРА в дорослому віці.

Завданням цієї частини роботи було співставити клінічний перебіг в дитинстві і в дорослому віці залежно від імунологічних варіантів та оцінити вплив РФ, А-ЦЦП, АНА, HLA-B27 на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень.

4.1. Зв'язок клінічного варіанту ЮРА і його трансформації в дорослому віці з імунологічними маркерами та HLA-B27

Завданням цієї частини роботи було дослідити особливості клінічних проявів та перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА з різними імунологічними маркерами та HLA-B27.

З 168 обстежених вибрано 132 молодих дорослих із різними варіантами ЮРА в анамнезі, у яких було проведено дослідження всіх необхідних для аналізу імунологічних маркерів та HLA-B27. Серед обстежених було 70 жінок та 62 чоловіків, віком 24,3±8,3 років, тривалістю захворювання – 13,6±9,3 років, з яких 21,2% мали тривалість захворювання більше як 20 років. Згідно ILAR класифікації ЮРА, в 12 пацієнтів (9,1%) діагностовано РФ(+) поліартрит, у 30 (22,7%) пацієнтів – РФ(–) поліартрит, у 32 (25%) пацієнтів – персистивний олігоартрит, у 19 (14,4%) пацієнтів – поширений олігоартрит, у 20 (15,2%) пацієнтів – ентезит-асоційований артрит та у 19 (14,4%) пацієнтів – системний варіант. Пацієнти з псоріатичним та недиференційованим артритом не входили в дослідження.

Частота виявлення цих маркерів представлена на рис. 4.1. Так, HLA-B27 антиген виявлено у 38 пацієнтів (28,8% всіх хворих з ЮРА), РФ та (або) А-ЦЦП – у 30 пацієнтів (19,6%), АНА – у 12 пацієнтів (9,8%), негативність за всіма маркерами – у 52 пацієнтів (41,7%) [5, 10].

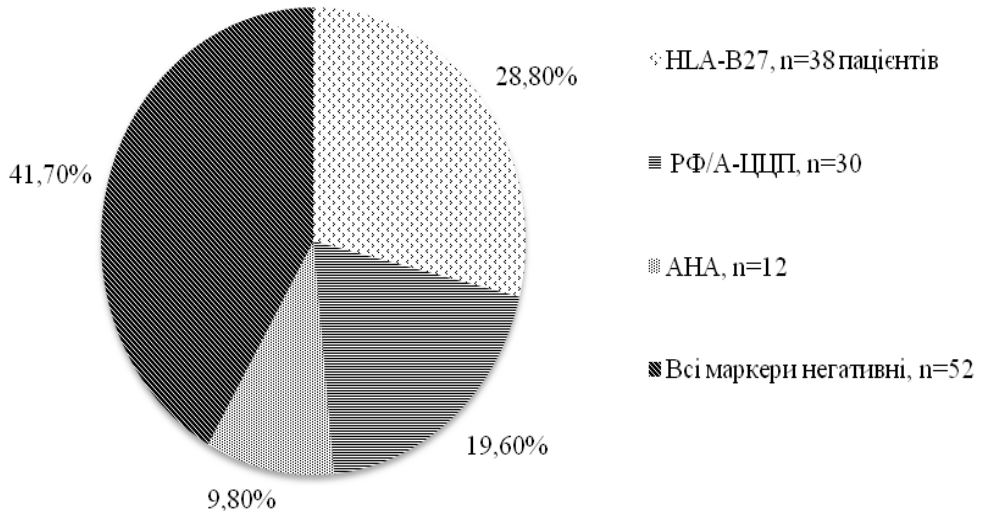


Рис. 4.1. Частота виявлення різних імунологічних маркерів та HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮРА

Частота різних імунологічних маркерів та HLA-B27 залежно від варіанту ЮРА за ILAR-класифікацією представлена на рис. 4.2 та в табл. 4.1. Встановлено, що HLA-B27 був присутній у 95% (n = 19) пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, у 64,9% (n = 16) пацієнтів з поширеним та персистивним олігоартритом та в 9,1% (n = 1) пацієнтів з РФ (+) поліартритом, причому у цього пацієнта також був виявлений РФ. Серед АНА позитивних пацієнтів домінували хворі з поширеним та персистивним олігоартритом (26,3%, n = 5 пацієнтів та 6,25%, n = 2 пацієнта відповідно), 12,9% (n = 4 пацієнта) з РФ(–) поліартритом та 1 пацієнт (5,3%) з системним варіантом. 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 в 15,6% (n = 5 пацієнтів) та 21,1% (n = 4 пацієнта) відповідно при персистивному та поширеному олігоартриті. Негативність за

всіма маркерами спостерігалась при системному варіанті (68,4%, n = 13 пацієнтів), РФ(–) поліартриті (63,3% або n = 19 пацієнтів) та при олігоартриті персистивному і поширеному (відповідно 50%, n = 16 пацієнтів та 15,8%, n = 3 пацієнта) і лише в 1 (5%) пацієнта з ентезит-асоційованим артритом.

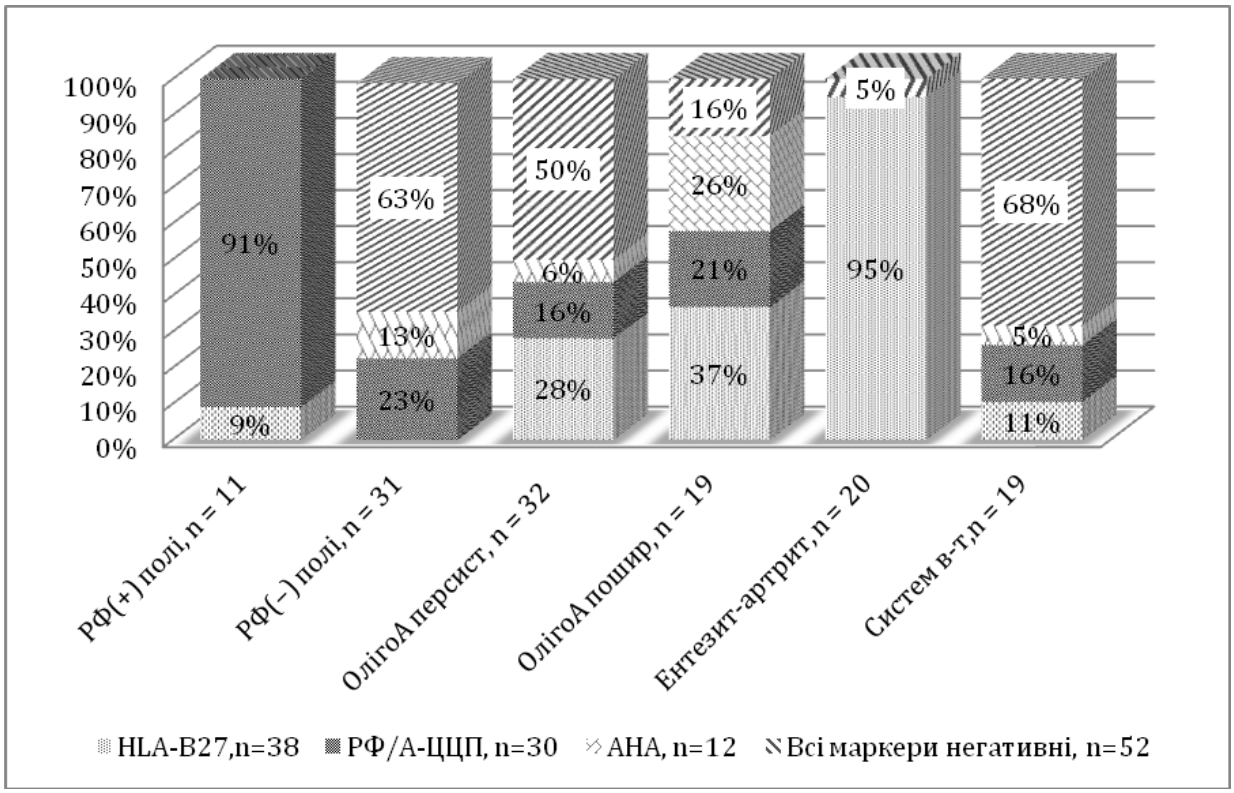


Рис. 4.2. Частота виявлення імунологічних маркерів та HLA-B27 залежно від ILAR-варіанту ЮРА

Таблиця 4.1

Клінічні варіанти ЮРА в дитячому віці залежно від наявності імунологічних маркерів та HLA-B27 та їх частота

Встановлений діагноз	Виявлений маркер, абс. (%)			
	HLA-B27 (n = 38)	РФ/ А-ЦЦП (n = 30)	АНА (n = 12)	Всі маркери негативні (n = 52)
РФ(+) поліартрит (n = 11)	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0	0
РФ(–) поліартрит (n = 31)	0	7 (22,6%)	4 (12,9%)	19 (36,5%)
Олігоартрит персистивний (n = 32)	9 (28,1%)	5 (15,6%)	2 (6,25%)	16 (50%)
Олігоартрит поширений (n = 19)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)
Ентезит-асоційований артрит(n = 20)	19 (95%)	0	0	1 (5%)
Системний варіант (n = 19)	2 (10,5%)	3 (15,8%)	1(5,3%)	13 (68,4%)
Всього (n = 132)	38 (100%)	30 (100%)	12 (100%)	52 (100%)

При дослідженні частоти виявлення імунологічних маркерів та HLA-B27 у пацієнтів з ЮРА залежно від трансформації в дорослому віці у різні нозологічні форми згідно номенклатури дорослих (рис. 4.3 і табл. 4.2) встановлено, що всі пацієнти з псоріатичним артритом були HLA-B27 позитивними, з двох пацієнтів з хворобою Стілла в дорослому віці один мав всі негативні маркери, а один мав позитивні АНА. Пацієнти з клінічною картиною ревматоїдного артриту у 48,9% (22 пацієнти) мали позитивні РФ/А-ЦЦП, у 44,4% (20 пацієнтів) мали негативні всі маркери, у 6,7% (3 пацієнти) – позитивні АНА. Хворі з анкілозивним спондилітом чи недиференційованим спондилоартритом у 61,5% (n = 24) мали позитивний HLA-B27, у 30,8% (n = 12) були негативні за всіма маркерами та у 7,7% (n = 3) мали позитивні РФ/А-ЦЦП. Пацієнти з недиференційованим артритом у 54,5% (n = 12) мали 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, в переважній більшості були негативними за всіма маркерами (59,1%, n = 13) або ж були позитивними за HLA-B27 (31,8%, n = 7) та по 4,5% (n = 1) мали позитивні АНА чи РФ/АЦЦП.

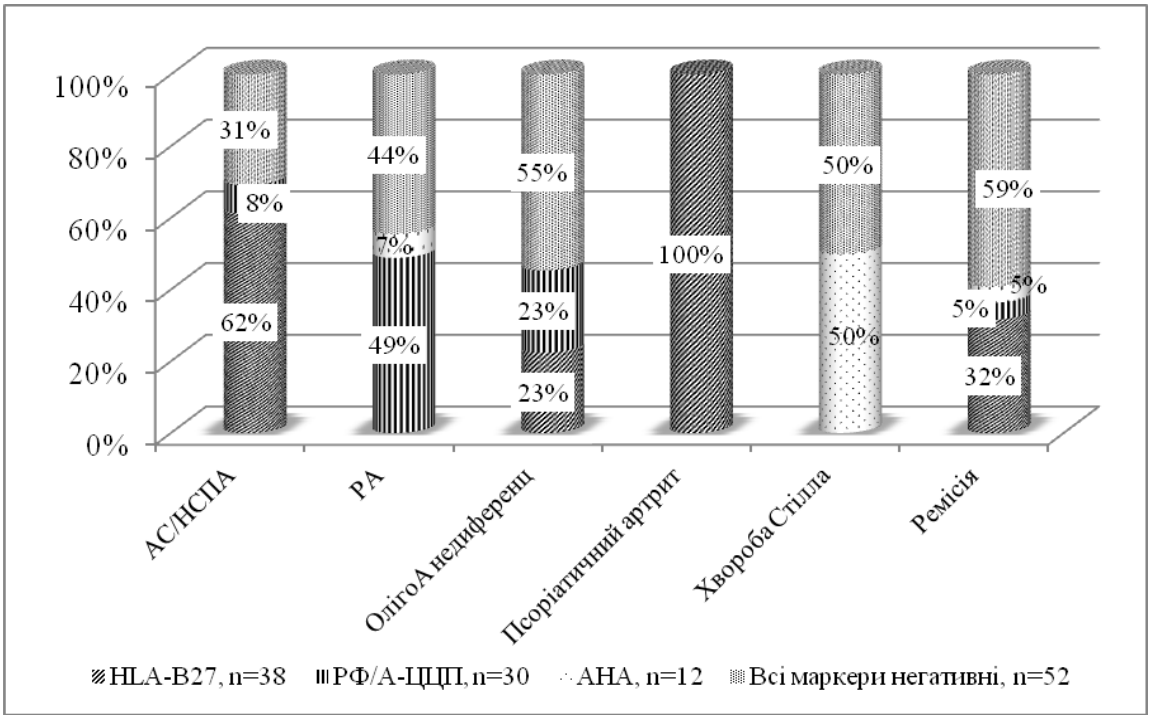


Рис. 4.3 Частота (%) імунологічних маркерів та HLA-B27 залежно від клінічного варіанту трансформації в дорослому віці

Таблиця 4.2

Відповідність ILAR-варіантів ЮРА формальним діагностичним критеріям ревматичних захворювань дорослого віку з різними імунологічними маркерами і HLA-B27 та їх частота

Встановлений діагноз	Виявлений маркер, абс. (%)			
	HLA-B27 (n = 38)	**РФ/ А-ЦЦП (n = 30)**	**АНА (n = 12)**	**Всі маркери негативні (n = 52)**
АС/НСПА (n = 39)	24 (61,5%)	3 (7,7%)	0	12 (30,8%)
РА (n = 45)	0	22 (48,9%)	3(6,7%)	20 (44,4%)
Олігоартрит недиференційований (n = 22)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	0	12 (54,5%)
Псоріатичний артрит (n = 2)	2 (100%)	0	0	0
Хвороба Стілла у дорослих (n = 2)	0	0	1 (50%)	1 (50%)
Ремісія (n = 22)	7 (31,8%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	13 (59,1%)

4.2 Особливості клінічних проявів та перебігу захворювання у дорослих пацієнтів з ЮРА з різними імунологічними маркерами та HLA-B27

Завданням цієї частини роботи було вивчення частоти виявлення різних імунологічних маркерів та HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі з оцінкою клінічних особливостей перебігу артриту в дорослому віці та аналіз віддалених наслідків у цих пацієнтів.

Відповідно до розподілу за специфічними імунологічними маркерами та HLA-B27, ми сформували групи дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі, а саме: I група – 38 пацієнтів позитивних за HLA-B27; II група – 30 пацієнтів, позитивних за РФ та (або) А-ЦЦП; III група – 12 пацієнтів, позитивних за АНА; IV група – 52 пацієнтів, негативних за всіма маркерами [5].

Як видно з табл. 4.3, групи не відрізнялися між собою за віком та статтю, віком дебюту захворювання, ІМТ. Однак, в групі HLA-B27-позитивних пацієнтів більше було пацієнтів з інвалідністю, ніж в А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($p < 0,05$) та в АНА-позитивних і в групі негативних за всіма маркера пацієнтів з інвалідністю було більше, ніж в групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (всі $p < 0,05$). Хоча в II групі виявляли більше болючих та деформованих суглобів, ніж в IV групі (всі $p < 0,05$) та вищий показник суглобових пошкоджень JADI-A, ніж в I групі ($p < 0,05$). В III групі частіше виявляли увеїт, ніж в II групі ($p < 0,05$), а відмінностей з іншими групами не виявлено (всі $p > 0,05$). Показник позасуглобових пошкоджень був вищим в III групі порівняно з I та II групами (всі $p < 0,05$). Найшвидше діагноз встановлювали в II групі, порівняно з I та III (всі $p>0,05$). Активність захворювання у дорослому віці за DAS-28 не відрізнялася між усіма групами (всі $p > 0,05$), однак за JADAS-10 в II групі вона була вищою, ніж в I ($p < 0,05$), а в IV – нищою, ніж у I ($p < 0,05$). За рівнем ШОЕ в дебюті захворювання групи не відрізнялися (всі $p > 0,05$),а в дорослому віці у I і IV групах ШОЕ було вищим, ніж у I групі (всі $p < 0,05$), хоча С-РБ в I групі був вищим, ніж в III групі, а в II – вищим, ніж в IV групі (всі $p < 0,05$) на момент огляду. За рівнем загального ХС та серцево-судинним ризиком групи не відрізнялися (всі

p > 0,05). Також не виявлено відмінностей за тривалістю прийому ХМПРП та постійною дозою ГК між всіма групами (всі p > 0,05), хоча кумулятивна доза ГК була вищою в IV групі, порівняно з II групою (p < 0,05). За рівнем фізичного та психологічного благополуччя за SF-36 відмінностей між групами не виявлено (всі p > 0,05).

Таблиця 4.3

Клінічна характеристика дорослих пацієнтів на ЮРА за специфічними генетичними/імунологічними маркерами

Клінічні дані	**HLA-B27 M±SD, n = 38 (1)**	**А-ЦЦП /РФ M±SD, n = 30 (2)**	**АНА M±SD, n = 12 (3)**	**Всі маркери негативні M±SD, n = 52 (4)**	**p**
Вік, роки	23,6±6,7	23,7±7,3	20,8±3,9	22,9±7,2	Всі p > 0,05
Стать (ж/ч)	20 (52,6%) / 18 (47,4%)	18 (60%)/ 12 (40%)	7 (58,3%) / 5 (41,7%)	22 (42,3%)/ 30 (57,7%)	Всі p > 0,05
Зріст, м	1,8±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	Всі p > 0,05
ІМТ, кг/м^2	22,6±1,2	20,3±1,4	20,7±3,4	19,5±3,9	Всі p > 0,05
Навчаються	18 (47,4%)	8 (26,7%)	7 (58,3%)	31 (59,6%)	p 1-2 < 0,05, p 2-3 < 0,05, p 2-4 < 0,05
Працюють	14 (36,8%)	5 (16,7%)	3 (25%)	13 (25%)	Всі p > 0,05
Інвалідність	20 (52,6%)	7 (23,3%)	10 (83,3%)	35 (67,3%)	p 1-2 < 0,05, p 2-3 < 0,05, p 2-4 < 0,05
Час відтермінування діагнозу, місяці	32,9 [21,7; 40,3]	9,3 [8,8; 10,1]	39,1 [29,9; 42,6]	16,3 [29,5; 35,6]	p 1-2 < 0,05, p 2-3 < 0,05, p 3-4 < 0,05
Вік дебюту захворювання, роки	11,2±3,8	9,0±3,7	12,1±3,2	7,5±5,7	Всі p > 0,05
Деформовані суглоби / анкілози (кількість)	1 [0; 3]	2 [0; 3]	1 [0; 2]	0 [0; 4]	p 2-4 < 0,05
Кількість болючих суглобів	2 [1; 4]	4 [2; 6]	2 [0; 5]	0	p 2-4 < 0,05
Наявність увеїту	4 (10,5%)	0 (0%)	3 (25,0%)	7 (13,5%)	p 2-3 < 0,05
JADI-A, бали	2,0 [0; 3,9]	4,4 [0; 4,9]	1 [0; 2,2]	1,9 [0; 5,1]	p 2-3 < 0,05
JADI-E , бали	0,5 [0; 1,1]	0,4 [0; 0,7]	1,3 [0; 1,5]	0,7 [0; 1,5	p 1-3 < 0,05, p 2-3 < 0,05
DAS-28 у дорослому віці	3,6±1,5	4,1±1,8	3,7±1,0	2,7±1,1	Всі p > 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали	12,9±6,6	15,0±7,5	19,3±6,0	15,3±9,1	p 1-3 < 0,05
JADAS-10 в дорослому віці, бали	9,1±6,2	10,7±9,1	10,8±6,9	7,1±5,3	p 1-2 < 0,05, p 1-4 < 0,05

Продовження табл. 4.3

Клінічні дані	**HLA-B27 M±SD, n = 38 (1)**	**А-ЦЦП /РФ M±SD, n = 30 (2)**	**АНА M±SD, n = 12 (3)**	**Всі маркери негативні M±SD, n = 52 (4)**	**p**
ШОЕ в дебюті захворювання, мм/год	45,3 [38,2; 91,0]	26,3 [17,8; 30,5]	21,3 [15,4; 28,2]	29,2 [22,3; 35;6]	Всі p > 0,05
ШОЕ на момент огляду, мм/год	21,6 [17,5; 25,8]	22,8 [17,3;31,2]	17,0 [10,2; 32,5]	11,3 [7,9; 25,6]	p 1-4 < 0,05, p 2-4 < 0,05
С-РБ в дебюті, мг/л	25,6 [4,4; 36,5]	24,4 [5,8; 33,3]	19,6 [2,5; 29,7]	31,1 [9,2; 33,5]	Всі p > 0,05
С-РБ на момент огляду, мг/л	28,4 [4,8; 42,9]	24,9 [5,7; 41,2]	22,1 [4,9; 51,2]	7,3 [1,2; 10,9]	p 1-3 < 0,05, p 2-4 < 0,05
ВАШ пацієнт/лікар в дитинстві, мм	62,5±21,7/ 52,1±18,2	60,0±23,3/ 52,5±19,1	77,1±16,0/ 61,4±10,7	68,4±21,6/ 54,4±19,0	Всі p > 0,05 / Всі p > 0,05
ВАШ пацієнт/лікар в дорослому віці, мм	40,5±25,3/ 33,4±24,6	36,9±17,9/ 32,5±25,6	38,9±21,8/ 31,5±24,1	33,1±25,1/ 24,8±11,6	Всі p > 0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,8±1,4	4,3±1,3	4,9±0,7	4,3±0,9	Всі p > 0,05
EULAR серцево-судинний ризик	1,5±1,0	0,6±0,2	1,0±0,8	0,9±0,6	Всі p > 0,05
Постійна доза преднізолону, мг	5,8±2,4	9,2±5,8	9,0±5,5	3,7±0,7	Всі p > 0,05
Кумулятивна доза ГК, мг	2203,9 [0; 4546,9]	4475,7 [0; 7598,4]	5396,2 [0; 6516,6]	12443,3 [2103,1; 13542,9]	p 2-4 < 0,05
Тривалість прийому ХМПРП, роки	4,9 [0; 4,9]	5,4 [1,0; 6,4]	5,1 [0; 6,4]	5,5 [0; 5,8]	Всі p > 0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	44,7±9,7	45,1±9,7	44,1±10,7	45,0±8,5	Всі p > 0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	44,5±12,9	45,9±10,7	52,7±9,9	42,4±7,4	Всі p > 0,05
Соціальні фактори впливу на здоров'я	4,5±2,5	4,4±2,3	2,0±1,6	3,3±1,9	Всі p > 0,05

Найбільш виражені суглобові (JADI-A) віддалені наслідки ЮРА в дорослому віці (табл. 4.3, рис. 4.4,) виявлено в групі А-ЦЦП/РФ(+) пацієнтів (3,4 [0; 4,90]), порівняно з HLA-B27-позитивними пацієнтами ($p < 0,05$). Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у групі АНА-позитивних хворих (1,3 [0; 1,5]), порівняно з більш сприятливими наслідками в 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.

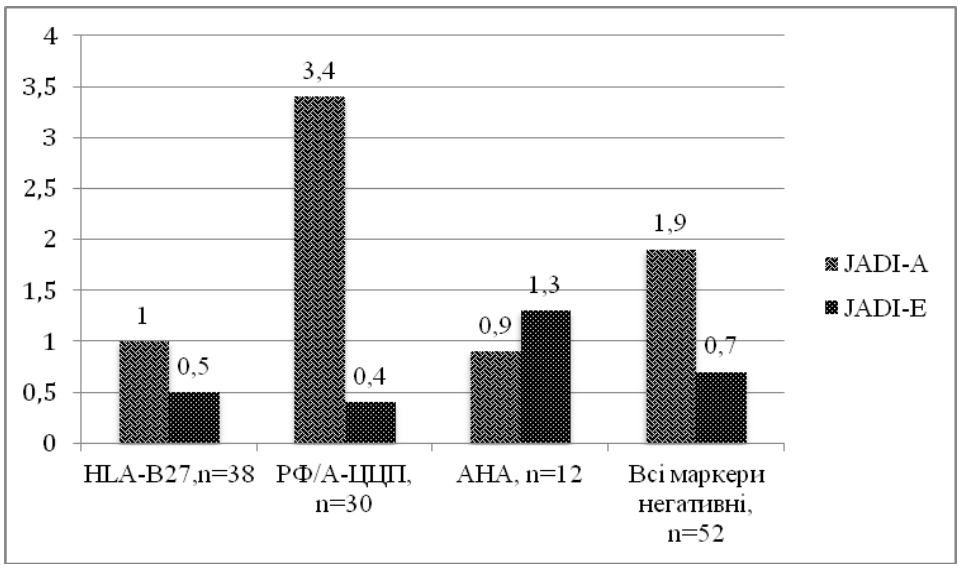


Рис. 4.4. Середні значення суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з різними імунологічними маркерами та HLA-B27

Оскільки, HLA-B27(+) пацієнти мали найнижчі показники віддалених суглобових та позасуглобових проявів, нами проаналізовано клінічні та соціальні дані хворих з HLA-B27(+) в дитячому та дорослому віці (табл. 4.4) [25]. З 38 HLA-B27(+) дорослих хворих з ЮРА було 29 чоловіків (76,3%) та 9 жінок (23,7%). Незакінчену вищу або вищу освіту мали 76,3% хворих. 31,6% дорослих з ЮРА були працевлаштованими, а 15,8% – не працювали.

Тривалість захворювання більше 10 років була у 44,7% хворих. У 63,2% дорослих хворих захворювання протікало у вигляді олігоартриту і лише у 7,9% – поліартриту. Більшість хворих (71%) мали функціональну недостатність суглобів (ФНС) 1-2 ступеню та рентгенологічні зміни 0-2 стадії в суглобах, лише у 5,3% хворих рентгенологічні зміни відповідали III рентгенологічній стадії.

Аналізуючи проведену терапію протягом усього періоду захворювання, було встановлено, що HLA-B27-позитивні пацієнти з ЮРА отримували 2-3 ХМПРП (31,6%), комбінацію НПЗП та 1 ХМПРП (26,3% пацієнтів) та більше 1 ХМПРП разом з ІБТ (21,1% пацієнтів). Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці була у 42,1% пацієнтів, причому 26,3% потребували призначення ІБТ у вигляді інгібіторів фактору некрозу пухлин ФНП-α.

Таблиця 4.4

Клінічна характеристика HLA-B27-позитивних дорослих пацієнтів з ЮРА

Показники		**Абс. (%), n = 38**
Стать	Жінки	9 (23,7%)
	Чоловіки	29 (76,3%)
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	Ентезит-асоційований артрит	19 (50%)
	Олігоартрит поширений	7 (18,4%)
	Олігоартрит персистивний	9 (23,7%)
	Системний	2 (5,3%)
	РФ(+) поліартрит	1 (2,6%)
Трансформація в дорослому віці	АС/НСПА	24 (63,2%)
	Олігоартрит недиференційований	5 (13,2%)
	Ремісія	7 (18,4%)
	Псоріатичний артрит	2 (5,3%)
Тривалість захворювання	до 5 років	9 (23,7%)
	5…10 років	12 (31,6%)
	понад 10 років	17 (44,7%)
Рентгенологічна стадія	зміни відсутні	6 (15,8%)
	I стадія	12 (31,5%)
	II стадія	13 (34,2%)
	III стадія	7 (18,4%)
Функціональна недостатність суглобів	1 ступінь	15 (39,5%)
	2 ступінь	12 (31,5%)
	3 ступінь	2 (5,3%)
Потреба в протезуванні		9 (23,7%)
Наявність інвалідності внаслідок ЮРА		13 (34,2%)
Активність захворювання за шкалою JADAS-10	< 5	15 (39,5%)
	5-15	13 (34,2%)
	15-25	10 (26,3%)
	25-40	0
Суглобовий синдром	Олігоартрит	24 (63,2%)
	Моноартрит	2 (5,3%)
	Поліартрит	3 (7,9%)

Продовження табл. 4.4

Показники		Абс. (%), n = 38
Віддалені наслідки	JADI-A	1,0 [0; 1,9]
	JADI-E	0,5 [0; 1,1]
Отримана терапія	лише НПЗП	8 (21,1%)
	1 ХМПРП + НПЗП	10 (26,3%)
	2-3 ХМПРП	12 (31,6%)
	1 та > ХМПРП + ІБТ	8 (21,1%)
Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці		16 (42,1%)
Необхідність ІБТ в дорослому віці		10 (26,3%)
Біологічна терапія	зараз є	7 (18,4%)
	була раніше	7 (18,4%)
	немає	24 (63,2%)
Освіта	середня	9 (23,7%)
	неповна вища	18 (47,4%)
	вища	11 (28,9%)
Зайнятість	учиться	20 (52,6%)
	працює	12 (31,6%)
	не працює	6 (15,8%)

При аналізі клінічних проявів HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮРА у дитячому та дорослому віці (табл. 4.5) встановлено, що в дитинстві спостерігалася триваліша ранкова скутість (Me 40 [20; 60] хв), порівняно з дорослим віком (10 [5; 30]; $p < 0,001$). На відміну від дитячого віку, в дорослому віці частіше розвивався біль у будь-якому відділі хребта (27,5% проти 2,5%, $p < 0,01$), сакроіліїт (15,0% проти 5,0%, $p < 0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45,0% проти 15,0%, $p < 0,01$). За розвитком увеїту та дактилітів в дитинстві та в дорослому віці не відрізнялися.

Таблиця 4.5

Клінічні прояви у дитячому та дорослому віці HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮРА

Клінічний прояв	В дитинстві	В дорослому віці	p
Артрит більше 3 суглобів	14 (36,8%)	8 (21,1%)	> 0,05
Артрит суглобів кистей	9 (26,4%)	4 (10,3%)	> 0,05
Симетричний артрит	8 (20,5%)	7 (18,0%)	> 0,05
Ентезит	21 (55,3%)	18 (47,4%)	> 0,05
Дактиліти	13 (33,3%)	3 (7,7%)	> 0,05
Сакроіліит	2 (5,0%)	8 (21,1%)	< 0,05
Біль у хребті	1 (2,5%)	11 (27,5%)	< 0,01
Олігоартрит	6 (15,0%)	18 (45%)	< 0,01
Увеїт	3 (7,9%)	4 (10,3%)	> 0,05
Ранкова скутість, хвилини	40 [20; 60]	10 [5; 30]	< 0,01
Висипка	1 (2,5%)	0	> 0,05
Ентероколіт у дорослому віці	1 (2,5%)	0	> 0,05
Прийом ГК	21 (58,3%)	8 (22,2%)	> 0,05

Отже, наявність HLA-B27 антигену виявлено у 28,8% обстежених хворих з ЮРА, а при перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, у 75,9% у дорослому віці розвинувся анкілозивний спондиліт чи недиференційований спондилоартрит, у 6,9% – недиференційований артрит, у 3,4% – ПсА та у 13,8% – ремісія захворювання. Наявність HLA-B27 антигену асоціюється з розвитком на 70,5% меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ(+). Клінічні прояви суглобового синдрому мають певні вікові особливості у HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮРА: в дитинстві у таких хворих відмічається триваліша ранкова, порівняно з дорослим віком. Тоді як в дорослому віці достовірно частіше розвивається біль у хребті (27,5% проти 2,5%; $p < 0,01$), сакроіліит (15,0% проти 5,0%; $p < 0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45% проти 15,0%, $p < 0,01$).

У дорослих пацієнтів з ЮРА, позитивних за А-ЦЦП та (або) РФ, захворювання протікає з ураженням більшої кількості суглобів, ніж в групі пацієнтів, негативних за всіма маркерами та на 17,6% ($p < 0,05$) вищою активністю за JADAS-10 в дорослому віці, ніж в HLA-B27-позитивних пацієнтів. У АНА-позитивних хворих з ЮРА виявляють на 38,5% ($p < 0,05$) більшу вираженість позасуглобових пошкоджень в дорослому віці порівняно з А-ЦЦП/РФ та на 52% ($p < 0,05$) – порівняно з HLA-B27- позитивними пацієнтами.

4.3. Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з різними варіантами перебігу ЮРА

Завданням цієї частини роботи було оцінити віддалені наслідки ЮРА на стан пружно-еластичних властивостей аорти і артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в зіставленні з клінічним перебігом і традиційними чинниками ризику виникнення серцево-судинних подій.

В дослідження включено 57 дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі незалежно від наявності активного запалення на момент огляду з середньою тривалістю захворювання 12,7±6,2 років та 37 пацієнтів контрольної групи [36]. Пацієнти з ЮРА та контрольної групи не відрізнялися між собою за віком і співвідношенням статей (всі $p > 0,05$) (табл. 4.6). Ця група з 57 пацієнтів також не відрізнялася від основної групи хворих з ЮРА ні за віком, ні за статтю (всі $p > 0,05$) та за розподілом згідно ILAR-варіантів ЮРА. Пацієнти з ЮРА були нижчі зростом, ніж особи контрольної групи ($p < 0,05$), хоча ІМТ у них практично не відрізнявся (табл. 4.6). При порівнянні пацієнтів з ЮРА та осіб контрольної групи за факторами серцево-судинного ризику різниці ні щодо статусу куріння, ні щодо рівнів загального ХС і глюкози крові, ні щодо загального серцево-судинного ризику за Фремінгемською шкалою не виявили (усі $p > 0,05$). Проте у хворих на ЮРА був вищий рівень С-РБ ($p < 0,01$) (табл. 4.6). Серед 57 обстежених пацієнтів домінували хворі з персистивним

олігоартритом (n = 13; 22,8 %), РФ(–) поліартритом (n = 14; 24,6 %) і ентезит-асоційований артрит (n = 10; 17,5%). Активне захворювання на час обстеження було у 38 (82,6%) пацієнтів. Більшість пацієнтів отримували раніше ХМПРП у вигляді метотрексату (n = 31; 54,3%) та системних ГК (n = 23; 40,3%), а на момент обстеження цю терапію отримували відповідно 49,1 і 19,3% пацієнтів.

Таблиця 4.6

Серцево-судинні чинники ризику пацієнтів на ЮРА та в осіб контрольної групи

Показник	**Контрольна група (n = 37)**	**Хворі на ЮРА (n = 57)**
Вік, роки	24,6±7,5	23,2±6,7
Чоловіки, n (%)	18 (48,6%)	23 (40,4%)
ІМТ, кг/м^2	23,4±5,09	21,1±4,31
Курці, n (%)	15 (55,5%)	27 (57%)
Раніше курили	7 (25,9%)	13 (27%)
Цигарко-роки	0,29±0,04	0,30±0,17
Загальний ХС, ммоль/л	4,9±1,5	4,9±1,4
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,5	4,7±0,5
С-РБ, мг/л	0,9 [0,4; 1,2]	29,81 [4,1; 32,5]**
Фремінгемський серцево- судинний ризик, ум. од.	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]
EULAR серцево- судинний ризик, ум. од.	0,4±0,2	0,6±0,3
JADAS-10 > 6 балів, n (%)	-	38 (82,6%)
JADI-A, бали	-	4 [0; 6]
JADI- E, бали	-	1 [0; 2]
Прийом ХМПРП в анамнезі, n (%)	-	31 (54,3%)
Прийом ГК в анамнезі, n (%)	-	23 (40,3%)
Прийом ХМПРП на момент обстеження, n (%)	-	27 (49,1%)
Прийом ГК на момент обстеження, n (%)	-	11 (19,3%)

Обстеження пацієнтів і осіб контрольної групи включало оцінку факторів серцево-судинного ризику та інтегрального ризику за Фремінгемським дослідженням та EULAR серцево-судинний ризик. Обстежених пацієнтів розподілили на дві групи: I група – 16 осіб (у 4 з них протезовані колінні та/або кульшові суглоби) зі звуженням суглобових щілин IV рентгенологічної стадії (4

бали), яка визначала агресивніший перебіг ЮРА, II група – 41 хворий зі звуженням суглобових щілин I – II рентгенологічної стадії (0-2 бали). В табл. 4.7 представлена клінічна характеристика пацієнтів цих груп, де видно, що вони не відрізнялися за віком і співвідношенням статей. Однак, у I групі домінували пацієнти із РФ(–) поліартитом (50%) та із системним варіантом ЮРА (25%), що не було властиво II групі ($p < 0,05$). У пацієнтів цієї групи була довша тривалість захворювання ($p < 0,05$), тривалість прийому ГК ($p < 0,01$) і вища їх кумулятивна доза ($p < 0,05$), що отримало вияв у частішому відставанні в розвитку від однолітків ($p < 0,05$). Також, вони частіше отримували ХМПРП ($p < 0,05$) та ІБТ ($p < 0,05$), що свідчить про агресивніший перебіг захворювання у цій групі.

Таблиця 4.7

Клініко-демографічна характеристика хворих на ЮРА

Показник		I група (n = 16)	II група (n = 41)
Чоловіки, n (%)		5 (31,3%)	18 (43,9%)
Вік, роки		24,1±2,6	23,5±2,5
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	Поліартрит, РФ(+), n (%)	2 (12,5%)	4 (9,7%)
	Поліартрит, РФ(–), n (%)	8 (50%)	6 (14%)*
	Ентезит-асоційований артрит, n (%)	0	10 (24,3%)*
	Олігоартрит поширений, n (%)	0	5 (12,2%)
	Олігоартрит персистивний, n (%)	2 (12,5%)	11 (26,8%)*
	Системний артрит, n (%)	4 (25%)	5 (12,2%)*
Тривалість захворювання, роки		16,5±8,09	11,9±7,6*
Відставання в розвитку від однолітків, n (%)		4 (25%)	1 (2,4%)*
Тривалість прийому ГК, міс		81,7±12,8	15,3±8,5**
Тривалість прийому ХМПРП, роки		5,2±3,0	4,9±2,1
Кумулятивна доза ГК, мг		31117,7 [315,6; 32415,9]	2846,7 [118,7; 29574,1]*
Прийом ГК в анамнезі, n (%)		14 (87,5%)	9 (21,9%)*
Прийом ГК на момент обстеження, n (%)		1 (6,2%)	10 (24,4%)*
Прийом ХМПРП в анамнезі, n (%)		13 (81,2%)	18 (43,9%)*
Прийом ІБТ, n (%)		6 (37,5%)	6 (14,6%)*

ПРИМІТКИ: Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді M±SD; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

При порівнянні показників артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі у хворих на ЮРА і у здорових осіб суттєвих відмінностей брахіального і центрального АТ та радіальної ШППХ не виявлено (усі $p > 0,05$), однак, АР ($p < 0,05$) та AIx75 ($p < 0,05$) були вищими, а ШППХ на відрізку між сонною та стегновою артеріями була нижчою ($p < 0,05$) у пацієнтів з ЮРА, ніж у контрольній групі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники артеріальної гемодинаміки у хворих на ЮРА порівняно з контрольною групою

Показник	Контрольна група (n = 37)	Хворі на ЮРА (n = 47)
ЧСС, за 1 хв	74,5±11,5	81,2±13,1*
БСАТ, мм рт. ст.	117,1±9,4	113,9±13,9
БДАТ, мм рт. ст.	74,1±7,4	71,2±9,3
БПАТ, мм рт. ст.	43,0±7,7	42,3±11,4
ЦСАТ, мм рт. ст.	102,4±9,4	99,9±11,6
ЦДАТ, мм рт. ст.	74,5±7,1	73,5±8,1
ЦПАТ, мм рт. ст.	27,3±5,5	26,4±7,4
ΔСАТ, мм рт. ст.	17,7±6,0	14,0±5,3
ШППХ К-Ф, м/с	7,0±2,0	5,3±2*
ШППХ Р, м/с	6,7±1,3	6,8±1,1
АР, мм рт. ст.	1 [-1; 2,5]	3 [0; 6] *
AIx75, %	2 [-2,8; 10,8]	11,5 [1,3; 19] *
Індекс ампліфікації, %	161,5±18,8	159,9±18,7

ПРИМІТКИ: * – $p < 0,05$

Ми оцінили й зіставили показники артеріальної гемодинаміки у двох групах хворих на ЮРА, яких поділили за наявністю рентгенологічних ознак значного звуження суглобових щілин як наслідку виражених деструктивних змін у суглобах.

Ці дві групи між собою суттєво не відрізнялися за традиційними чинниками серцево-судинного ризику та їх інтегральним показником за Фремінгемською шкалою (усі $p > 0,05$), (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Чинники серцево-судинного ризику у хворих на ЮРА та контрольної групи

Показник	I група (n = 16)	II група (n = 41)
ІМТ, кг/м^2	19,4±4,0***	21,8±4,3
Щоденне куріння, n (%)	5 (31,25%)	8 (19,5%)
Цигарко-роки	2,0±1,4	2,0±0,5
Загальний ХС, ммоль/л	4,6±1,0	5,1±1,6
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,7	4,7±0,6**
С-РБ, мг/л	30,3 [2,8; 35,1]*	23,3 [6,2; 28,0]
Фремінгемський серцево-судинний ризик, ум. од.	1,4±0,6	0,9±0,8
JADAS-10, ум. од.	4,8±1,3	3,0±1,1

ПРИМІТКИ: Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

При порівняльному аналізі артеріальних гемодинамічних показників у обстежених групах пацієнтів з ЮРА, встановлено зниження ΔСАТ (в середньому на 2,2 мм рт. ст., що становить 29,9% за рахунок збільшення ЦСАТ), збільшення АР та AIx75 (на 4,2 мм рт. ст., що становить 66,6%; $p < 0,05$ та в середньому на 3,6%; $p < 0,01$ відповідно) у I групі та відсутність відмінностей за всіма показниками у II групі порівняно з контролем (всі $p > 0,05$). При цьому середні значення АР і AIx75 у I групі були вищими за ці показники у II групі ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно), а ШППХ в обох групах не відрізнялася (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники артеріальної гемодинаміки у пацієнтів з ЮРА двох груп

Показник	I група (n = 16)	II група (n = 41)
ЧСС, за 1 хв	91,3±9,5	77,7±12,7## ***
БСАТ, мм рт. ст.	113,8±12,1	113,9±14,9
БДАТ, мм рт. ст.	69,2±11,4	72,4±8,5
БПАТ, мм рт. ст.	44,6±11,4	41,5±11,5
ЦСАТ, мм рт. ст.	101,3±11,4	99,3±11,8
ЦДАТ, мм рт. ст.	73,4±7,0	73,5±8,6
ЦПАТ, мм рт. ст.	27,9±7,1	25,8±7,6
ΔСАТ, мм рт. ст.	12,4±4,3	14,6±5,6**
ШППХ Р, м/с	7,5±1,4	6,7±1,8
АР, мм рт. ст.	5,7 [4,9; 6]	1,5 [1,4; 3]# *
AIx75, %	9,1 [4,7; 26]	5,5 [3,8; 14] ##**
Індекс ампліфікації, %	150,8±18,7	162,9±18,0

ПРИМІТКИ: Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Різниця щодо I групи статистично значуща: # $p < 0,01$; ## $p < 0,001$.

При розподілі пацієнтів за ILAR варіантами ЮРА також не виявлено відмінностей за показниками артеріальної гемодинаміки та ШППХ між поліартикулярним (РФ(+) та РФ(–)), системним, олігоартикулярним варіантами (поширений та персистивний), ентезит-асоційованим артритом, хоча порівняно зі здоровими особами відповідного віку та статі встановлено достовірні відмінності (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі у молодих дорослих з різними варіантами активного ЮРА та в здорових молодих осіб

Показники	Контрольна група (n = 37)	Поліартрит РФ(+) та РФ(–) (n = 17)	Олігоартрит (n = 23)	Ентезит-асоційований артрит (n = 12)
AIx75, %	2 [-2,8; 10,8]	10 [1; 32,5]*	12 [8; 20]*	5 [-5; 14]
АР, мм рт. ст.	1 [-1; 2,5]	3 [-1; 8,5]	3 [2; 5,5]*	3 [-2; 4]
Індекс ампліфікації, %	167,3±14,5	160,5±22	154,5±16,1*	161,4±14,1
ШППХ К-Ф, м/с	7,0±2,0	6±1,3	3,9±3,2*	5,6±1
ШППХ Р, м/с	6,7±1,3	7,1±1,2*	6,5±2,9	6,8±1,7
ЧСС, за 1 хв	78,7±12,3	83,7±13,7	74,6±9,6	78,3±12,8
БСАТ, мм рт. ст.	120 [110;125]	110 [100;120]	105 [100; 131,3]	120 [105; 125]
БДАТ, мм рт. ст.	78 [70; 80]	70 [62,5; 80]*	70 [65; 80]*	70 [70; 80]*
БПАТ, мм рт. ст.	45 [39,3; 50]	40 [37,5; 47]	40 [30; 51,3]	45 [35; 52,5]
ЦСАТ, мм рт. ст.	103,5 [95,3;109,8]	101 [87; 105,5]	94 [90,8; 115]	99 [92; 111]
ЦДАТ, мм рт. ст.	77,5 [71; 81]	72 [68,5; 81]	71,5 [66,8; 81,3]	72 [70,5; 80,5]
ЦПАТ, мм рт. ст.	26 [22; 30]	24 [22; 30]	27,5 [21,5; 36]	27 [22; 34,5]
Фремінгемський серцево-судинний ризик, ум. од.	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,1; 0,7]	0,5 [0,2; 0,8]
EULAR серцево-судинний ризик, ум. од.	0,4 [0,3; 0,6]	0,6 [0,3;0,9]*	0,5 [0,2; 1,1]	0,8 [0,3; 1,2]*

ПРИМІТКИ: Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * – $p < 0,05$

Так, у пацієнтів з олігоартикулярним варіантом каротидно-феморальна ШППХ й індекс апліфікації були нижчими, ніж у здорових, а тиск та індекс

аугментації вищими (всі $p < 0,05$). При поліартикулярних варіантах ЮРА виявлено підвищені індекс аугментації, радіальну ШППХ та EULAR серцево-судинний ризик (всі $p < 0,05$).

При розподілі усіх хворих незалежно від варіанта ЮРА на дві групи за вираженістю звуження суглобових щілин, як показника агресивності запалення в дитячому віці, встановлено, що пацієнти зі значним звуженням суглобових щілин (I група) частіше мали поліартрит та системний варіант ЮРА ($p < 0,05$), довше хворіли ($p < 0,05$) і довше приймали ГК ($p < 0,001$), отже, кумулятивна доза ГК у них вища ($p < 0,05$) порівняно з II групою. Оскільки ГК їм призначали з дитячого віку, це вплинуло на їх фізичний розвиток. Зокрема, вони були нижчими за зростом ($p < 0,001$) і мали менший ІМТ ($p < 0,01$) порівняно з II групою.

При однаковому серцево-судинному ризику, рівень С-РБ на час обстеження був значно вищим у I групі, ніж у II ($p < 0,01$). Показники артеріальної гемодинаміки в I групі характеризувалися збільшенням величин АР та AIx75 порівняно як зі здоровими (всі $p < 0,001$), так і пацієнтами II групи ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно) при однакових рівнях брахіального і центрального АТ. Збільшення AIx75 може бути пов'язане як з ущільненням аорти і збільшенням ШППХ у ній, так і з підвищенням тонусу дрібних артерій та (або) їх початковим ремоделюванням.

Встановлено, що за результатами визначення стану артеріальної гемодинаміки шляхом аналізу пульсової хвилі у хворих з ЮРА, віком у середньому 23,2±6,7 років з вираженими звуженнями суглобових щілин (IV рентгенологіна стадія), як результатом агресивного перебігу захворювання в дитячому віці, є збільшення тиску та індексу аугментації і зменшення різниці між рівнями брахіального і центрального систолічного артеріального тиску порівняно із зіставними за чинниками серцево-судинного ризику здоровими особами та пацієнтами з ЮРА без виражених деструктивних змін суглобів (I – II рентгенологічна стадія). При аналізі показників гемодинаміки залежно від клінічного варіанту ЮРА, при одномоментному обстеженні виявлено в

середньому збільшення AIx75 порівняно зі здоровими у пацієнтів з поліартритом на 8,0% ($p < 0,05$) та з олігоартритом на 10,0% ($p < 0,05$), що в останніх супроводжувалося зменшенням ампліфікації на 12,8% ($p < 0,05$) в групі олігоартриту, за відсутності змін в групі з ентезит-асоційованим артритом.

Основні положення і результати розділу 4 відображені в 4 статтях [5, 10, 25, 36].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ЮРА

Хоча ЮРА розпочинається в дитячому віці, однак, часто відмічається його прогресування і в дорослому віці з розвитком негативних віддалених наслідків. Протягом останніх 10 років було здійснено неодноразово спробу розробити систему оцінки виходу ЮРА [293]. В 2005 році S. Viola та співавтори опублікували результати досліджень, в яких розробили спеціальні індекси JADI рахунку суглобових та позасуглобових віддалених наслідків ЮРА [153]. Так суглобові пошкодження (JADI-A від англ. Articular) рекомендують проводити у пацієнтів з ЮРА за сумою балів, що підраховуються за наявності значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів, у певних суглобах. Окремо оцінюють в балах позасуглобові пошкодження (JADI-E від англ. Extra Articular) з урахуванням уражень очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покровів, ендокринної системи та розвитку амілоїдозу. Однак, цей метод лише констатує уже сформовані негативні наслідки ЮРА, та не враховує наявність факторів ризику в дитячому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень, а за його допомогою неможливо спрогнозувати розвиток цих пошкоджень. Тому важливим є дослідження різних клінічних та лабораторних проявів в дитинстві, які можуть бути факторами несприятливого прогнозу розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці та на етапі переходу від дитячої до дорослої ревматологічної служби охорони здоров'я.

Завданням цієї частини роботи було оцінка факторів ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень при різних варіантах ЮРА та розробка прогностичних моделей їх розвитку.

5.1. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень поліартикулярних варіантів ЮРА

З метою прогнозування віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ЮРА, в дослідження було включені дані 45 дорослих пацієнтів з РФ(+) та РФ(–) поліартикулярними варіантами ЮРА, які часто асоціюються з інвалідністю в дорослому віці [34].

Серед обстежених хворих домінували жінки – 33 (73,3%), середній вік на момент огляду становив 24,7±8,8 роки. При розподілі пацієнтів за ILAR-варіантами виявлено, що РФ(+) поліартрит діагностовано у 14 (31,1%) хворих, РФ(–) – у 31 (68,9%). Середній вік початку захворювання становив 9,4±4,8 років, а середня тривалість захворювання на момент огляду становила 14,8±9,7 років. Медіана відтермінування діагнозу становила 6 місяців (від 0,5 до 120 міс.). В обстежених дорослих пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА у 26 (57,8%) виявлено розвиток суглобових пошкоджень у вигляді значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів, у певних суглобах та у 19 (42,2%) – позасуглобових пошкоджень (значні ураження очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покровів, ендокринної системи та розвиток амілоїдозу). Так, мікрогнотія або асиметрія обличчя виявлена у 3 пацієнтів, згинальна контрактура > 30°, анкілоз або протез ліктевих суглобів – у 3 пацієнтів, згинальна контрактура п'ястково-фалангових суглобів – у 3, ульнарна або радіальна девіація – у 6 пацієнтів, видима деформація плеснофалангових суглобів внаслідок артриту – у 5 пацієнтів, згинальна контрактура проксимальних міжфалангових суглобів – у 4 пацієнтів, підвивих п'ястково-фалангових суглобів у 3 пацієнтів. З позасуглобових пошкоджень найчастіше виявляли значну м'язову атрофію (6 пацієнтів), стрії (5 пацієнтів), остеопороз з переломами або компресія хребців (2 пацієнти), порушення росту (2 пацієнти), аваскулярний некроз кісток (1 пацієнт), значне порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу або зміни довжини кінцівки (1 пацієнт).

Середні величини показників віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ЮРА за JADI-A – 3 [1; 4] (від 1 до 17) та JADI-E – 1 [1; 2] (від 1 до 8).

З метою визначення факторів ризику несприятливого прогнозу щодо розвитку віддалених наслідків поліартикулярних варіантів ЮРА, ми порівняли клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з наявністю та відсутністю суглобових і позасуглобових пошкоджень (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Загальна клінічна характеристика пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Показники	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 19)	JADI-A≥1 (n = 26)	p	Відсутні (n = 26)	JADI-E≥1 (n = 19)	p
Стать (ж/ч)	12 (63,2%) / 7 (36,8%)	21 (80,8%) / 5 (19,2%)	> 0,05	20 (76,9%) / 6 (23,1%)	13 (68,4%) / 6 (31,6%)	> 0,05
Вік дебюту ЮРА, роки	9,8±4,3	9,1±5,2	> 0,05	8,8±4,7	10,1±4,9	> 0,05
Відтермінування діагнозу, місяці	5,5 (1; 120)	6,0 (0,5; 120)	> 0,05	5,0 (2; 120)	7,0 (0,5; 180)	< 0,05
РФ(+) поліартрит	6 (31,6%)	8 (30,8%)	> 0,05	7 (26,9%)	7 (36,8%)	> 0,05
РФ(–) поліартрит	13 (68,4%)	18 (69,2%)	> 0,05	19 (73,1%)	12 (63,2%)	> 0,05

Встановлено, що частіше суглобові віддалені пошкодження розвивалися у жінок, ніж у чоловіків ($p > 0,05$), а позасуглобові прояви частіше розвивалися у тих хворих, в яких пізніше було встановлено діагноз з моменту перших клінічних проявів ($p < 0,05$).

В таблицях 5.2 і 5.3 представлено аналіз клінічних проявів та лабораторних даних у пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових пошкоджень в дорослому віці. Як видно з даних таблиць, у пацієнтів з виявленими суглобовими пошкодженнями в дорослому віці, в дитинстві частіше спостерігалися лімфаденопатія чи спленомегалія ($p < 0,05$), а в пацієнтів без суглобових

пошкоджень у дорослому віці, частіше спостерігалась позитивність за РФ на фоні лікування в дитинстві ($p < 0,05$). Виявлені позасуглобові пошкодження в дорослому віці, в дитинстві асоціювалися з наявністю лімфаденопатії чи спленомегалія ($p < 0,05$) та позитивністю за РФ в дебюті захворювання. Однак, наявність симетричного артриту, артриту кистей, болю в шийному відділі хребта, лихоманки, шкірних висипань, ентезитів, дактилітів в дебюті ЮРА не асоціювалося з формуванням віддалених наслідків ЮРА.

Таблиця 5.2

Клінічні прояви у пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Клінічні прояви	**Пошкодження**					
	Відсутні (n = 19)	**JADI-A≥1 (n = 26)**	**p**	**Відсутні (n = 26)**	**JADI-E≥1 (n = 19)**	**p**
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	1 (5,3%)	5(19,2%)	< 0,05	2 (7,7%)	4 (21,1%)	< 0,05
Наявність симетричного артриту в дебюті	8 (42,1%)	12(46,2%)	> 0,05	14 (53,8%)	6 (31,6%)	> 0,05
Наявність артриту кистей в дебюті ЮРА	13(68,4%)	20(76,9%)	> 0,05	19 (73,1%)	14(73,7%)	> 0,05
Наявність болю в хребті	4 (21,1%)	3 (11,5%)	> 0,05	4 (15,4%)	3 (15,8%)	> 0,05
Наявність болю в шийному відділі хребта	4 (21,1%)	3 (11,5%)	> 0,05	4 (15,4%)	3 (15,8%)	> 0,05
Наявність лихоманки	5 (26,3%)	9 (34,6%)	> 0,05	8 (30,8%)	6 (31,6%)	> 0,05
Наявність шкірних висипань	1 (5,3%)	1 (3,8%)	> 0,05	1 (3,8%)	1 (5,3%)	> 0,05
Наявність увеїту	1 (5,3%)	2 (7,7%)	> 0,05	1 (3,8%)	2 (10,5%)	> 0,05
Рентгенологічні зміни в дитинстві	2 (10,5%)	7 (26,9%)	> 0,05	5 (19,2%)	4 (21,1%)	> 0,05
Гепатомегалія	1 (5,3%)	2 (7,7%)	> 0,05	2 (7,7%)	1 (5,3%)	> 0,05
Наявність ентезитів	1 (5,3%)	3 (11,5%)	> 0,05	1 (3,8%)	3 (15,8%)	> 0,05
Наявність дактилітів	5 (26,3%)	4 (15,4%)	> 0,05	5 (19,2%)	4 (21,1%)	> 0,05

При аналізі лабораторних даних хворих з поліартикулярними варіантами ЮРА (табл. 5.3), встановлено, що при виявленні суглобових пошкоджень в дорослому віці, в дитинстві частіше спостерігалися вищі рівні ШОЕ на тлі лікування (p<0,05) та С-РБ в дебюті захворювання (p<0,05), вищою була активність за JADAS-10 (p<0,05) порівняно з пацієнтами, у яких не виявлено віддалених пошкоджень в наслідок ЮРА. У пацієнтів при виявленні позасуглобових пошкоджень в дорослому віці, в дитинстві частіше спостерігалися нижчий рівень С-РБ в дебюті захворювання та вища оцінка загального стану за ВАШ і відповідно вища активність за JADAS-10, порівняно з пацієнтами, у яких не виявлено віддалених позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮРА.

Таблиця 5.3

Лабораторні дані хворих з поліартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових пошкоджень в дорослому віці

Лабораторні дані	Пошкодження					
	Відсутні (n = 19)	JADI-A≥1 (n = 26)	p	Відсутні (n = 26)	JADI-E≥1 (n = 19)	p
ВАШ пацієнт в дитинстві, мм	66,7±23,7	71,3±19,2	> 0,05	60,1±18,8	78,0±21,5	< 0,05
ШОЕ в дебюті ЮРА, мм/год	25 [12,5; 41,5]	25[13,2; 38,7]	> 0,05	25,5 [11; 37]	24 [14; 40]	> 0,05
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	9 [6; 21]	18 [8; 27]	< 0,05	15 [5; 21]	16 [7; 27]	> 0,05
С-РБ в дебюті захворювання, мг/л	24 [7,8; 24]	10 [6; 63]	< 0,05	25 [8; 63,5]	9 [6; 36]	< 0,05
С-РБ на тлі лікування в дитинстві, мг/л	12 [6; 36]	12 [6; 20]	> 0,05	12 [6; 27]	9 [6; 24]	> 0,05
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	11,3±5,1	15,5±5,9	< 0,05	12,5±5,2	15,1±6,4	< 0,05
Наявність А-ЦЦП в дебюті ЮРА	3 (15,8%) / у 8 не дослідж.	5 (19,2%) / у 13 не дослідж.	> 0,05	6 (23,1%) / у 10 не дослідж.	2 (10,5%) / у 11 не дослідж.	> 0,05
Наявність А-ЦЦП на тлі лікування	1 (5,3%)	0 (0%)	> 0,05	1 (3,8%)	0 (0%)	> 0,05
РФ(+) в дебюті ЮРА	4 (21,1%)	2 (7,7%)	> 0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	> 0,05
РФ(+) на тлі лікування в дитинстві	3 (15,8%)	1 (3,8%)	< 0,05	2 (7,7%)	2 (10,5%)	> 0,05

ПРИМІТКА: Медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Аналіз проведеного лікування хворих з поліартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці наведено в табл. 5.4. У пацієнтів, з виявленими позасуглобовими пошкодженями в дорослому віці, в дитинстві достовірно частіше призначали ГК (84,2% пацієнтів з позасуглобовими пошкодженями проти 34,6% без таких пошкоджень ($p < 0,05$) та з суглобовими пошкодженнями та частіше була потреба в інтенсифікації терапії (84,2% проти 53,8%, $p < 0,05$). У пацієнтів, з виявленими суглобовими пошкодженнями в дитинстві також частіше призначали ГК (69,2% проти 36,8%, $p < 0,05$) та вони довше приймали як ХМПРП, так і ГК порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.

Отримане лікування пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці

Лабораторні дані	**Пошкодження**					
	Відсутні (n = 19)	**JADI-A≥1 (n = 26)**	**p**	**Відсутні (n = 26)**	**JADI-E≥1 (n = 19)**	**p**
Прийом ГК в дитинстві	7 (36,8%)	18 (69,2%)	< 0,05	9 (34,6%)	16 (84,2%)	< 0,05
Кумулятивна доза ГК, мг	100 [0; 4910]	3000 [352; 18712]	> 0,05	1060 [0; 5466]	2400 [305; 14535]	> 0,05
Наявність прийому ГК на момент огляду	3 (15,8%)	12 (46,1%)	< 0,05	5 (19,2%)	10 (52,6%)	> 0,05
Тривалість прийому ГК, місяці	1,5 [0; 21]	24 [4; 99]	< 0,05	7,5 [0; 24]	21 [3; 81]	> 0,05
Тривалість ХМПРП, роки	2 [0,5; 8]	7 [3;11,5]	< 0,05	3 [0,4; 10]	5,5 [3; 12]	< 0,05
Відсутність ХМПРП	5 (26,3%)	4 (15,4%)	> 0,05	7 (26,9%)	2 (10,5%)	> 0,05
Прийом 1-го ХМПРП	6 (31,8%)	8 (30,8%)	> 0,05	8 (30,8%)	6 (31,8%)	—
Прийом 2-х і більше ХМПРП	8 (41,9%)	14(53,8%)		11(42,3%)	11 (57,7%)	—
Наявність ІБТ терапії раніше	4 (21,1%)	3 (11,5%)		4 (15,4%)	3 (15,8%)	> 0,05
Потреба в інтенсифікації терапії	11 (57,9%)	19 (73,1%)	> 0,05	14 (53,8%)	16(84,2%)	< 0,05

Таблиця 5.5

Клінічні прояви у пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА в дорослому віці

Клінічні прояви		Позасуглобові пошкодження					
		Відсутні (n = 19)	**JADI-A≥1 (n = 26)**	**p**	**Відсутні (n = 26)**	**JADI-E≥1 (n = 19)**	**p**
Рентгенологічна стадія у дорослому віці	I-II	17 (89,5%)	10(38,4%)	< 0,05	19 (73,0%)	7 (36,8%)	> 0,05
	III-IV	2 (10,6%)	16 (61,6)		7 (26,9%)	11 (57,9%)	
ФНС у дорослому віці	0-1	10 (52,6%)	4 (15,4%)	> 0,05	10 (38,5%)	4 (21,1%)	> 0,05
	2-3	9 (47,4%)	22(84,6%)		16 (61,5%)	15 (79,0%)	
Наявність системних проявів		2 (10,5%)	3 (11,5%)	> 0,05	2 (7,7%)	3 (15,8%)	> 0,05
Тривалість ранкової скутості, хв		10 (5; 60)	20 (5; 32)	> 0,05	20 (6; 52)	10 (5; 40)	> 0,05
Наявність поліартриту		4 (21,1%)	16 (61,5%)	< 0,05	10 (38,5%)	10 (52,6%)	> 0,05
Наявність артриту кистей		9 (47,4%)	16 (61,5%)	> 0,05	14 (53,8%)	11 (57,9%)	> 0,05
Наявність симетричного артрит		3 (15,8%)	10 (38,5%)	< 0,05	5 (19,2%)	8 (42,1%)	< 0,05
Наявність ревматичних вузликів		0 (0%)	1 (3,8%)	> 0,05	0 (0%)	1 (5,3%)	> 0,05
Наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії		2 (10,5%)	1 (3,8%)	> 0,05	3 (11,5%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність шкірних висипань		2 (10,5%)	0 (0%)	> 0,05	2 (7,7%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність увеїту		1 (5,3%)	2 (7,7%)	> 0,05	1 (3,8%)	2 (10,5%)	> 0,05
Наявність олігоартриту		10 (52,6%)	8 (30,8%)	> 0,05	12 (46,2%)	6 (31,6%)	> 0,05
Наявність дактилітів		2 (10,5%)	0 (0%)	> 0,05	2 (7,7%)	0 (0%)	> 0,05

Продовження табл. 5.5

Клінічні прояви	Позасуглобові пошкодження					
	Відсутні (n = 19)	**JADI-A≥1 (n = 26)**	**p**	**Відсутні (n = 26)**	**JADI-E≥1 (n = 19)**	**p**
Наявність болю в хребті	7 (36,8%)	11 (42,3%)	> 0,05	8 (30,8%)	10 (52,6%)	> 0,05
Потреба в протезуванні	0 (0,0%)	18 (69,2%)	< 0,05	7 (26,9%)	14 (73,7%)	< 0,05
Кількість болючих суглобів	2 (0,5; 4,5)	3 (2; 5)	> 0,05	2,5 (1; 5)	3 (2; 5)	> 0,05
Кількість деформованих суглобів/анкілозів /протези	0 (0; 0)	2 (0; 4)	> 0,05	0 (0; 2)	2 (0; 4)	> 0,05
Кількість припухлих суглобів	1 (1; 2)	2 (0; 3)	> 0,05	0,5 (0; 3)	2 (1; 3)	> 0,05
РФ, МО/мл	4 (21,1%)	2 (7,7%)	> 0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	> 0,05
А-ЦЦП, Од/мл	4 (21,1%)	4 (15,4%)	> 0,05	6 (23,1%)	2 (10,5%)	> 0,05
Наявність АНА	3 (15,8%)	3 (11,5%)	> 0,05	4 (15,4%)	2 (10,5%)	> 0,05

Окремо провели аналіз клінічних та лабораторних даних хворих з поліартикулярним варіантом ЮРА в дорослому віці, а також оцінили наявність у них віддалених негативних наслідків ЮРА (табл. 5.5).

У пацієнтів, з виявленими суглобовими пошкодженнями в дорослому віці закономірно були більш виражені рентгенологічні зміни в суглобах, так III-IV рентгенологічна стадія за Штейнброкером виявлена у 61,6% пацієнтів з суглобовими пошкодженнями. У пацієнтів, з виявленими як суглобовими, так і позасуглобовими пошкодженнями частіше захворювання проявлялося у вигляді симетричного артриту ($p < 0,05$) та в них частіше була потреба в протезуванні суглобів ($p < 0,05$) за відсутності відмінностей в частоті виявлення імунологічних маркерів (АНА, РФ, А-ЦЦП, всі $p > 0,05$).

При аналізі лабораторних даних та проведеного лікування у хворих з поліартикулярними варіантами ЮРА в дорослому віці встановлено (табл. 5.6),

що в хворих з суглобовими пошкодженнями утримувалася в дорослому віці активність захворювання, що підтверджується вищим рівнем ШОЕ ($p < 0,05$), вищим показником активності JADAS-10 13,1±7,2 проти 6,5±5,1 у групи пацієнтів з відсутніми пошкодженнями ($p < 0,05$), вони довше приймали ГК ($p < 0,05$) та на момент огляду частіше продовжували прийом гормонотерапії ($p < 0,05$), що свідчить про агресивніший перебіг у цих пацієнтів. Тоді як пацієнти з позасуглобовими ураженнями не мали достовірних відмінностей від групи пацієнтів без таких уражень за лабораторними маркерами активності процесу та прийомом ГК в дорослому віці.

Таблиця 5.6

Показники активності ЮРА у хворих з поліартикулярних варіантів у дорослому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 19)	JADI-A≥1 (n = 26)	p	Відсутні (n = 26)	JADI-E≥1 (n = 19)	p
ШОЕ, мм/год	9 (5; 25)	26 (10; 44)	< 0,05	12,5 (6; 39)	26 (10; 43)	> 0,05
С-РБ, мг/л	6 (4; 21)	9,5 (4; 29)	> 0,05	7,1 (4; 22)	16 (4; 27)	> 0,05
ВАШ пацієнт, мм	30 (10; 64)	45 (30;62,5)	> 0,05	30 (12; 60)	50 (30; 70)	> 0,05
JADAS-10, бали	6,5±5,1	13,1±7,2	< 0,05	8,3±6,1	13,3±7,6	> 0,05

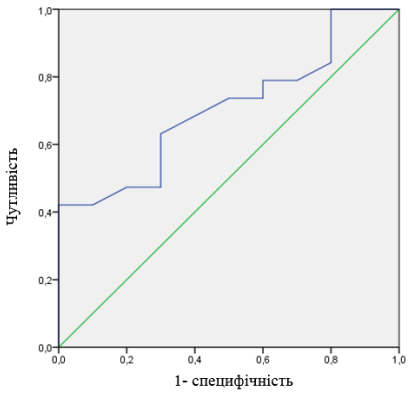
Методом бінарної логістичної регресії було вибрано клінічні та лабораторні фактори несприятливого прогнозу. Результати уні- та мультиваріантного аналізу факторів ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A та позасуглобових пошкоджень JADI-E з поліартикулярного варіанту ЮРА наведені в табл. 5.7 та 5.8.

Як видно з табл. 5.7, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень (JADI-A) поліартикулярного варіанту ЮРА є жіноча стать, наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті, позитивність за РФ на тлі лікування в дитинстві, рівень ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, активність захворювання за JADAS-10 в дебюті ЮРА та кумулятивна доза ГК ($p < 0,05$ – $p < 0,01$).

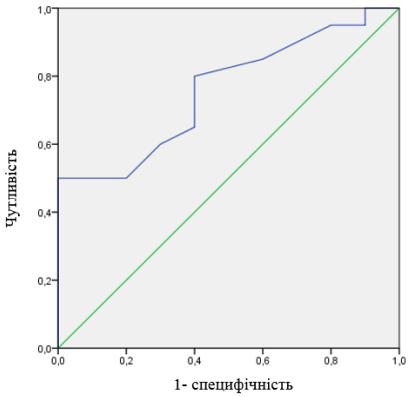
Таблиця 5.7

Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A поліартикулярних варіантів ЮРА

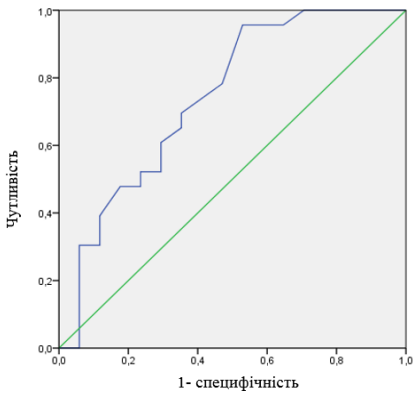
Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Стать (ж/ч)	0,386	0,156…0,900	0,028	0,461	0,111…0,812	0,001
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	4,444	1,212…16,294	0,024	4,631	2,301…18,963	0,001
РФ на тлі лікування в дитинстві, МО/мл	0,433	0,053…0,925	0,044	—	—	н/д
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,061	1,012…1,112	0,014	1,231	1,123…2,102	0,036
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	1,128	1,032…1,233	0,008	2,001	1,632…3,201	0,012
Кумулятивна доза ГК, г	1,208	1,158…1,314	0,025	1,423	1,105…1,683	0,001



Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год (AUC = 0,705, p = 0,015). Граничне значення: > 24 мм/год



JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали (AUC = 0,758, p = 0,007). Граничне значення: > 18 балів



Кумулятивна доза ГК, мг (AUC = 0,723, p = 0,022). Граничне значення: > 2 г

Рис. 5.1. Результати ROC-аналізу для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення JADI-A при поліартикулярному варіанті ЮРА

Для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при поліартикулярному варіанті ЮРА використано ROC-аналіз, результати якого представлені на рис. 5.1. Так, граничне значення максимального ШОЕ на тлі лікування в дитинстві становить 24 мм/год, JADAS-10 > 18 балів, а кумулятивна доза ГК більше 2 г, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A.

В табл. 5.8 представлено фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-E) поліартикулярного варіанту ЮРА, до яких входять час відтермінування діагнозу, наявність в дебюті симетричного артриту, лімфаденопатії чи спленомегалії, позитивність за РФ, висока активність за JADAS-10 в дебюті та максимально підвищений рівень ШОЕ і С-РБ на фоні лікування в дитинстві, а також прийом ГК в дитинстві, відсутність базової терапії та наявність 3-х базисних препаратів й потреба в інтенсифікації терапії через активність захворювання.

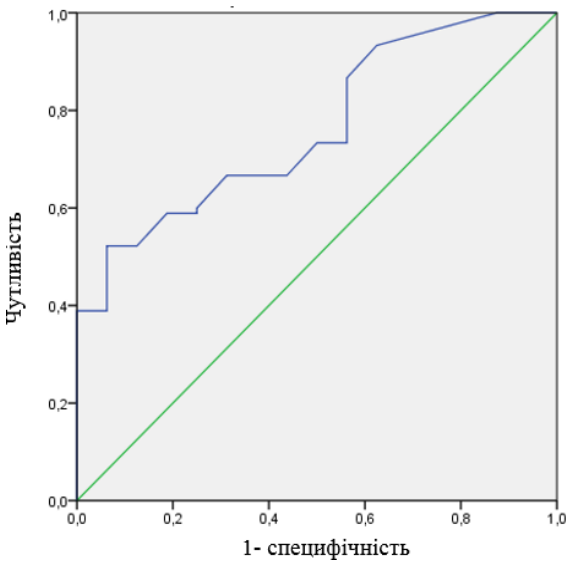
Результати визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-E при поліартикулярному варіанті ЮРА представлені на рис. 5.2. Так, граничне значення максимального ШОЕ на тлі лікування в дитинстві становить 24 мм/год, а JADAS-10 в дебюті ЮРА – більше 12 балів.

За результатами дослідження уніваріантного та мультиваріантного аналізу показників відібрано 14 найбільш вагомих факторів, на підставі яких розроблено математичну модель прогнозування ймовірності *p* виникнення віддалених негативних наслідків у вигляді суглобових та позасуглобових уражень.

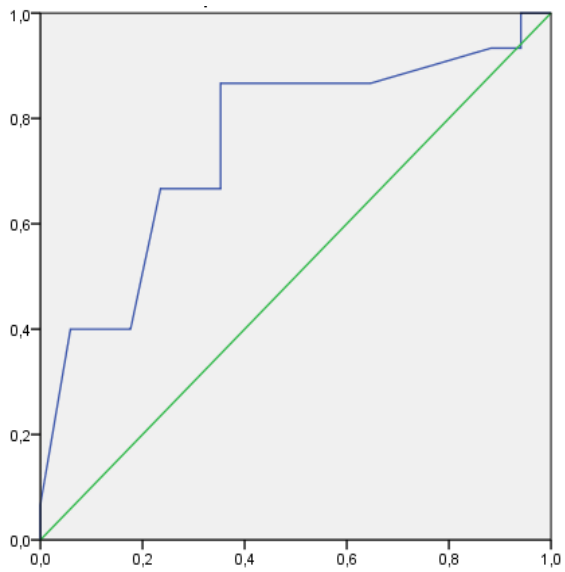
Таблиця 5.8

Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень JADI-E поліартикулярних варіантів ЮРА

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Час відтермінування діагнозу, місяці	1,023	1,010…1,036	0,001			—
Наявність симетричного артриту в дебюті	0,385	0,204…0,725	0,003	0,256	0,123…0,831	0,001
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	3,667	1,411…9,528	0,008	—	—	—
РФ(+) в дебюті ЮРА	0,250	0,087…0,716	0,010	0,213	0,125…0,815	0,001
Максимальне ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,051	1,015…1,087	0,005	2,365	1,256…13,125	0,001
С-РБ на тлі лікування в дитинстві, мг/л	0,929	0,880…0,980	0,007	—	—	—
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	1,094	1,022…1,172	0,010	2,001	1,314…6,324	0,001
Прийом ГК в дитинстві	2,708	1,188…6,173	0,018	—	—	—
Потреба в інтенсифікації терапії	2,786	1,377…5,635	0,004	—	—	—
Відсутність ХМПРП	0,347	0,157…0,764	0,009	0,153	0,123…0,623	0,001
Прийом 3-х ХМПРП	5,308	1,499…18,795	0,010	—	—	—



Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год (AUC = 0,764, p = 0,011). Граничне значення: > 24 мм/год



JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали (AUC = 0,751, p = 0,022). Граничне значення: > 12 балів

Рис. 5.2. Результати ROC-аналізу для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення JADI-E при поліартикулярному варіанті ЮРА

Для аналізу суглобових уражень використовують значення (5.1)

$$z = \sum_{i=1}^{5} a_i \cdot x_i + C_a, \qquad (5.1)$$

де x_1 – стать (1 – жіноча, 2 – чоловіча);

x_2 – наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

x_3 – максимальна швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, мм/год;

x_4 – активність за JADAS-10 в дитинстві, бали;

x_5 – тривалість прийому ХМПРП, роки.

a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 – відповідні вагові коефіцієнти для показників суглобових уражень;

C_a – константа, яка враховує суглобові ураження.

Для аналізу позасуглобових уражень використовують значення (5.2)

$$z = \sum_{j=1}^{6} b_j \cdot y_j + C_e, \qquad (5.2)$$

де y_1 – наявність симетричного артриту в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

y_2 – позитивність за РФ в дебюті захворювання (0 –"ні", 1 –"так");

y_3 – максимальна зафіксована швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, мм/год;

y_4 – активність за JADAS-10 в дебюті захворювання, бали;

y_5 – прийом ГК раніше (0 –"ні", 1 –"так");

y_6 – відсутність терапії ХМПРП (0 –"ні", 1 –"так");

$b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_5$ – відповідні вагові коефіцієнти для показників позасуглобових уражень;

C_e – константа, яка враховує позасуглобові ураження.

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 приймали участь в моделюванні. Розраховані показники чутливості, специфічності та загальної кількості вірно класифікованих значень. Для представлення результатів бінарної класифікації додатково побудовані ROC-криві.

Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень (JADI-A) показник *z* вираховується за формулою (5.3):

$$z = -2{,}931 \cdot x_1 + 22{,}619 \cdot x_2 + 0{,}248 \cdot x_3 + 0{,}344 \cdot x_4 - 0{,}105 \cdot x_5 - 2{,}446. \quad (5.3)$$

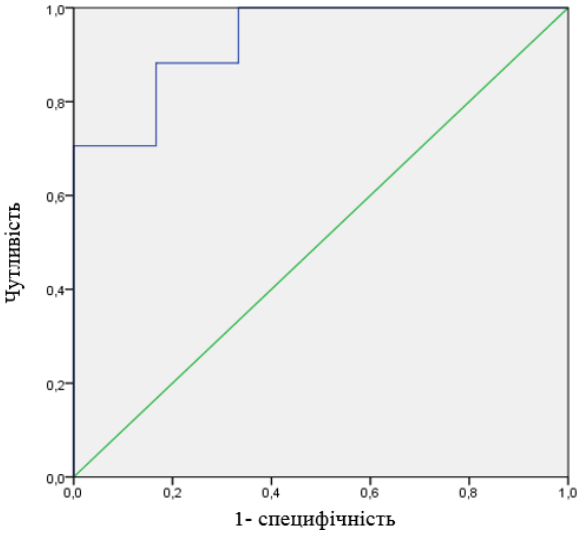
На навчальній вибірці розрахований показник чутливості для суглобових віддалених пошкоджень склав 0,907, специфічності – 0,869, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,890. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,855, специфічності – 0,848, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,852.

Для розрахунку ймовірності виникнення позасуглобових уражень (JADI-E) спочатку обчислюється показник *z* за формулою (5.4):

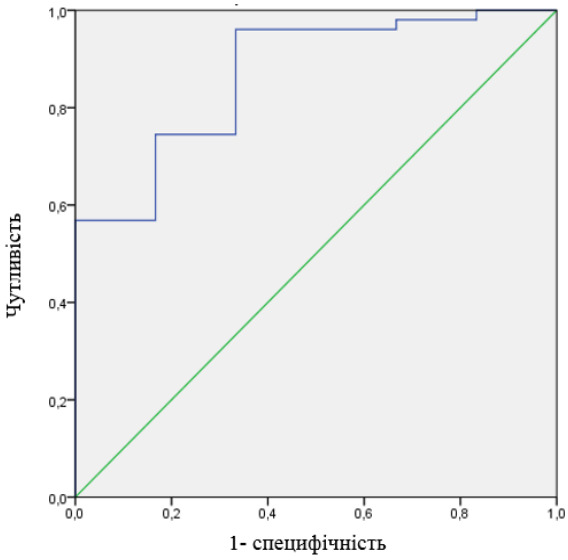
$$z = 52{,}842 \cdot y_1 - 100{,}136 \cdot y_2 + 5{,}670 \cdot y_3 + 4{,}736 \cdot y_4 + 39{,}107 \cdot y_5 - 24{,}954 \cdot y_6 - 59{,}148. \quad (5.4)$$

На навчальній вибірці розрахований показник чутливості для позасуглобових віддалених пошкоджень склав 0,936, специфічності – 0,970, загальна

кількість правильно класифікованих значень – 0,953. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,815, специфічності – 0,832, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,822.

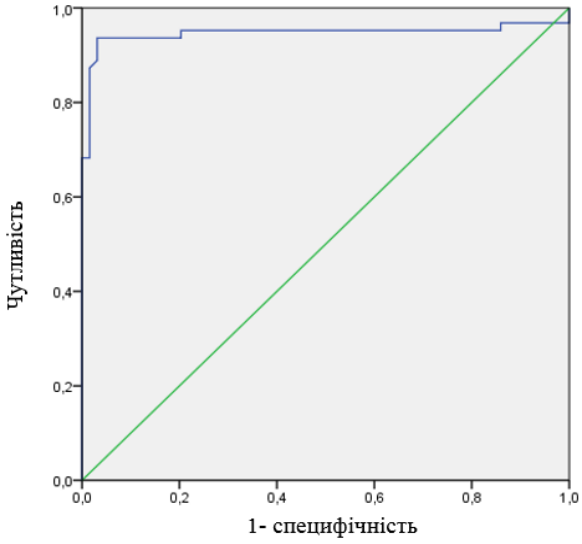


ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,931, p = 0,001)

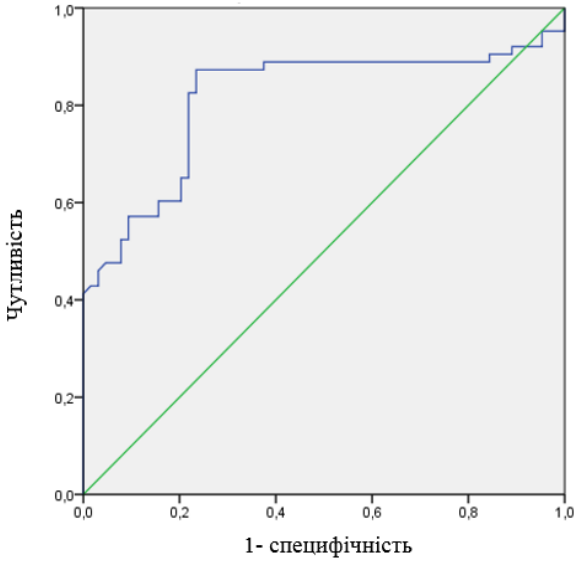


ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,869, p = 0,001)

Рис. 5.3. Чутливість та специфічність математичної моделі суглобових пошкоджень поліартикулярного варіанту ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок



ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,931, p = 0,001)



ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,815, p = 0,001)

Рис. 5.4. Чутливість та специфічність математичної моделі позасуглобових пошкоджень поліартикулярного варіанту ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок

За даними величини z розраховують імовірність p за формулою (5.5):

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}}, \qquad (5.5)$$

Для прогнозування негативних віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту у дорослому віці на практиці спочатку слід провести повний клінічний огляд пацієнта. При виявлені поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту оцінюють наявність факторів ризику таких як стать, наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії, наявність симетричного артриту, позитивність за РФ в дебюті захворювання, максимально зафіксована швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві, активність за JADAS-10, прийом ГК раніше, тривалість хворобомодифікуючої терапії або відсутність хворобомодифікуючої терапії. Після чого виявлені фактори ризику підставляють у відповідні формули віддалених негативних суглобових та позасуглобових наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту та оцінюють імовірність їх виникнення. Значення p в межах від 0 до 0,4 свідчить про низький ризик настання несприятливої події, а в свою чергу при p від 0,61 до 1 – про високий ризик. При виявлені високого ризику розвитку проводять корекцію терапії.

Для ілюстрації наводимо декілька прикладів.

Приклад 1. Пацієнтка М., діагноз ЮРА, поліартикулярний варіант, несприятливі фактори: наявність симетричного артриту в дитинстві, ШОЕ на тлі лікування в дитинстві – 4 мм/год, JADAS-10 = 6, відсутність прийому ГК, тривалість хворобомодифікуючої терапіі протягом 2 років. Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = -2{,}931 \cdot 1 + 22{,}619 \cdot 0 + 0{,}248 \cdot 4 + 0{,}344 \cdot 6 - 0{,}105 \cdot 0 - 2{,}446 = -2{,}321$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{2{,}321}} \approx 0{,}089.$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = -52{,}842 \cdot 1 - 100{,}136 \cdot 0 + 5{,}670 \cdot 4 + 4{,}736 \cdot 6 - 39{,}107 \cdot 0 - 24{,}954 \cdot 0 - \\ - 59{,}148 = -60{,}894$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{60{,}894}} \approx 0{,}003 \to 0 .$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить –0,089 або 8,9%, позасуглобових наслідків JADI-E становить – 0,003 або 0,3%.

Результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у хворої в дорослому віці не розвинулося.

Приклад 2. Пацієнт К., діагноз ЮРА, поліартикулярний варіант з позитивним РФ, несприятливі фактори: чоловіча стать, наявність РФ в дебюті захворювання, наявність поліартриту в дитинстві, наявність лімфаденопатії в дитинстві, ШОЕ на тлі лікування в дитинстві – 24 мм/год, JADAS-10 = 20, прийом ГК та відсутність прийому ХМПРП.

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = -2{,}931 \cdot 2 + 22{,}619 \cdot 1 + 0{,}248 \cdot 24 + 0{,}344 \cdot 20 - 0{,}105 \cdot 0 - 2{,}446 = 27{,}143$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-27{,}143}} \approx 0{,}998 \to 1 .$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = -52{,}842 \cdot 0 - 100{,}136 \cdot 1 + 5{,}670 \cdot 24 + 4{,}736 \cdot 20 - 39{,}107 \cdot 0 - 24{,}954 \cdot 0 - \\ - 59{,}148 = 71{,}516$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-71{,}516}} \approx 0{,}999 \to 1 .$$

Отже, прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить – 0,998 або 99,8%, позасуглобових наслідків JADI-E становить – 99,9%. Цей результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки у хворого К. розвинулися в дорослому віці анкілози обох кульшових суглобів та асептичний некроз голівки правої стегнової кістки та прояви позасугловових пошкоджень у вигляді катаракти та стрій.

Таким чином, нами проведено детальний аналіз клінічних та лабораторних даних пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА в дебюті

захворювання та в дорослому віці і визначено фактори ризику розвитку негативних суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці. Вперше розроблену прогностичну модель розвитку віддалених суглобових та позасуглобових наслідків при поліартикулярних варіантах ЮРА в дорослому віці.

Резюмуючи отримані результати, слід зазначити наступне: за даними багатофакторного аналізу, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень в дорослому віці є жіноча стать, наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії в дитинстві, максимальна швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві > 24 мм/год, активність за JADAS-10 в дебюті захворювання > 18 балів, тривалість прийому ХМПРП.

Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення суглобових пошкоджень у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА в дорослому віці з точністю 85,5% на тестовій вибірці (чутливість 85,5%, специфічність 85,2%).

Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному варіанті ЮРА в дорослому віці, за даними багатофакторного аналізу, є наявність симетричного артриту в дитинстві, позитивність за РФ в дебюті захворювання, максимальна зафіксована швидкість осідання еритроцитів на тлі лікування в дитинстві > 24 мм/год, активність за JADAS-10 в дебюті захворювання > 12 балів, прийом ГК раніше, відсутність терапії ХМПРП.

Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення позасуглобових пошкоджень при поліартикулярному варіанті ЮРА в дорослому віці з точністю 82,2% на тестовій вибірці (чутливість 81,5%, специфічність 83,2%).

5.2. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА

Ентезит-асоційований артрит – це один з семи варіантів ювенільного ревматоїдного артриту, згідно з ILAR класифікацією [225]. Оскільки при цьому варіанті артриту вражаються не лише великі суглоби та хребет, а й виявляють позасуглобові ураження у вигляді іридоциклітів та увеїтів, важливим є вивчення віддалених суглобових та позасуглобових наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮРА в дорослому віці.

Для визначення факторів ризику розвитку в дорослому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та розробки відповідних прогностичних моделей, відповідно до завдання цієї частини нашої роботи, було проведено дослідження у 21 дорослих віком старше 18 років з тривалістю захворювання більше 3 роки [21].

Серед обстежених пацієнтів домінували чоловіки – 18 (85,7%), середній вік на момент огляду становив 22,2±3,8 роки. Середній вік початку захворювання становив 13,8±2,2 років, а середня тривалість захворювання на момент огляду становила 5,8±3,4 років. Медіана відтермінування діагнозу, тобто затримка в постановці діагнозу становила 4,0 місяці (від 1 до 16 міс.). В обстежених дорослих пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА у 6 (28,6%) виявлено розвиток суглобових пошкоджень, що проявлялися обмеженням розгинання шийного відділу хребта < 50% від нормального об'єму або наявністю на рентгенограмі підвивихів (2 пацієнти), згинальною контрактурою > 30°, анкілозом або протезуванням ліктевих суглобів (2 пацієнти), внутрішньою ротацією < 10° чи анкілозом/протезуванням кульшових суглобів (2 пацієнти), фіксованою вальгусною деформацією < 20° гомілково-стопного суглобу (1 пацієнт).

Позасуглобові пошкодження виявлено у 5 (23,8%) пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом, які проявлялися у вигляді катаракти та (або) інших ускладненнь увеїту із втратою зору (3 пацієнти), значної м'язової атрофії (1

пацієнт), підшкірної атрофії, внаслідок введення внутрішньосуглобово ГК (2 пацієнти).

З метою визначення факторів ризику несприятливого прогнозу щодо розвитку пошкоджень ми порівняли клінічні та лабораторні показники пацієнтів з їх наявністю та відсутністю у дорослому віці (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Загальна клінічна характеристика пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Показники	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
Стать (ж/ч)	3 (20%) / 12 (80%)	0 (0%) / 6 (100%)	> 0,05	2 (12,5%) / 14 (87,5%)	1 (20%) / 4 (80%)	> 0,05
Вік на момент початку захворювання	14,2±1,7	12,0±3,2	< 0,05	14,3±1,7	12,4±3,3	< 0,05
Час відтермінування діагнозу, місяці	3,5 [1,7; 18]	24 [5; 63]	< 0,05	3,5 [2; 12]	48 [15,7; 69]	< 0,05
Тривалість захворювання, роки	4 [3; 7]	6 [4; 11]	> 0,05	4 [4; 6,7]	8 [3; 13]	> 0,05

Встановлено, що в пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями дебют захворювання був у молодшому віці, порівняно з пацієнтами без таких пошкоджень. Важливо, що в середньому діагноз був встановлений через 24 місяців (5; 63) після початку перших клінічних проявів ЮРА у пацієнтів з суглобовими пошкодженнями, на відміну від 3,5 місяців (1,7; 18) у пацієнтів без розвитку суглобових пошкоджень ($p < 0,05$). Позасуглобові пошкодження також частіше розвивалися у тих пацієнтів, в яких була затримка встановлення діагнозу до 48 (15,7; 69) місяців ($p < 0,05$). Виявлено, що на формування віддалених наслідків не впливає ні стать пацієнтів, ні тривалість захворювання (всі $p > 0,05$).

Аналіз клінічні прояви пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дитячому віці (табл. 5.12), виявлено, що віддалені суглобові наслідки асоціюються з з наявністю лихоманки в дитинстві, дактилітів та з високою активністю за JADAS-10 (всі $p < 0,05$).

Таблиця 5.12

Клінічні прояви пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
Тривалість ранкової скутості, хв	35 [10; 45]	30 [22; 112]	> 0,05	30 [30; 40]	32 [2,5; 82,5]	> 0,05
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Артрит > 3 суглобів в дитинстві	9 (60%)	4 (66,7%)	> 0,05	4 (25%)	3 (60%)	< 0,05
Наявність симетричного артриту в дебюті	5 (33,3%)	2 (33,3%)	> 0,05	4 (25%)	3 (60%)	< 0,05
Наявність артриту кистей в дебюті	6 (40%)	2 (33,3%)	> 0,05	7 (43,8%)	1 (20%)	> 0,05
Наявність болю в хребті	7 (46,7%)	3 (50%)	> 0,05	6 (37,5%)	4 (80%)	< 0,05
Наявність болю в шийному відділі хребта	3 (20%)	1 (16,7%)	> 0,05	2 (12,5%)	2 (40%)	< 0,05
Наявність лихоманки	4 (26,7%)	0 (0%)	< 0,05	3 (18,8%)	1 (20%)	> 0,05
Наявність шкірних висипань	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Наявність увеїту	1 (6,7%)	1 (16,7%)	> 0,05	0 (0%)	2 (40%)	> 0,05
Рентгенологічні зміни в дитинстві	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—

Продовження табл. 5.12

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
Гепатомегалія	1 (6,7%)	0 (0%)	> 0,05	1 (6,3%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність ентезитів	10 (66,7%)	4 (66,7%)	> 0,05	9 (56,3%)	5 (100%)	< 0,05
Наявність дактилітів	10 (66,7%)	2 (33,3%)	< 0,05	10(62,5%)	2 (40%)	> 0,05
ВАШ в дебюті ЮРА, мм	56,0±17,1	56,0±20,7	> 0,05	58,4±17,7	44,5±10,2	< 0,05
ВАШ на тлі лікування в дитинстві, мм	47,0±19,5	54,0±20,7	> 0,05	51,5±19,9	35,0±7,1	< 0,05
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	13,1±7,6	9,8±5,3	< 0,05	12,9+7,0	6,0+2,8	< 0,05

Тоді як позасуглобові пошкодження, пов'язані з наявністю в дебюті артриту більше трьох суглобів ($p < 0,05$), симетричного артриту ($p < 0,05$), болю в хребті, в т.ч. шийному його відділі ($p < 0,05$) та ентезитів ($p < 0,05$).

При аналізі лабораторних (табл. 5.13) показників в дитячому віці пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА встановлено, що групи пацієнтів не відрізнялися за наявністю HLA-B27 антигену, РФ, А-ЦЦП, однак, у пацієнтів з відсутніми суглобовими та позасуглобовими проявами виявлена вища лабораторна активність у дебюті захворювання ($p < 0,05$).

Таблиця 5.13

Лабораторні показники пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
HLA-B27	11 (73,3%) / у 1 не дослідж.	6 (100%) / у 0 не дослідж.	> 0,05	13 (81,2%) / у 0 не дослідж.	4 (80%) / у 1 не дослідж.	> 0,05
А-ЦЦП в дебюті ЮРА, Од/мл	0 (0%) / у 5 не дослідж.	0 (0%) / у 4 не дослідж.	> 0,05	0 (0%) / у 5 не дослідж.	0 (0%) / у 2 не дослідж.	> 0,05
РФ(+) в дебюті ЮРА, МО/мл	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
ШОЕ в дебюті ЮРА, мм/год	33 [16,5; 50,5]	7 [6,5; 45,5]	< 0,05	36 [14; 52]	9,5 [7; 19,5]	< 0,05
ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	7,5 [4,2; 15,7]	13 [3; 14]	> 0,05	7,5 [4,2; 17,2]	13 [3; 14]	> 0,05
С-РБ в дебюті захворювання, мг/л	6 [6; 9]	12 [9; 14]	> 0,05	24 [12; 26]	6 [6; 11]	< 0,05

ПРИМІТКА: Медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Пацієнти, в яких розвинулися суглобові пошкодження в дорослому віці, рідше отримували ГК, порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень, однак, за тривалістю прийому ГК та кумулятивною дозою вони не відрізнялися між собою (табл. 5.14). Також не виявлено достовірних відмінностей у цих групах пацієнтів за прийомом ХМПРП, кількістю призначених ХМПРП та тривалістю їх прийому, як і наявністю ІБТ. Однак, встановлено, що за характером клінічної картини, активності захворювання, пацієнти з розвитком суглобових та позасуглобових пошкоджень частіше потребували інтенсифікації терапії як ХМПРП, так і ІБТ.

Таблиця 5.14

Аналіз проведеного лікування пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
Прийом ГК в дитинстві	11 (73,3%)	3 (50%)	< 0,05	12 (75%)	2 (40%)	> 0,05
Кумулятивна доза ГК, мг	80 [0; 1095]	140 [0; 3825]	> 0,05	40 [0;1560]	350 [180; 7200]	> 0,05
Тривалість прийому ГК, міс	1 [0,3; 12]	3,2 [0,1; 37,5]	> 0,05	1 [0; 9]	1 [0,5; 30]	> 0,05
Наявність прийому ГК на момент огляду	1 (6,7%)	0 (0%)	> 0,05	1 (6,3%)	0 (0%)	> 0,05
Тривалість ХМПРП, роки	2 [0,3; 6]	5,5 [2,5;9,7]	> 0,05	2,5 [2; 4]	2,5 [0,5; 5,2]	> 0,05
Відсутність ХМПРП	2 (13,3%)	1 (16,7%)	> 0,05	2 (12,5%)	1 (20,0%)	> 0,05
Прийом 1 ХМПРП	4 (26,7%)	1 (16,7%)		5 (31,2%)	0 (0%)	
Прийом 2-х і більше ХМПРП	9 (60%)	4 (66,7%)		9 (56,3%)	4 (80,0%)	
Наявність ІБТ терапії раніше	1 (6,7%)	1 (16,7%)	> 0,05	2 (12,5%)	0 (0%)	> 0,05
Потреба в інтенсифікації терапії	5 (33,3%)	3 (50%)	< 0,05	3 (18,7%)	5 (100%)	< 0,05

Нами проведено аналіз клінічних проявів у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дорослому віці (табл. 5.15). Встановлено, що пацієнти у дорослому віці пацієнти з позасуглобовими проявами мали більш виражені рентгенологічні зміни, функціональну недостатність суглобів, тривалішу ранкову скутість та в них частіше виявляли симетричне ураження суглобів, лімфаденопатію, біль у хребті та вищу активність за JADAS-10, ніж у пацієнтів, без розвитку позасуглобових пошкоджень (всі $p < 0,05$).

Таблиця 5.15

Аналіз клінічних проявів у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дорослому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Показники		Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
		Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
Рентгенологічна стадія у дорослому віці	0-I	10 (66,7%)	2 (33,3%)	> 0,05	11 (68,7%)	1 (20%)	< 0,05
	II-IV	5 (33,4%)	4 (66,7%)		5 (31,3%)	4 (80%)	
ФНС у дорослому віці	0-1	10 (66,6%)	3 (50%)	> 0,05	11 (68,8%)	2 (40%)	< 0,05
	2-3	5 (33,4%)	3 (50,0%)		5 (31,3%)	3 (60%)	
Наявність системних проявів		0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Тривалість ранкової скутості, хв		10 (5; 40)	7,5 (4; 37)	> 0,05	5 (5; 10)	40 (20; 50)	< 0,05
Наявність поліартриту		1 (6,7%)	1 (16,7%)	> 0,05	1 (6,3%)	1 (20%)	> 0,05
Наявність артриту кистей		1 (6,7%)	0 (0%)	> 0,05	1 (6,3%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність симетричного артрит		1 (6,7%)	2 (33,3%)	> 0,05	0 (0%)	3 (60%)	< 0,05
Наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії		0 (0%)	1 (16,7%)	> 0,05	0 (0%)	1 (20%)	< 0,05
Наявність шкірних висипань		0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Наявність увеїту		1 (6,7%)	1 (16,7%)	> 0,05	0 (0%)	2 (40%)	< 0,05
Наявність олігоартриту		14 (93,3%)	5 (83,3%)	> 0,05	15 (93,7%)	4 (80%)	> 0,05
Наявність дактилітів		2 (13,3%)	1 (16,7%)	> 0,05	2 (12,5%)	1 (20%)	> 0,05
Біль в хребті		8 (53,3%)	5 (83,3%)	> 0,05	8 (50%)	5 (100%)	< 0,05
Потреба в протезуванні		0 (0%)	3 (50%)	< 0,05	4 (25%)	3 (60%)	> 0,05
Кількість болючих суглобів		0,5 [0; 3,5]	3 [1,5; 5,5]	> 0,05	0 [0; 2]	5 [4; 7,5]	> 0,05
Кількість деформованих суглобів / анкілозів / протези		0 [0; 0]	0 [0; 1]	> 0,05	0 [0; 0]	0,5 [0; 1]	> 0,05
Кількість припухлих суглобів		0 [0; 0]	0 [1,5; 2,5]	> 0,05	0 [0; 0]	1 [0,5; 2,5]	> 0,05
ВАШ пацієнт, мм		30 [8; 50]	35[10; 62]	> 0,05	10 [8; 37,5]	60 [45; 71]	< 0,05
JADAS-10, бали		6,1±5,5	10,8±9,1	> 0,05	5,7±6,7	12,8±74,8	< 0,05

Пацієнти з суглобовими пошкодженнями, порівняно з пацієнтами без таких, частіше мали потребу в протезуванні суглобів (p < 0,05).

Аналіз лабораторних даних у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дорослому віці (табл. 5.16) показав, що групи пацієнтів з наявністю суглобових та позасуглобових пошкоджень мали вищі рівні С-РБ (всі p < 0,05), а група пацієнтів з наявністю позасуглобових пошкоджень мали частіше позитивний АНА (p < 0,05).

Таблиця 5.16

Лабораторні показники у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дорослому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 15)	JADI-A≥1 (n = 6)	p	Відсутні (n = 16)	JADI-E≥1 (n = 5)	p
ШОЕ, мм/год	12 [4; 35]	24 [4,5; 62]	> 0,05	7 [3,2; 32,7]	30 [20; 49,5]	> 0,05
С-РБ, мг/л	4 [0; 24]	44 [1,7; 96]	< 0,05	4 [0,2; 19]	24 [14; 64]	< 0,05
Наявність РФ	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Наявність А-ЦЦП	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
Наявність АНА	1 (6,7%)	0 (0%)	> 0,05	0 (0%)	1 (20%)	< 0,05

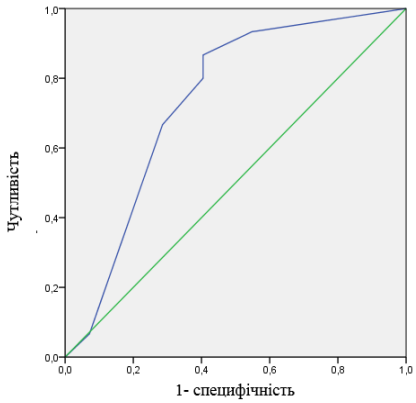
Методом розрахунку відношення шансів та довірчого інтервалу було відібрано ряд показників пацієнтів, які пов'язані з розвитком негативних наслідків ЮРА. За допомогою бінарної логістичної регресії вибрано клінічні та лабораторні фактори несприятливого прогнозу. Результати уні- та мультиваріантного аналізу факторів ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A та позасуглобових пошкоджень JADI-E наведено в таблицях 5.17 – 5.18. Як видно з табл. 5.17, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень (JADI-A) ентезит-асоційованого варіанту ЮРА є: час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві дактилітів, гарячки, рівень ШОЕ в дебюті захворювання, активність за JADAS-10 в дитинстві, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії, прийом ІБТ.

Таблиця 5.17

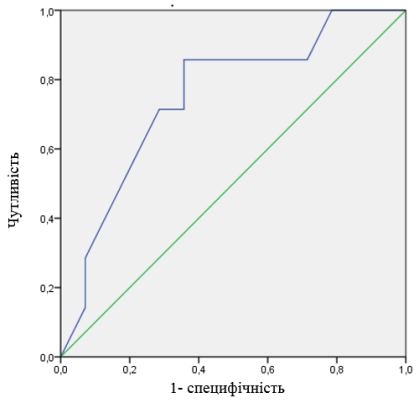
Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A ентезит-асоційованого варіанту ЮРА

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Вік на початку захворювання, роки	0,766	0,626…0,938	0,010	0,476	0,125…0,891	0,001
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	1,028	1,011…1,045	0,001	2,021	1,256…3,698	0,001
Наявність дактилітів у дитинстві	0,160	0,062…0,412	0,001	0,194	0,011…0,893	0,002
Наявність гарячки в дитинстві	0,499	0,125…0,902	0,001	—	—	н/д
ШОЕ в дебюті захворювання, мм/год	0,883	0,562…0,905	0,043	—	—	н/д
Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали	1,953	1,084…2,028	0,003	2,541	1,924…6,996	0,001
Прийом ГК	0,182	0,061…0,540	0,002	0,380	0,237…0,680	0,041
Прийом ІБТ	3,444	1,696…5,648	0,027	—	—	н/д
Потреба в інтенсифікації терапії	2,667	1,117…4,368	0,002	—	—	н/д

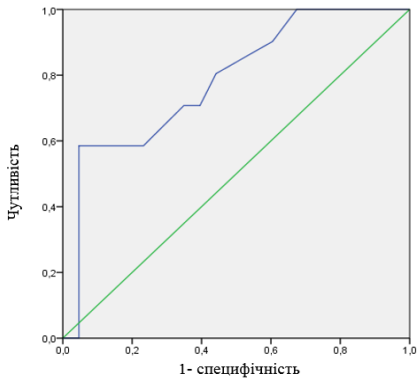
Результати визначення граничних значень кількісних ознак при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА представлені нижче (рис. 5.5). Так, граничне значення часу відтермінування діагнозу становить 4 місяці, а граничне значення активності за JADAS-10, більше 18 балів.



Вік дебюту захворювання, роки (AUC = 0,737, p = 0,008). Граничне значення: ≤10 р.



Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці (AUC = 0,750, p = 0,005). Граничне значення: > 4 місяців



Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали (AUC = 0,758, p = 0,011). Граничне значення: > 18 балів

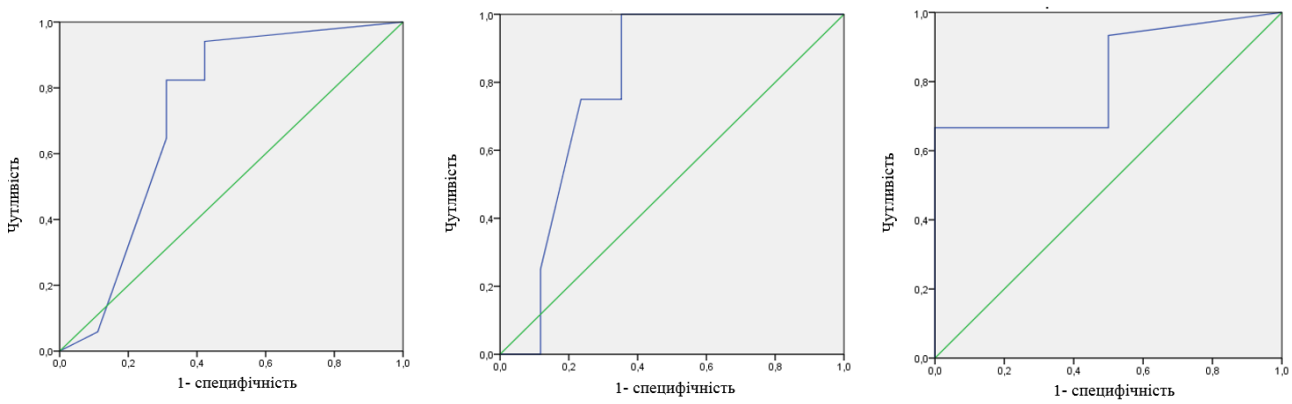
Рис. 5.5. Результати ROC-аналізу для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА

В табл. 5.18 представлено фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-E) ентезит-асоційованого варіанту ЮРА, до яких входять вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві симетричного артриту, болю в хребті та в його шийному відділі, рівень ШОЕ та С-РБ в дебюті захворювання, оцінка загального стану за ВАШ в дитинстві пацієнтом та лікарем, активність за JADAS-10 в дитинстві, потреба в інтенсифікації терапії. Результати визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-E при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА представлені нижче на рис. 5.6. Так, встановлено, що граничне значення віку дебюту захворювання є ≤9 років, часу відтермінування встановлення діагнозу > 6 місяців, активності за JADAS-10 в дитинстві ≤8 балів.

Таблиця 5.18

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	0,736	0,613…0,884	0,011	0,124	0,074…0,243	0,001
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	1,032	1,015…0,050	0,001	3,021	1,512…9,123	0,001
Наявність симетричного артриту в дитинстві	7,200	2,742…18,905	0,001	7,817	2,814…19,001	0,001
Наявність болю в хребті в дитинстві	7,333	2,896…18,571	0,001	8,034	1,394…19,605	0,001
Наявність болю в шийному відділі хребта в дитинстві	5,001	1,768…14,144	0,002	—	—	н/д
ШОЕ в дебюті захворювання, мм/год	0,881	0,828…0,923	0,002	—	—	н/д
С-РБ в дебюті захворювання, мг/л	0,775	0,678…0,885	0,001	—	—	н/д
ВАШ пацієнт в дитинстві, мм	0,836	0,744…0,938	0,002	—	—	н/д
ВАШ лікар в дитинстві, мм	0,912	0,849…0,980	0,012	—	—	н/д
Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали	0,744	0,619…0,893	0,002	0,341	0,231…0,657	0,002
Потреба в інтенсифікації терапії	1,605	1,003…1,839	0,001	2,547	1,657…4,061	0,003



Вік дебюту захворювання, роки (AUC = 0,726, p = 0,008). Граничне значення: ≤9 р.

Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці (AUC = 0,794, p = 0,001). Граничне значення: > 6 міс.

Активність за JADAS-10 в дитинстві, бали (AUC = 0,817, p = 0,001). Граничне значення: ≤8 балів

Рис. 5.6. Результати ROC-аналізу для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-A при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА

При аналізі результатів дослідження уніваріантного та мультиваріантного аналізу показників було відібрано найбільш вагомі фактори, на підставі яких розроблено математичну модель прогнозування ймовірності *p* виникнення віддалених негативних наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮРА у вигляді суглобових та позасуглобових уражень.

Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень (JADI-A) показник *z* вираховується за формулою (5.6):

$$z = \sum_{i=1}^{5} a_i \cdot x_i + C_a, \qquad (5.6)$$

де x_1 – вік пацієнта на початку захворювання, роки;

x_2 – час відтермінування діагнозу, міс;

x_3 – наявність дактилітів в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

x_4 – активність за JADAS-10 в дитинстві, бали;

x_5 – прийом ГК раніше (0 –"ні", 1 –"так");

a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 – відповідні вагові коефіцієнти для показників суглобових уражень;

C_a – константа, яка враховує суглобові ураження.

Для прогнозування віддалених наслідків позасуглобових уражень ентезит-асоційованого варіанту ЮРА використовують наступну формулу (5.7):

$$z = \sum_{j=1}^{6} b_j \cdot y_j + C_e, \qquad (5.7)$$

де y_1 – вік пацієнта на початку захворювання, роки;

y_2 – час відтермінування діагнозу, міс;

y_3 – наявність симетричного артриту в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

y_4 – наявність болю в хребті в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

y_5 – активність за JADAS-10 в дитинстві, бали;

y_6 – потреба в інтенсифікації терапії (0 –"ні", 1 –"так");

$b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6$ – відповідні вагові коефіцієнти для показників позасуглобових уражень;

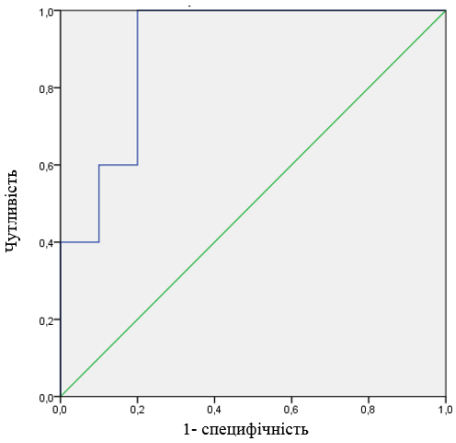
C_e – константа, яка враховує позасуглобові ураження.

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 приймали участь в моделюванні. Розраховані показники чутливості, специфічності та загальної кількості вірно класифікованих значень. Для представлення результатів бінарної класифікації додатково побудовані ROC-криві.

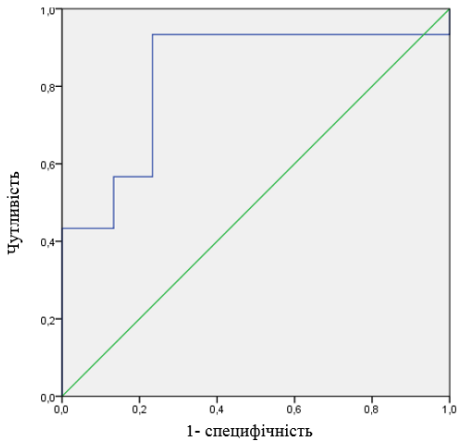
Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень (JADI-A) ентезит-асоційованого варіанту ЮРА показник z вираховується за формулою (5.8):

$$z = -0{,}543 \cdot x_1 - 0{,}009 \cdot x_2 - 3{,}544 \cdot x_3 + 0{,}095 \cdot x_4 - 2{,}766 \cdot x_5 + 9{,}359\,. \qquad (5.8)$$

На навчальній вибірці розрахований показник чутливості суглобових пошкоджень ентезит-асоційованого ЮРА (рис. 5.7), що склав 0,911, специфічності – 0,869, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,900. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,843, специфічності – 0,815, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,830.

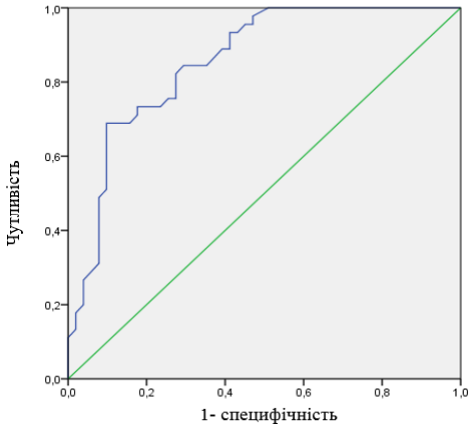


ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,900, p = 0,001)

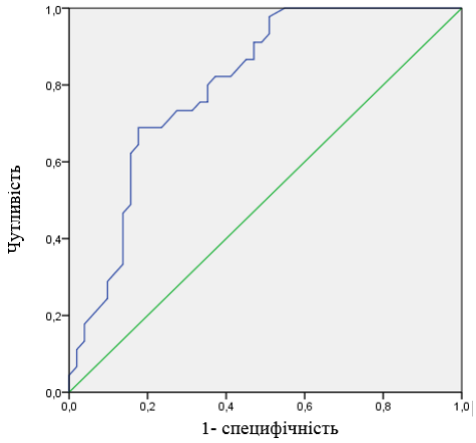


ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,830, p = 0,001)

Рис. 5.7. Чутливість та специфічність математичної моделі суглобових пошкоджень ентезит-асоційованого ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок



ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,856, p = 0,001)



ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,800, p = 0,001)

Рис. 5.8. Чутливість та специфічність математичної моделі позасуглобових пошкоджень ентезит-асоційованого ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок

Тоді як, для розрахунку ймовірності виникнення позасуглобових уражень (JADI-E) ентезит-асоційованого варіанту ЮРА показник z вираховується за формулою (5.9):

$$z = -4{,}857 \cdot y_1 + 0{,}062 \cdot y_2 + 1{,}305 \cdot y_3 + 5{,}499 \cdot y_4 - 3{,}033 \cdot y_5 + 33{,}146 \cdot y_6 + 47{,}768. \quad (5.9)$$

На навчальній вибірці розрахований показник чутливості позасуглобових пошкоджень ентезит-асоційованого ЮРА (рис. 5.8), що склав 0,896,

специфічності – 0,811, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,856. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,789, специфічності – 0,820, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,800.

Для прогнозування негативних віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮРА у дорослому віці на практиці спочатку проводять клінічний огляд пацієнта. При виявлені ентезит-асоційованого варіанту ЮРА, оцінюють наявність факторів ризику таких, як вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві дактилітів, симетричного артриту, болю в хребті, активність за JADAS-10 в дитинстві, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії. Після чого виявлені фактори ризику підставляють у відповідні формули віддалених суглобових та позасуглобових наслідків ентезит-асоційованого варіанту ювенільного ревматоїдного артриту та оцінюють імовірність їх виникнення. Значення p в межах від 0 до 0,4 свідчить про низький ризик настання суглобових чи позасуглобових пошкоджень, значення p від 0,41 до 0,6 – про середній ризик, і в свою чергу при p від 0,61 до 1 – про високий ризик. При виявлені середнього чи високого ризику розвитку проводять корекцію терапії.

Використання запропонованої моделі може бути проілюстрована такими прикладами.

Приклад 1. Пацієнт Г., діагноз ЮРА, ентезит-асоційований варіант. Захворювання дебютувало у віці 15 років, діагноз встановлено через 60 місяців від початку перших клінічних провів, без симетричного артриту, без дактилітів, без болю в шийному відділі хребта, активність за JADAS-10 = 6 балів, не приймав ГК та не було необхідності в інтенсифікації терапії.

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = -0{,}543 \cdot 15 - 0{,}009 \cdot 60 - 3{,}544 \cdot 0 + 0{,}095 \cdot 6 - 2{,}766 \cdot 0 + 9{,}359 = 21{,}244$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{-21{,}244}} \approx 0{,}977 \to 1.$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = -4{,}857 \cdot 15 + 0{,}062 \cdot 60 + 1{,}305 \cdot 0 + 5{,}499 \cdot 0 - 3{,}033 \cdot 6 + \\ + 33{,}146 \cdot 0 + 47{,}768 = -39{,}568$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{39{,}568}} \approx 0{,}001 \to 0 .$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 0,977 або 97,7%, позасуглобових наслідків JADI-E становить 0,001 або 0,1%.

Результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки в пацієнта розвинувся анкілоз правого кульшового суглобу, що відповідає JADI-A = 1, однак, позасуглобових пошкоджень у пацієнта не розвинулося, що відповідає JADI-E = 0.

Приклад 2. Пацієнт О., діагноз ЮРА, ентезит-асоційований варіант. Захворювання дебютувало у віці 13 років. Діагноз встановлено через 2 місяці після дебюту перших клінічних проявів та проявлялося симетричним артритом, з дактилітами, з болем в шийному відділі хребта, не приймав раніше ГК, однак, була необхідність в інтенсифікації терапії, активність за JADAS-10 = 4 бали.

Розрахунок ймовірності виникнення суглобових уражень (JADI-A):

$$z = -0{,}543 \cdot 13 - 0{,}009 \cdot 60 - 3{,}544 \cdot 1 + 0{,}095 \cdot 4 - 2{,}766 \cdot 0 + 9{,}359 = -1{,}404$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{1{,}404}} \approx 0{,}197 .$$

Розрахунок ймовірності виникнення позасуглобових уражень (JADI-E):

$$z = -4{,}857 \cdot 13 + 0{,}062 \cdot 60 + 1{,}305 \cdot 1 + 5{,}499 \cdot 1 - 3{,}033 \cdot 4 + \\ + 33{,}146 \cdot 1 + 47{,}768 = 16{,}165$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{-16{,}165}} \approx 1{,}000 .$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 0,197 або 19%, позасуглобових наслідків JADI-E становить 1 або 100%. Цей результат співпадає з нашим клінічним спостереженням, оскільки у

хворого О. не розвинулися в дорослому віці значні суглобові пошкодження, однак, виникли прояви позасуглобових пошкоджень у вигляді катаракти та остеопорозу.

Таким чином, нами проведено детальний аналіз клінічних та лабораторних даних пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА в дебюті захворювання та в дорослому віці і визначено фактори ризику розвитку негативних суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці. Вперше розроблену прогностичну модель розвитку віддалених суглобових та позасуглобових наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮРА в дорослому віці.

Резюмуючи отримані результати, слід зазначити наступне: за даними багатофакторного аналізу, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень ентезит-асоційованого варіанту ЮРА в дорослому віці є час відтермінування діагнозу більше як на 4 місяці, наявність дактилітів у дитинстві, активність за JADAS-10 в дитинстві більше, ніж 18 балів, прийом ГК раніше.

Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення суглобових пошкоджень в дорослому віці з точністю 83,0% на тестовій вибірці (чутливість 84,3%, специфічність 81,5%).

Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень ентезит-асоційованого варіанту ЮРА в дорослому віці, за даними багатофакторного аналізу, вік пацієнта на початку захворювання менше 9 років, час відтермінування діагнозу більше 6 місяців, наявність симетричного артриту в дитинстві, наявність болю в хребті в дитинстві, активність за JADAS-10 в дитинстві менше, ніж 8 балів, потреба в інтенсифікації терапії. Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення позасуглобових пошкоджень в дорослому віці з точністю 80,0% на тестовій вибірці (чутливість 78,9 %, специфічність 82,0%).

5.3. Прогнозування ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА

Особливу зацікавленість серед дорослих ревматологів викликає олігоартрит персистивний та поширений згідно ILAR [225], оскільки ці два варіанти не мають аналогів у дорослому віці. Для цього варіанту ЮРА характерним є сприятливий прогноз та наявність довготривалих ремісій [331]. Однак, до 30% випадків [330], олігоартикулярний варіант ЮРА може призводити до розвитку суглобових пошкоджень з переважним ураженням колінних суглобів з обмеженням їх функції та навіть розвитком анкілозів, що потребує проведення оперативного втручання у цих пацієнтів. Крім того, в частини пацієнтів розвиваються позасуглобові пошкодження, такі ураження очей у вигляді катаракти, глаукоми, втрати зору внаслідок персистенції увеїту/іридоцикліту, рідше – ураження шкіри (стрії), системний остеопороз, амілоїдоз [38].

Тому завданням цієї частини роботи було оцінити фактори ризику розвитку в дорослому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень при олігоартикулярному варіанті ЮРА та розробити прогностичну модель їх розвитку.

В дослідження включено дані 58 дорослих пацієнтів віком більше 18 років з олігоартикулярним (персистивним та поширеним) варіантом ЮРА [22, 33].

Критеріями включення були пацієнти з діагнозом ЮРА за класифікаційними критеріями міжнародної ліги асоціації ревматологів [225], віком старше 18 років. В дослідження не включали пацієнтів з тривалістю захворювання менше 3 роки.

Серед обстежених пацієнтів домінували чоловіки – 33 (56,9%), середній вік на момент огляду становив 22,7±6,4 роки. При розподілі пацієнтів за ILAR-варіантами виявлено, що персистивний оліартрит діагностовано у 38 (65,5%) пацієнтів, поширений – у 20 (34,5%). Середній вік початку захворювання становив 8,8±4,8 років, а середня тривалість захворювання на момент огляду

становила 13,1±7,6 років. Медіана відтермінування діагнозу, становила 3,5 місяці (від 0,5 до 290 міс.).

В обстежених дорослих пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА у 15 (25,9%) виявлено розвиток суглобових пошкоджень, що проявлялися обмеженням розгинання шийного відділу хребта < 50% від нормального об'єму або наявністю на рентгенограмі підвивихів (у 2 пацієнтів), вальгусною девіацією > 15° внаслідок артриту або згинальною контрактурою < 25° колінних суглобів (4 пацієнти), згинальною контрактурою колінного суглобу > 25°, або його протезуванням (6 пацієнтів), згинальною контрактурою > 30°, анкілозом або протезуванням ліктевих суглобів (7 пацієнтів).

Позасуглобові пошкодження виявлено у 11 (19,0%) пацієнтів з олігоартикулярними варіантами, які проявлялися у вигляді катаракти та (або) інших ускладненнь увеїту із втратою зору (4 пацієнти), наявність операції на очах (1 пацієнт), значної м'язової атрофії, аваскулярного некрозу кісток (2 пацієнти), стрій (3 пацієнти), підшкірної атрофії, внаслідок введення внутрішньосуглобово ГК (2 пацієнти), відставання в пубертантному розвитку (1 пацієнт).

Порівняльна частота основних клініко-демографічних характеристик пацієнтів залежно від наявності чи відсутності суглобових та позасуглобових пошкоджень наведена в табл. 5.19. Як видно з її даних, у жінок частіше в дорослому віці виявляли як суглобові пошкодження (53,3% з JADI-A≥1 проти 39,5% без пошкодження, $p < 0,05$), так і позасуглобові пошкодження (72,7% з JADI-E≥1 проти 37,2% без пошкодження, $p < 0,05$). Однак, пацієнти з наявністю суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці не відрізнялися від пацієнтів без віддалених наслідків за віком дебюту захворювання та часом відтермінування встановлення діагнозу.

Таблиця 5.19

Загальна клінічна характеристика пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Показники	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Стать (ж/ч)	17 (39,5%) / 26 (60,5%)	8 (53,3%) / 7 (46,7%)	< 0,05	17 (37,2%) / 30 (63,8%)	8 (72,7%) / 3 (27,3%)	< 0,05
Вік початку захворювання, роки	9,8±4,3	9,1±5,2	> 0,05	8,9±4,7	8,4±4,8	> 0,05
Час відтермінування діагнозу, місяці	5,5 [1; 120]	6,0 [0,5; 120]	> 0,05	4,0 [1,0; 26,0]	2,0 [1,0; 7,0]	> 0,05
Персистивний олігоартрит	27 (62,8%)	11 (73,3%)	> 0,05	31 (66%)	7 (63,6%)	> 0,05
Поширений олігоартрит	16 (37,2%)	4 (26,7%)	> 0,05	16 (34%)	4 (36,4%)	> 0,05

Аналізуючи клінічні прояви пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці (табл. 5.20), виявлено, що суглобові пошкодження в дорослому віці частіше з симетричним ураженням суглобів ($p < 0,05$), з наявністю болю в хребті, так і в шийному його відділі ($p < 0,05$), з наявністю лихоманки в дебюті захворювання ($p < 0,05$), з наявністю увеїту в дитинстві ($p < 0,05$). Позасуглобові пошкодження в дорослому віці частіше розвивалися в пацієнтів з наявністю лихоманки ($p < 0,05$), лімфаденопатії чи спленомегалії ($p < 0,05$), увеїту ($p < 0,05$) в дебюті, з наявністю симетричного артриту ($p < 0,05$), болю в шийному відділі хребта ($p < 0,05$) та високої активності захворювання за JADAS-10 ($p < 0,05$) в дебюті захворювання.

Таблиця 5.20

Клінічні прояви пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Тривалість захворювання, роки	12 [5; 18]	14 [9; 20]	> 0,05	11 [5,7; 12,2]	20 [9;22]	> 0,05
Тривалість ранкової скутості, хв	30 [10; 40]	40 [10; 60]	> 0,05	10 [5; 30]	30[5; 40)	> 0,05
Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті	4 (9,3%)	2 (13,3%)	> 0,05	3 (6,4%)	3 (27,3%)	< 0,05
Артрит > 3 суглобів в дитинстві	16 (37,2%)	7 (46,7%)	> 0,05	19 (40,4%)	4 (36,7%)	> 0,05
Наявність симетричного артриту в дебюті	15 (34,9%)	10 (66,7%)	< 0,05	22 (46,8%)	3 (27,3%)	< 0,05
Наявність артриту кистей в дебюті	6 (14%)	4 (26,7%)	> 0,05	7(14,9%)	3 (27,3%)	> 0,05
Наявність болю в хребті	4 (9,3%)	3 (20%)	< 0,05	7(14,9%)	4 (36,4%)	> 0,05
Наявність болю в шийному відділі хребта	4 (9,3%)	4 (26,7%)	< 0,05	4 (8,5%)	4 (36,4%)	< 0,05
Наявність лихоманки	19 (44,2%)	3 (20%)	< 0,05	20 (42,6%)	2 (18,2%)	< 0,05
Наявність шкірних висипань	2 (4,7%)	1 (6,7%)	> 0,05	2 (4,3%)	1 (9,1%)	> 0,05
Наявність увеїту	7 (16,3%)	1 (6,7%)	< 0,05	2 (4,3%)	6(54,5%)	< 0,05
Рентгенологічні зміни в дитинстві	2 (4,7%)	1 (6,7%)	> 0,05	3 (6,4%)	0 (0%)	> 0,05

Продовження табл. 5.20

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Гепатомегалія	3 (7%)	1 (6,7%)	> 0,05	3 (6,4%)	1 (9,1%)	> 0,05
Наявність ентезитів	6 (14%)	1 (6,7%)	> 0,05	7 (14,9%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність дактилітів	4 (9,3%)	0 (0%)	> 0,05	4 (8,5%)	0 (0%)	> 0,05
JADAS-10 в дебюті ЮРА, бали	13,3±6,2	14,7±7,4	> 0,05	13,1±5,6	16,0±9,4	< 0,05

Аналіз лабораторних показників пацієнтів з олігоартикулярним варіантом ЮРА в дитячому віці представлено в табл. 5.21. Виявлено, що позасуглобові пошкодження в дорослому віці частіше розвивалися в пацієнтів з вищим максимальним рівнем ШОЕ на тлі лікування в дитячому віці, тоді як за іншими лабораторними показниками вони не відрізнялися. Пацієнти з суглобовими пошкодженнями в дорослому віці не відрізнялися від таких без суглобових пошкоджень ні за одним досліджуваним лабораторним маркером.

Таблиця 5.21

Лабораторні дані та показники активності захворювання у пацієнтів з олігоартикулярним варіантом ЮРА в дитячому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Наявність HLA-B27	5 (11,6%) / у 20 не дослідж.	3 (20,0%) / у 10 не дослідж.	> 0,05	6 (12,8%) / у 25 не дослідж.	2 (18,2%) / у 5 не дослідж.	> 0,05
Наявність АНА	9 (20,9%) / у 28 не дослідж.	4 (26,7%) / у 0 не дослідж.	> 0,05	10 (21,3%) / у 6 не дослідж.	3 (27,3%) / у 0 не дослідж.	> 0,05
Наявність А-ЦЦП в дебюті ЮРА	2 (4,6%) / у 22 не дослідж.	1 (6,7%) / у 0 не дослідж.	> 0,05	2 (4,3%) / у 22 не дослідж.	5 (45,5%) / у 5 не дослідж.	> 0,05
Наявність А-ЦЦП на тлі лікування	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність РФ(+) в дебюті ЮРА	0 (0%)	1 (6,7%)	—	0 (0%)	1 (9,1%)	—
Наявність РФ(+) на тлі лікування в дитинстві	0 (0%)	0 (0%)	—	0 (0%)	0 (0%)	—
ШОЕ в дебюті ЮРА, мм/год	17 [9; 36]	14 [5; 33,5]	> 0,05	16 [8,7; 37,2]	16,5 [7,7; 24]	> 0,05
Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	9 [4,5; 19,5]	10 [5; 24,5]	> 0,05	9 [4; 17]	19 [8; 45]	< 0,05
С-РБ у дебюті захворювання, мг/л	12 [6; 62,5]	6 [6; 30]	> 0,05	12 [6; 62,5]	6,5 [5; 15]	> 0,05
С-РБ на тлі лікування в дитинстві, мг/л	12 [6; 15]	6 [6; 15]	> 0,05	7 [6; 12]	9 [3; 21]	> 0,05
ВАШ пацієнт в дебюті ЮРА, мм	70,5±21,1	66,0±11,7	> 0,05	70,0±18,9	65,0±16,6	> 0,05
ВАШ на тлі лікування в дитинстві, мм	54,2±15,9	52,0±11,3	> 0,05	53,1±15,4	55,0±10,1	> 0,05

ПРИМІТКА: * Медіана [25% квартиль; 75% квартиль]

Впливи призначеної терапії на розвиток суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці представлено в табл. 5.22.

Таблиця 5.22

Отримане лікування пацієнтами з олігоартикулярним варіантом ЮРА залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Показники	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Прийом ГК в дитинстві	21 (48,8%)	8 (53,3%)	> 0,05	21 (44,7%)	8 (72,7%)	< 0,05
Кумулятивна доза ГК, мг	80 [0; 1095]	140 [0; 3825]	> 0,05	60 [0; 915]	750 [0; 7985]	> 0,05
Наявність прийому ГК на момент огляду	7 (16,3%)	2 (13,3%)	> 0,05	5 (10,6%)	4 (36,4%)	< 0,05
Тривалість прийому ГК, місяці	1[0; 6,5]	3 [0; 36]	> 0,05	1 [0; 6]	1 [0,2; 36]	> 0,05
Тривалість ХМПРП, роки	2 [0,3; 6]	5,5 [2,5; 9,7]	< 0,05	3 [0,5; 6]	2,5 [2; 9,2]	> 0,05
Відсутність ХМПРП	10 (23,3%)	1 (6,7%)	< 0,05	10 (21,3%)	1 (9,1%)	< 0,05
Прийом 1 ХМПРП	12 (27,9%)	5 (33,3%)		15 (31,9%)	2 (18,2%)	
Прийом 2-х і більше ХМПРП	21 (48,8%)	9 (60%)		22 (46,8%)	8 (72,7%)	
Наявність ІБТ терапії раніше	2 (4,6%)	2 (13,3%)	> 0,05	3 (3,4%)	1 (9,1%)	< 0,05
Потреба в інтенсифікації терапії	17 (21,1%)	9 (11,5%)	< 0,05	19 (40,4%)	7 (63,6%)	< 0,05

Так, на розвиток позасуглобових пошкоджень вплинуло прийом ГК в дитинстві ($p < 0,05$), хоча за кумулятивною дозою ГК пацієнти з наявністю та без позасуглобових проявів не відрізнялися між собою. Встановлено, що 72,7% пацієнти з розвитком позасуглобових пошкоджень приймали протягом

захворювання більше двох ХМПРП проти 46,8% пацієнтів без позасуглобових пошкоджень ($p < 0,05$), тоді як 10 (21,3%) пацієнтів без позасуглобових пошкоджень взагалі не приймали базисної терапії, на противагу 1 (9,1%) пацієнту з розвитком позасуглобових пошкоджень ($p < 0,05$). Сім пацієнтів (63,9%) з позасуглобовими пошкодженнями потребували інтенсифікації терапії у зв'язку з активністю захворювання проти 19 (40,4%) пацієнтів без позасуглобових пошкоджень ($p < 0,05$). Розвиток суглобових пошкоджень не залежав від прийому ГК та їх кумулятивної дози, однак, у пацієнтів з суглобовими пошкодженнями частіше призначали більше двох ХМПРП ($p < 0,05$), і вони довше отримували ХМПРП ($p < 0,05$) та частіше на момент огляду вони приймали ГК (36,4% проти 10,6%, $p < 0,05$). Однак, за наявністю ІБТ ці категорії пацієнтів не відрізнялися.

Окремо проаналізовано клінічні прояви олігоартикулярного (персистивного та поширеного) варіанту ЮРА в дорослому віці (табл. 5.23). Встановлено, що в дорослому віці пацієнти з суглобовими пошкодженнями мали значно виражену ФНС ($p < 0,05$), більшу тривалість ранкової скутості ($p < 0,05$), у них частіше в дорослому віці розвивався поліартрит ($p < 0,05$), біль у шийному відділі хребта ($p < 0,05$) та в них більша була потреба в протезуванні суглобів ($p < 0,05$). Наявність позасуглобових пошкоджень асоціювалися в дорослому віці з тривалою ранковою скутістю ($p < 0,05$), наявністю болю в хребті ($p < 0,05$) та наявністю увеїту ($p < 0,05$).

Аналізуючи лабораторні показники пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА в дорослому віці виявлено (табл. 5.24), що пацієнти з суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями мали вищий рівень ШОЕ ($p < 0,05$). Також пацієнти з суглобовими пошкодженнями в дорослому віці мали вищий рівень С-РБ, ніж пацієнти без таких пошкоджень ($p < 0,05$). Встановлено, що позасуглобові пошкодження частіше розвивалися в пацієнтів з наявністю АНА ($p < 0,05$) та РФ ($p < 0,05$). За наявністю HLA-B27, А-ЦЦП групи не відрізнялися.

Таблиця 5.23

Клінічні прояви пацієнтів з олігоартикулярним варіантом ЮРА в дорослому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Клінічні прояви		Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
		Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Рентгено-логічна стадія у дорослому віці	0-II	43 (100%)	8 (53,4%)	< 0,05	44 (93,6%)	8 (72,8%)	> 0,05
	III-IV	0 (0%)	7 (46,6%)		3 (6,4%)	3 (27,3%)	
ФНС у дорослому віці	0-1	37(86,0%)	7 (46,7%)	< 0,05	38 (80,8%)	6 (54,5%)	> 0,05
	2-3	6 (13,9%)	8 (53,3%)		9 (19,1%)	5 (45,5%)	
Наявність системних проявів		5 (11,6%)	2 (13,3%)	> 0,05	4 (8,5%)	3 (27,3%)	> 0,05
Тривалість ранкової скутості, хв		10 [0; 20]	30 [10; 40]	< 0,05	10 [5; 30]	30 [5; 40]	< 0,05
Наявність поліартриту		1 (2,3%)	3 (20%)	< 0,05	2 (4,3%)	2(18,2%)	> 0,05
Наявність артриту кистей		6 (14%)	4 (26,7%)	> 0,05	8 (17%)	2 (18,2%)	> 0,05
Наявність симетричного артриту		13 (30,2%)	7 (46,7%)	> 0,05	18 (38,3%)	2 (18,2%)	> 0,05
Наявність ревматичних вузликів		1 (2,3%)	0 (0%)	> 0,05	1 (2,1%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність лімфаденопатії та (або) спленомегалії		2 (4,7%)	2 (13,3%)	> 0,05	3 (6,4%)	1 (9,1%)	> 0,05
Наявність шкірних висипань		2 (4,7%)	0 (0%)	> 0,05	2 (4,3%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність увеїту		7 (16,3%)	2 (13,3%)	> 0,05	3 (6,4%)	6 (54,5%)	< 0,05
Наявність олігоартриту		30 (69,8%)	10 (66,7%)	> 0,05	7 (14,9%)	5 (45,5%)	> 0,05
Наявність дактилітів		0 (0%)	0 (0%)	> 0,05	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Наявність болю в хребті		14 (32,6%)	10 (66,7%)	< 0,05	17 (36,2%)	7 (63,6%)	< 0,05
Потреба в протезуванні		0 (0%)	5 (33,3%)	< 0,05	3 (6,4%)	2 (18,2%)	> 0,05
Кількість болючих суглобів		1 [0; 2]	3 [2; 4]	< 0,05	2 [0; 3]	1 [0; 3]	> 0,05

Продовження табл. 5.23

Клінічні прояви	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
Кількість деформованих суглобів, анкілозів або протези	0 [0; 0]	0 [0; 2]	> 0,05	0 [0; 0]	0 [0; 1]	> 0,05
Кількість припухлих суглобів	0 [0; 1,5]	0 [0; 1]	> 0,05	0 [0; 1,5]	0 [0; 1]	> 0,05
ВАШ пацієнт, мм	30 [17,5;40]	40 [26; 50]	> 0,05	30 [12; 60]	30 [12,5;40]	> 0,05
JADAS-10, бали	6,6±5,1	8,7±6,1	> 0,05	8,3±6,1	13,3±7,6	> 0,05

Таблиця 5.24

Лабораторні показники пацієнтів з олігоартикулярним варіантом ЮРА в дорослому віці залежно від розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень

Лабораторні дані	Суглобові пошкодження			Позасуглобові пошкодження		
	Відсутні (n = 43)	JADI-A≥1 (n = 15)	p	Відсутні (n = 47)	JADI-E≥1 (n = 11)	p
ШОЕ, мм/год	7 [4; 15]	14 [7; 30]	< 0,05	7 [4; 15]	17 [6; 28]	< 0,05
С-РБ, мг/л	4 [4; 4]	10 [4; 62]	< 0,05	4 [4; 9]	4 [2,2; 12]	> 0,05
Наявність РФ	1 (2,3%)	2 (13,3%)	> 0,05	1 (2,1%)	2 (18,2%)	< 0,05
Наявність А-ЦЦП	2 (4,7%)	1 (6,7%)	> 0,05	2 (4,3%)	1 (9,1%)	> 0,05
Наявність АНА	5 (11,6%)	0 (0%)	> 0,05	1 (2,1%)	3 (27,3%)	< 0,05

Методом розрахунку відношення шансів та довірчого інтервалу відібрано ряд показників пацієнтів, які пов'язані з розвитком негативних наслідків олігоартикулярного варіанту ЮРА. Результати аналізу факторів ризику розвитку суглобових JADI-A та позасуглобових пошкоджень JADI-E наведено в таблицях 5.25 та 5.26. Як видно з табл. 5.25, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень (JADI-A) олігоартикулярного варіанту ЮРА є жіноча стать, час відтермінування встановлення діагнозу, тривала ранкова скутість в

дитинстві, наявність в дитинстві артриту більше трьох суглобів, болю в хребті та в його шийному відділі, гарячки, увеїту, позитивність за HLA-B27, необхідність в інтенсифікації терапії та наявність ІБТ.

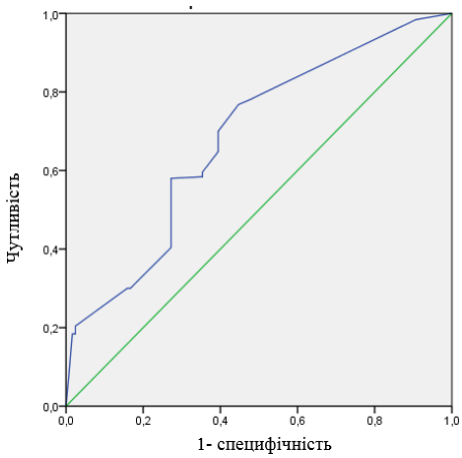
Таблиця 5.25

Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A олігоартикулярного варіанту ЮРА

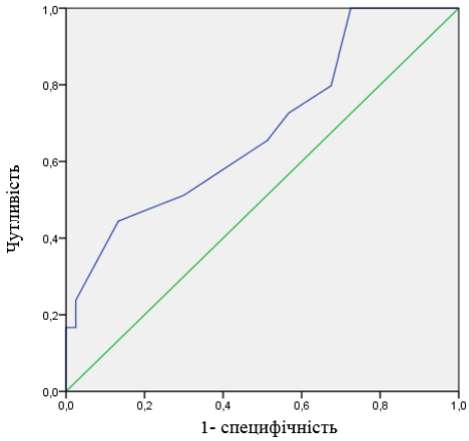
Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Жіноча стать	0,556	0,335…0,920	0,003	0,560	0,116…2,710	0,031
Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці	0,990	0,980…0,999	0,045	0,983	0,930…0,999	0,020
Ранкова скутість в дебюті, хв	1,014	1,007…1,021	0,001	1,526	1,231…2,021	0,001
Артрит > 3 суглобів в дитинстві	1,667	1,002…2,771	0,049	—	—	н/д
Симетричний артрит в дитинстві	3,120	1,860…5,233	0,001	4,790	1,150…7,992	0,001
Біль у хребті в дитинстві	2,700	1,294…5,632	0,008	—	—	н/д
Гарячка в дитинстві	0,511	0,302…0,865	0,012	—	—	н/д
Увеїт в дитинстві	0,374	0,164…0,852	0,019	—	—	н/д
Біль у шийному відділі в дитинстві	3,700	1,819…7,526	0,001	2,008	1,032…4,361	0,010
HLA-B27 позитивність	0,552	0,357…0,856	0,008	0,349	0,098…0,844	0,002
Необхідність в інтенсифікації терапії	1,917	1,151…3,192	0,012	—	—	н/д
Наявність ІБТ	2,933	1,454…5,916	0,003	—	—	н/д

Показник наявності дактилітів у дитинстві не увійшов до табл. 5.25 у зв'язку з неможливістю розрахувати показники відношення шансів для нульових категорій, однак, був визнаний значим за попереднім аналізом.

Результати визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при олігоартикулярному варіанті ЮРА представлені на рис. 5.9.



Час відтермінування встановлення діагнозу, місяці (AUC = 0,693, p = 0,032)
Граничне значення: ***≤1,5 міс.***



Ранкова скутість в дебюті, хв (AUC = 0,685, p = 0,028)
Граничне значення: ***> 40 хв.***

Рис. 5.9. Результати ROC-аналізу для визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при олігоартикулярному варіанті ЮРА.

Так, граничні значення часу відтермінування встановлення діагнозу, при яких підвищується ризик виникнення суглобових пошкоджень JADI-A при олігоартикулярному варіанті ЮРА є ≤1,5 міс, а ранкової скутості в дебюті – більше 40 хвилин.

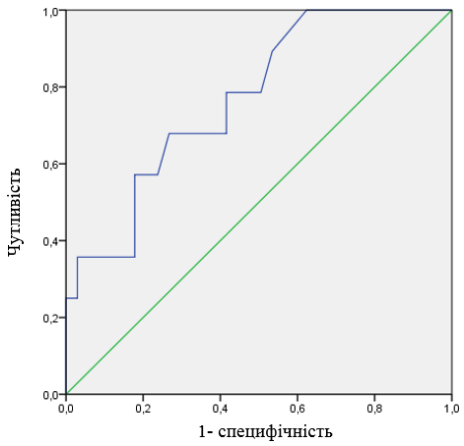
Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-E) олігоартикулярного варіанту ЮРА були (табл. 5.26): наявність в дебюті лімфаденопатії чи спленомегалії, гарячки, увеїту, болю в шийному відділі хребта, висока активність за JADAS-10 в дебюті та підвищений рівень ШОЕ на фоні лікування в дитинстві, а також прийом ГК та ІБТ в дитинстві й потреба в інтенсифікації терапії через активність захворювання.

Результати визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-E при олігоартикулярному варіанті ЮРА представлені на рис. 5.10.

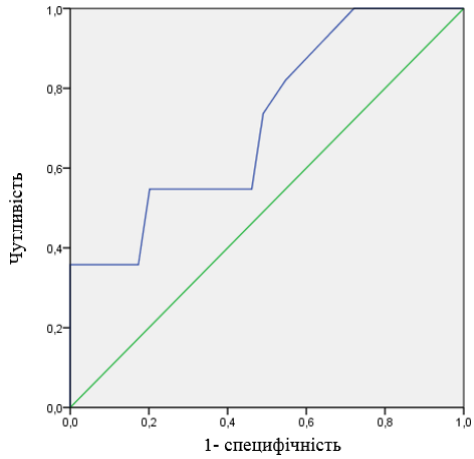
Таблиця 5.26

Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень JADI-E олігоартикулярного варіанту ЮРА

Показники	Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Стать	0,369	0,219…0,625	< 0,01	2,063	1,101…4,413	< 0,01
Наявність лімфаденопатії, спленомегалії в дитинстві	0,244	0,093…0,639	0,001	—	—	—
Наявність гарячки в дитинстві	0,421	0,241…0,735	< 0,01	1,321	1,091…2,132	< 0,05
Наявність увеїту в дитинстві	2,500	1,317…5,527	0,001	2,851	1,003…6,312	< 0,05
Наявність болю в шийному відділі в дитинстві	4,875	2,382…9,978	0,001	13,27	6,139…20,048	0,001
Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год	1,058	1,027…1,090	0,001	1,969	1,087…4,059	< 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали	1,214	1,061…1,690	< 0,05	3,612	2,317…7,669	0,001
Прийом ГК	2,429	1,372…4,299	0,002	8,072	2,765…15,135	< 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії	3,125	1,822…5,361	0,001	2,757	1,853…8,906	< 0,05
Наявність ІБТ	2,001	1,332…7,007	0,001	—	—	—
ІБТ була раніше	4,125	1,829…9,302	0,001	—	—	—



Максимальна ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год (AUC = 0,769, p = 0,015). Граничне значення: > 11 мм/год



JADAS-10 в дитинстві, бали (AUC = 0,717, p = 0,028). Граничне значення: > 26 балів

Рис. 5.10. Результати визначення граничних значень кількісних ознак, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-E при олігоартикулярному варіанті за ROC-аналізом.

Так, граничні значення максимальної ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, при яких підвищується ризик виникнення позасуглобових пошкоджень JADI-A при олігоартикулярному варіанті ЮРА є > 11 мм/год, а JADAS-10 в дитинстві – більше 26 балів.

За результатами дослідження уніваріантного та мультиваріантного аналізу показників відібрано 15 найбільш вагомих факторів, на підставі яких розроблено математичну модель прогнозування ймовірності *p* виникнення віддалених негативних наслідків олігоартикулярного варіанту ЮРА у вигляді суглобових та позасуглобових пошкоджень за такою залежністю:

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

де z – показник ступеня, в якому враховані відповідні клінічні та лабораторні дані.

Для аналізу суглобових уражень використано значення (5.11)

$$z = \sum_{i=1}^{7} a_i \cdot x_i + C_a, \qquad (5.11)$$

де x_1 – стать (1 – жіноча, 2 – чоловіча);

x_2 – через який час встановлено діагноз, міс.;

x_3 – тривалість ранкової скутості в дебюті, хв;

x_4 – наявність симетричного артриту в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

x_5 – наявність дактилітів в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

x_6 – наявність болю в шийному відділі хребта в дитинстві (0 –"ні", 1 – "так");

x_7 – HLA-B27 позитивність (0 – "ні", 1 – "так").

$a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7$ – відповідні вагові коефіцієнти для показників суглобових уражень;

C_a – константа, яка враховує суглобові ураження.

Для аналізу позасуглобових уражень використано значення (5.12)

$$z = \sum_{j=1}^{8} a_j \cdot y_j + C_e, \tag{5.12}$$

де y_1 – стать (1 – жіноча, 2 – чоловіча);

y_2 – наявність гарячки в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

y_3 – наявність увеїту в дитинстві (0 –"ні", 1 –"так");

y_4 – наявність болю в шийному відділі хребта в дитинстві (0 –"ні", 1 – "так");

y_5 – максимальна величина ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год;

y_6 – активність за JADAS-10 в дитинстві;

y_7 – прийом ГК раніше (0 –"ні", 1 –"так");

y_8 – потреба в інтенсифікації терапії (0 –"ні", 1 –"так");

$b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6, b_7, b_8$ – відповідні вагові коефіцієнти для показників позасуглобових уражень;

C_e – константа, яка враховує позасуглобові ураження.

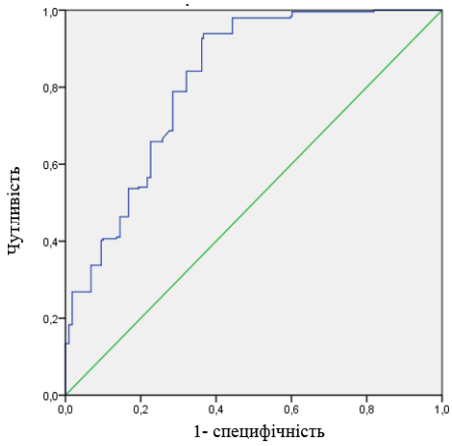
Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії. Аналіз якості моделей проводився на навчальній вибірці (80% від загальної кількості даних), на якій були розраховані коефіцієнти моделі та на тестовій вибірці (20% від загальної

кількості даних), дані якої не приймали участь в моделюванні. Розраховані показники чутливості, специфічності та загальної кількості вірно класифікованих значень. Для представлення результатів бінарної класифікації додатково побудовані ROC-криві.

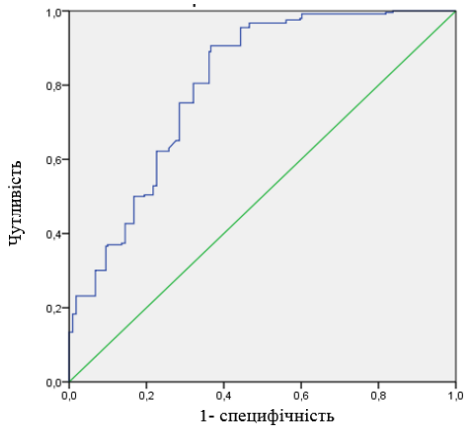
Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень отримано модель:

$$z = 3{,}422 \cdot x_1 + 0{,}240 \cdot x_2 + 0{,}067 \cdot x_3 - 4{,}055 \cdot x_4 - 21{,}475 \cdot x_5 + 44{,}649 \cdot x_6 + 35{,}709 \cdot x_7 - 35{,}709 .$$

На навчальній вибірці розрахований показник чутливості моделі розвитку суглобових пошкоджень, що склав 0,789, специфічності – 0,823, загальної кількості правильно класифікованих значень – 0,819. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,823, специфічності – 0,758, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,801 (рис. 5.11).

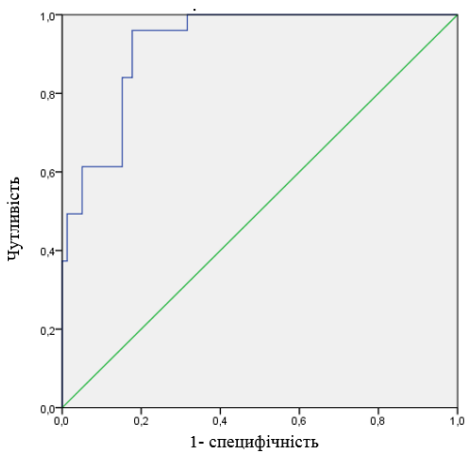


ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,819, p = 0,001)

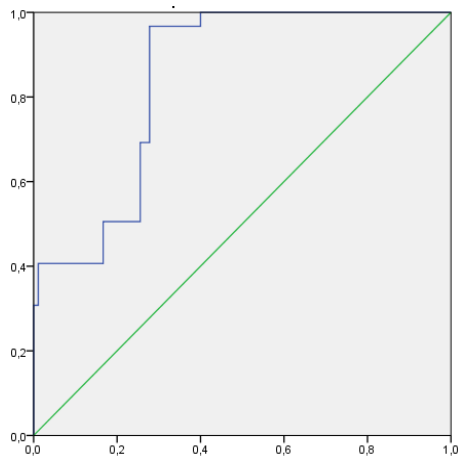


ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,801, p = 0,001)

Рис. 5.11. Чутливість та специфічність математичної моделі суглобових пошкоджень олігоартикулярного варіанту ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок



ROC-крива побудована на даних навчальної вибірки (AUC = 0,924, p = 0,001)



ROC-крива побудована на даних тестової вибірки (AUC = 0,845, p = 0,001)

Рис. 5.12. Чутливість та специфічність математичної моделі позасуглобових пошкоджень олігоартикулярного варіанту ЮРА на даних навчальної і тестової вибірок

Для розрахунку ймовірності виникнення позасуглобових уражень отримано модель:

$$z = 218{,}935 \cdot y_1 - 642{,}147 \cdot y_2 + 87{,}328 \cdot y_3 + 465{,}827 \cdot y_4 + 10{,}362 \cdot y_5 + 0{,}001 \cdot y_6 + \\ + 320{,}508 \cdot y_7 + 183{,}515 \cdot y_8 - 988{,}210$$

На навчальній вибірці розрахований показник чутливості моделі розвитку позасуглобових пошкоджень, що склав 0,880, специфічності – 0,961, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,924. На тестовій вибірці розрахований показник чутливості склав 0,805, специфічності – 0,898, загальна кількість правильно класифікованих значень – 0,845 (рис. 5.12).

Для прогнозування негативних віддалених наслідків олігоартикулярного варіанту ЮРА у дорослому віці на практиці спочатку слід провести повний клінічний огляд пацієнта. При виявлені олігоартикулярного варіанту ЮРА оцінюють наявність таких факторів ризику як жіноча стать, час відтермінування встановлення діагнозу, середня тривалість ранкової скутості в дитинстві, наявність в дитинстві симетричного артриту, дактилітів, болю в шийному відділі хребта, гарячки, увеїту, рівень ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, активність за JADAS-10 в дитинстві, HLA-B27 позитивність, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії. Після чого виявлені фактори ризику

підставляють у відповідні формули віддалених негативних суглобових та позасуглобових наслідків олігоартикулярного варіанту ювенільного ревматоїдного артриту та оцінюють імовірність їх виникнення. Значення p в межах від 0 до 0,4 свідчить про низький ризик настання несприятливої події, значення p від 0,41 до 0,6 – про середній ризик, і в свою чергу при p від 0,61 до 1 – про високий ризик. При виявлені середнього чи високого ризику розвитку проводять корекцію терапії та рекомендують більш інтенсивне спостереження за пацієнтом.

Використання запропонованої моделі можна проілюструвати такими прикладами.

Приклад 1. Пацієнт Г., діагноз ЮРА, олігоартикулярний варіант персистивний. Діагноз встановлено через 36 місяців від початку перших клінічних провів, ранкова скутість тривала протягом 10 хв., без симетричного артриту, без дактилітів, без болю в шийному відділі, без гарячки, без увеїту, лабораторно виявлено HLA-B27 позитивний, ШОЕ = 3 мм/год, активність за JADAS-10 = 20 балів, приймав глюкокортикоїди та була необхідність в інтенсифікації терапії.

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = 3{,}422 \cdot 2 + 0{,}240 \cdot 36 + 0{,}067 \cdot 10 - 4{,}055 \cdot 0 - 21{,}475 \cdot 0 + 44{,}649 \cdot 1 + \\ + 35{,}709 \cdot 1 - 35{,}709 = 60{,}799$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{-60{,}799}} \approx 1{,}000 .$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = 218{,}935 \cdot 2 - 62{,}147 \cdot 0 + 87{,}328 \cdot 0 + 465{,}827 \cdot 0 + 10{,}362 \cdot 3 + 0{,}001 \cdot 20 + \\ + 320{,}508 \cdot 1 + 183{,}515 \cdot 1 - 988{,}210 = -14{,}401$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{14{,}401}} \approx 0{,}005 \to 0 .$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 1 або 99,9%, позасуглобових наслідків JADI-E становить 0,005 або 0,5%.

Результат співпадає з клінічним спостереженням, оскільки в пацієнта розвинувся анкілоз правого кульшового суглобу, що відповідає JADI-A = 1, однак, позасуглобових пошкоджень у пацієнта не розвинулося, що відповідає JADI-E = 0.

Приклад 2. Пацієнтка О., діагноз ЮРА, олігоартикулярний варіант поширений. Діагноз встановлено через 2 місяці після дебюту клінічних проявів, ранкова скутість тривала протягом 30 хв., без симетричного артриту, без дактилітів, з болем в шийному відділі, без гарячки, без увеїту, приймала раніше ГК, була необхідність в інтенсифікації терапії, лабораторно виявлено HLA-B27 антиген, ШОЕ 60 мм/год, активність за JADAS-10 = 30 балів.

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

$$z = 3{,}422 \cdot 1 + 0{,}240 \cdot 2 + 0{,}067 \cdot 30 - 4{,}055 \cdot 0 - 21{,}475 \cdot 0 + 44{,}649 \cdot 1 + \\ + 35{,}709 \cdot 1 - 35{,}709 = 50{,}559$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{-50{,}559}} \approx 1{,}000 .$$

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

$$z = 218{,}935 \cdot 1 - 62{,}147 \cdot 0 + 87{,}328 \cdot 0 + 465{,}827 \cdot 1 + 10{,}362 \cdot 60 + 0{,}001 \cdot 30 + \\ + 320{,}508 \cdot 1 + 183{,}515 \cdot 1 - 988{,}210 = 838{,}525$$

та

$$p = \frac{1}{1 + e^{-838{,}525}} \approx 1{,}000 .$$

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 1 або 100%, позасуглобових наслідків JADI-E становить 1 або 100%. Цей результат співпадає з нашим клінічним спостереженням, оскільки у хворої О. розвинулися в дорослому віці анкілози обох колінних суглобів та правого кульшового суглобу та прояви позасуглобових пошкоджень у вигляді катаракти та остеопорозу.

Таким чином, нами проведено детальний аналіз клінічних та лабораторних даних пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА в дебюті захворювання та в дорослому віці і визначено фактори ризику розвитку негативних суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці.

Вперше розроблену прогностичну модель розвитку віддалених суглобових та позасуглобових наслідків олігоартикулярного варіанту ЮРА в дорослому віці.

За даними багатофакторного аналізу, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень олігоартикулярного варіанту ЮРА в дорослому віці є жіноча стать, час відтермінування встановлення діагнозу ≤1,5 місяця, тривалість ранкової скутості в дебюті більше 40 хв, наявність в дитинстві симетричного артриту, дактилітів, болю в шийному відділі хребта, HLA-B27 позитивність.

Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення суглобових пошкоджень у пацієнтів з олігоартикулярним варіантом ЮРА в дорослому віці з точністю 80,1 % (чутливість 82,3 % і специфічність 75,8 %).

Факторами ризику розвитку позасуглобових пошкоджень при олігоартикулярному варіанті ЮРА в дорослому віці, за даними багатофакторного аналізу, є жіноча стать, наявність гарячки, увеїту та болю в шийному відділі хребта в дитинстві, максимально підвищеного ШОЕ на тлі лікування в дитинстві більше 11 мм/год, активність за JADAS-10 в дитинстві більше 26 балів, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії.

Розроблена модель оцінки дозволяє прогнозувати виникнення/не виникнення позасуглобових пошкоджень при олігоартикулярному варіанті ЮРА в дорослому віці з точністю 84,5% (чутливість 80,5 % і специфічність 89,8 %).

На основі вищесказаного, з метою розрахунку індивідуального ризику розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА у конкретного хворого, при підставлянні у відповідні формули виявлені фактори

ризику можна розрахувати імовірність виникнення суглобових та позасуглобових пошкоджень у пацієнта з олігоартикулярним, поліартикулярним чи ентезит-асоційованим варіантом ЮРА на етапі переходу до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці. Впровадження у рутинну лікарську практику цієї методики дасть змогу оптимізувати терапевтичний вибір у хворих на ЮРА та зможе стати основою персоніфікованого підходу до ведення дорослих із ЮРА.

Отже, вперше розроблено прогностичні моделі розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень для поліартикулярного, олігоартикулярного та ентезит-асоційованого варіантів ЮРА, в рахунок яких входять клінічні та лабораторні показники, що рутинно використовуються в клінічній практиці.

Основні положення і результати розділу 5 відображені в 3 наукових статтях та в інформаційному листі МОЗ України від 2018, № 292 [21, 22, 33, 34, 38].

РОЗДІЛ 6

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН У ДОРОСЛИХ З ЮРА ТА ПАЦІЄНТІВ НА ЕТАПІ ПЕРЕХОДУ ДО ДОРОСЛОЇ ЛАНКИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА ЇХ КЛІНІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ

Протягом останніх 10 років здійснено неодноразово спробу розробити систему оцінки виходу ЮРА. Різні опитувальники використовуються для оцінки важкості захворюваності, інвалідності та ЯЖ у хворих з ЮРА як в дитячому, так і дорослому віці. Опитувальник ЯЖ SF-36 передбачає оцінку як фізичного, так і психічного благополуччя, які в свою чергу є пов'язані з активністю захворювання та функціональною здатністю пацієнта, що можуть змінюватися з плином захворювання. Характер виходу ЮРА залежить не лише від його клінічного варіанту, активності захворювання та ступеня втягнення в патологічний процес тих чи інших органів мішеней, а й від проведеної терапії, дози та її ефективності і тривалості. Відомо, що найчастіше побічні ефекти розвиваються у хворих внаслідок тривалого прийому ГК та на тлі відсутності адекватної відповіді на базисні хворобомодифікуючі синтетичні або біологічні препарати. Також, прогностично несприятливими факторами перебігу ЮРА, що можуть призводити до інвалідизації є враження кульшових суглобів, шийного відділу хребта та розвиток увеїту [50], які можуть вплинути на ЯЖ пацієнта.

Відомо, що ЯЖ, за даними ВООЗ, це сприйняття людиною своєї позиції у житті, у тому числі фізичного, психічного та соціального благополуччя, залежно від якості середовища, в якому вона живе, а також ступеня задоволення конкретним рівнем життя та іншими складовими психологічного комфорту. Тому важливим є і розуміння складових здоров'я пацієнта, які впливають на його якість, а саме – екологія, спадковість, спосіб життя людини, медицина, а також мотивація на здоров'я, розуміння здоров'я, оптимізм [24, 32]. ЯЖ визначається такими компонентами, як біологічні (фізичне і психологічне здоров'я), фізіологічні (задоволення основних біологічних потреб), емоційні

(гедонія, духовна гармонія, любов, самоповага, самореалізація), а також фінансове благополуччя. Саме тому у нашій роботі використано не лише такі загальноприйняті опитувальники з ЯЖ та здоров'я як SF-36, HAQ, PHQ-9, але і опитувальники Чабана О.С. з самооцінки тривоги та депресії [32], в яких оцінювалися ступінь вираженості задоволення пацієнта від самореалізації, любові, задоволення/радості від звичайних щоденних справ, наявності друзів, соціальної активності, фінансового добробуту, спільного проведення часу з сім'єю і друзями, задоволенням роботою, соціальним статусом (положенням у суспільстві).

6.1. Стан якості життя у дорослих пацієнтів з ЮРА і його зв'язок з віддаленими наслідками

Завданням цього розділу було дослідити ЯЖ за опитувальником SF-36 та психоемоційний стан за опитувальниками виявлення депресії та тривожності (PHQ-9, HAM-A, Бека) у дорослих пацієнтів з ЮРА та визначити фактори ризику низького рівня ЯЖ.

Проведено дослідження 160 молодих осіб віком від 18 до 40 років. З них з 132 дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі незалежно від наявності чи відсутності активного запалення на момент огляду без тяжкої супутньої патології та 25 практично здорових молодих осіб відповідного віку та статі, що складали групу контролю (табл. 6.1).

В табл. 6.1 представлено загальну характеристику пацієнтів. Як видно, чоловіки становили 45,2% пацієнтів, середній вік 23,3 роки, та середня тривалість захворювання – 8,7 роки. Особи контрольної групи не відрізнялися за віком та статтю. Серед обстежених домінували пацієнти з персистивним олігоартритом, серонегативним за РФ поліартритом та ентезит-асоційованим артритом. Більшість пацієнтів отримували раніше або на момент огляду базисну терапію та системні ГК (58%) [20].

Таблиця 6.1

Характеристика пацієнтів з ЮРА, яким проводили оцінку ЯЖ за опитувальником SF-36

Параметри		Пацієнти з ЮРА (n = 132)	Здорові (n = 25)
Чоловіча стать, n (%)		61 (45,2%)	12 (48,2%)
Вік, роки		23,3±1,8	22,6±0,6
Тривалість захворювання, роки		8,7±5,1	-
Вік дебюту ЮРА, роки		10,2 ±4,9	-
Відтермінування діагнозу, місяці		15,6±5,9	-
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	РФ(–) поліартрит; n (%)	38 (28,8%)	-
	РФ(+) поліартрит; n (%)	10 (7,6%)	-
	Персистивний олігоартрит; n (%)	41 (31,1%)	-
	Поширений олігоартрит; n (%)	20 (15,2%)	-
	Ентезит-асоційований артрит; n (%)	23 (17,4%)	-
Освіта	середня	30 (22,6%)	-
	неповна вища	57 (43,6%)	25 (100%)
	вища	45 (33,8%)	-
Зайнятість	учиться	73 (55,2%)	25 (100%)
	працює	43 (32,7%)	-
	не працює	16 (12,1%)	-
JADAS-10, бали		9,1±4,6	-
JADI-A		4,0 [0; 6]	
JADI-E		1,0 [0; 2]	
Ремісія; n (%)		17 (12.9%)	-
Потреба в протезуванні		35 (26,5%)	-
Наявність інвалідності внаслідок ЮРА		55 (41,7%)	-

Продовження табл. 6.1

Параметри		Пацієнти з ЮРА (n = 132)	Здорові (n = 25)
Отримана терапія	лише НПЗП	22 (16,7%)	-
	1 ХМПРП + НПЗП	42 (31,8%)	-
	2-3 ХМПРП	37 (28,0%)	-
	1 та > ХМПРП + ІБТ	16 (12,1%)	-
	необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці	9 (6,8%)	-
	необхідність ІБТ в дорослому віці	6 (4,6%)	-
Біологічна терапія	зараз є	20 (15,2%)	-
	була раніше	11 (8,3%)	-
	немає	101 (76,5%)	-

При аналізі результатів опитувальника SF-36 за допомогою ліцензованого доступу (Ліцензія QM037587) дорослих пацієнтів з ЮРА не залежно від його клінічного варіанту встановлено (табл. 6.2), що фізичне благополуччя (44,8±9,9) у них нижче ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб (55,7±6,9) відповідного віку та статі [7].

Усіх пацієнтів розподілили на 3 групи залежно від ILAR варіанту ЮРА (табл. 6.3): перша – 48 пацієнти з серопозитивним та серонегативним за РФ поліартикулярним варіантом ЮРА; II група – 61 пацієнтів з персистивним та поширеним олігоартикулярним варіантом ЮРА та III група – 23 пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА [19].

Таблиця 6.2

Якість життя пацієнтів з ЮРА за опитувальником SF-36

Показники	Здорові (n = 25)	Пацієнти з ЮРА (n = 132)	p
Фізичне благополуччя (PCS)	55,7±6,9 (39,3; 66,2)	44,8±9,9 (17,2;64,8)	< 0,01
Психологічне благополуччя (MCS)	45,1±11,7 (17,4;60,4)	45,7±11,1 (18,4;66,4)	> 0,05
Життєва активність (VT)	59,8±20 (12,5;93,8)	54,6±21,1 (6,3; 100)	> 0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	60,1±17,1 (15; 82)	51,5±22,9 (5; 100)	> 0,05
Інтенсивність болю (BP)	84,5±21,6 (20; 100)	55,3±26,6 (0; 100)	< 0,01
Психічне здоров'я (MH)	68,4±18,9 (25; 100)	66±20,1 (10; 100)	> 0,05
Рольове функціонування (RE)	75±26,7 (25; 100)	67,2±33,4 (0; 100)	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	83,8±19,5 (37,5; 100)	60,8±33 (0; 100)	< 0,01
Соціальне функціонування (SF)	80,5±18,2 (50; 100)	71,8±24,1 (0; 100)	> 0,05
Фізичне функціонування (PF)	94,7±8,7 (70; 100)	70,9±25,4 (0; 100)	< 0,01

Пацієнти з поліартикулярним варіантом ЮРА мали найнижче ($p < 0,05$) фізичне благополуччя (41,8±9,2), рольове функціонування (56,8±33,9 $p < 0,05$), інтенсивність болю (48,7±24,1 $p < 0,05$) та загальний стан здоров'я (43,7±20,9 $p < 0,05$) порівняно з іншими варіантами. Однак, відмінностей між групами за шкалами, що відповідають за психологічне благополуччя не було виявлено ($p > 0,05$).

Пацієнти з ЮРА мали нижчі показники фізичного ($p < 0,01$) і рольового ($p < 0,01$) функціонування та інтенсивності болю ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими. В той же час, вони не відрізнялися від здорових осіб за рівнем психологічного благополуччя та зв'язаними з ним життєвою активністю, соціальним і рольовим функціонуванням та психічним здоров'ям (всі $p > 0,05$).

При аналізі ЯЖ у пацієнтів з ремісією виявлено, що у 3 з 33 (9,1%) є низьке фізичне благополуччя та у 5 з 33 (15,2%) пацієнтів – низьке психічне благополуччя.

Таблиця 6.3

Показники якості життя (M±SD) пацієнтів з різними варіантами ЮРА

Характеристики	Варіанти ЮРА			p
	Полі-артикулярний (n = 48) 1	Оліго-артикулярний (n = 61) 2	Ентезит-асоційований (n = 23) 3	
Життєва активність (VT)	51,9±21,2 (6,3; 100)	58,4±19 (18,8; 93,8)	55±25,6 (12,5; 100)	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	43,7±20,9 (15; 100)	57,8±21,5 (10; 100)	54,4±27,2 (5; 100)	< 0,01**
Інтенсивність болю (BP)	48,7±24,1 (0; 100)	60,8±23,7 (22; 100)	60,3±31,6 (0; 100)	< 0,05*
Психічне здоров'я (MH)	64,7±21,3 (10; 100)	66,6±20,1 (20; 100)	70,5±20,6 (25; 100)	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	46,6±10,9 (25,7; 65,4)	45,1±11,2 (18,4; 66,4)	46,4±12,6 (20,8; 63)	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	56,8±33,9 (0; 100)	65,7±30,3 (0; 100)	63,4±36,1 (0; 100)	> 0,05
Рольові емоції (RE)	70,8±28,6 (0; 100)	66,7±33,7 (0; 100)	65±39,1 (0; 100)	> 0,05
Соціальне функціонування (SF)	71,1±24 (12,5; 100)	73,4±23,2 (12,5;100)	72,5±23,9 (37,5;100)	> 0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	41,8±9,2 (22,3; 61,7)	47,9±8,5 (28,2; 64,8)	45,8±11,7 (22,1; 61,9)	< 0,05**
Фізичне функціонування (PF)	68,3±25,4 (10; 100)	78,7±17,4 (35; 100)	71,3±27,8 (0; 100)	< 0,05**

ПРИМІТКИ: ** – в групі порівняння 1-2; * – в групі порівняння 1-3.

Ми оцінювали фактори ризику низької ЯЖ у дорослих пацієнтів з ЮРА, зокрема фізичного благополуччя за опитувальником SF-36, залежно від клінічних проявів. Так, низький рівень фізичного благополуччя виявлено у 90 (68,2%) пацієнтів при розділенні по медіані цього показника. Встановлено, що факторами ризику розвитку низького рівня фізичного благополуччя у дорослих пацієнтів з ЮРА (табл. 6.4) є більша тривалість ранкової скутості ($p < 0,05$) та наявність поліартикулярного ураження суглобів ($p < 0,05$) та наявність віддалених суглобових пошкоджень JADI-A ($p < 0,01$).

Таблиця 6.4

Клінічна характеристика пацієнтів з ЮРА залежно від рівня фізичного благополуччя за SF-36

Показники та клінічні прояви		Низькі значення PCS за SF-36	Високі значення PCS за SF-36	p
Стать (жінки/чоловіки)		46 / 44	25 / 17	> 0,05
Вік пацієнта на початку захворювання, роки		9,5±5,6	9,1±4,8	> 0,05
JADI-A, бали		4 [0; 3]	1 [0; 1]	< 0,001
JADI-E, бали		0 [0; 1]	0 [0; 1]	> 0,05
JADAS-10, бали		8,9±3,9	8,8±2,9	> 0,05
ВАШ пацієнт, мм		32 [18; 42]	31 [17,5; 40]	> 0,05
Прийом ГК на момент огляду		31 (34,4%)	9 (20,4%)	< 0,05
Час відтермінування діагнозу, місяці		3 [2; 12]	6 [1; 12]	> 0,05
Тривалість захворювання, роки		10 [4; 18]	12 [6; 17]	> 0,05
Ранкова скутість, хв		40 [20; 60]	30 [10; 40]	< 0,05
Артрит > 3 суглобів		61 (67,8%)	23 (52,3%)	> 0,05
Артрит суглобів кистей		45 (50%)	19 (43,2%)	> 0,05
Симетричний артрит		43 (47,8%)	15 (34,1%)	> 0,05
Рентгенологічні зміни		13 (14,4%)	2 (4,5%)	> 0,05
Ентезит		19 (21,1%)	7 (15,9%)	> 0,05
Сакроіліїт	клінічно	8 (8,9%)	2 (4,5%)	> 0,05
	МРТ	7 (7,8%)	2 (4,5%)	
	немає	74 (82,2%)	40 (90,9%)	
Біль у хребті		23 (25,6%)	7 (15,9%)	> 0,05
Тип артриту	Олігоартрит	50 (55,6%)	31 (70,5%)	< 0,05
	Моноартрит	3 (3,3%)	3 (6,8%)	
	Поліартрит	38 (42,2%)	10 (22,7%)	
Увеїт		9 (10%)	10 (22,7%)	> 0,05
Біль у шийному відділі		21 (23,3%)	5 (11,4%)	> 0,05

При розподілі пацієнтів згідно рівня психологічного благополуччя дорослих пацієнтів з ЮРА (табл. 6.5) за результатами програмного забезпечення, яке було надане нам компанією OptumInsight Life Sciences, Inc (Ліцензія QM037587) для некомерційних академічних досліджень від

управління наукових грантів та досліджень (OGSR) виявлено, що у пацієнтів з низьким рівнем психологічного благополуччя частіше розвивався симетричний артрит (53,6% проти 35,9%; p<0,05) та частіше приймали ГК на момент огляду (48,2% проти 16,7%; p <0,05) [19].

Таблиця 6.5

Клінічна характеристика пацієнтів з ЮРА залежно від рівня психологічного благополуччя за SF-36

Показники та клінічні прояви		Низькі значення психологічного благополуччя за SF-36	Високі значення психологічного благополуччя за SF-36	p
Стать (жінки/чоловіки)		32 / 26	41 / 36	> 0,05
Вік пацієнта на початку захворювання, роки		8,8±5,1	9,6±4,6	> 0,05
JADI-A, бали		3 [0; 4]	4 [0; 4]	> 0,05
JADI-E, бали		0 [0; 1]	0 [0; 1]	> 0,05
JADAS-10, бали		8,9±3,5	8,8±4,0	> 0,05
ВАШ пацієнт, мм		33 [19,5; 39]	31 [18; 40]	> 0,05
Прийом ГК на момент огляду		27 (48,2%)	13 (16,7%)	<0,05
Час відтермінування діагнозу, місяці		6 [1; 12]	4 [2; 12]	> 0,05
Тривалість захворювання, роки		14 [7; 18]	10 [5; 17]	> 0,05
Ранкова скутість, хв		40 [10; 60]	30 [15; 60]	> 0,05
Артрит > 3 суглобів		36 (64,3%)	48 (61,5%)	> 0,05
Артрит суглобів кистей		28 (50%)	36 (46,2%)	> 0,05
Симетричний артрит		30 (53,6%)	28 (35,9%)	<0,05
Рентгенологічні зміни		8 (14,3%)	7 (9%)	> 0,05
Ентезит		12 (21,4%)	14 (17,9%)	> 0,05
Дактиліти в дитинстві		8 (14,3%)	16 (20,5%)	> 0,05
Сакроіліїт в дитинстві	клінічно	7 (12,5%)	4 (5,1%)	> 0,05
	МРТ	3 (5,4%)	6 (7,7%)	
	немає	46 (82,1%)	68 (87,2%)	
Біль у хребті		15 (26,8%)	15 (19,2%)	> 0,05
Тип артриту	Олігоартрит	36 (64,3%)	46 (59%)	> 0,05
	Моноартрит	1 (1,8%)	3 (3,8%)	
	Поліартрит	19 (33,9%)	29 (37,2%)	

За результатами досліджень рівнів депресії та тривожності, помірну депресію пацієнтів за шкалою PHQ-9 виявлено у 27 (20,0%), легку депресію – 26 (19,3%) пацієнтів та мінімальні ознаки депресії – у 45 (33,3%) пацієнтів. За шкалою Бека легку депресію виявлено у дещо меншому відсотку пацієнтів (11 пацієнтів (8,1%)), а помірну депресію – у 7 (5,2%) пацієнтів. 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 вираженість тривоги – у 18 (13,3%) пацієнтів та 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 виявлено у 11 (8,1%) пацієнтів, клінічно виражену тривогу – у 27 (20,0%) пацієнтів (рис.6.1 та 6.2).

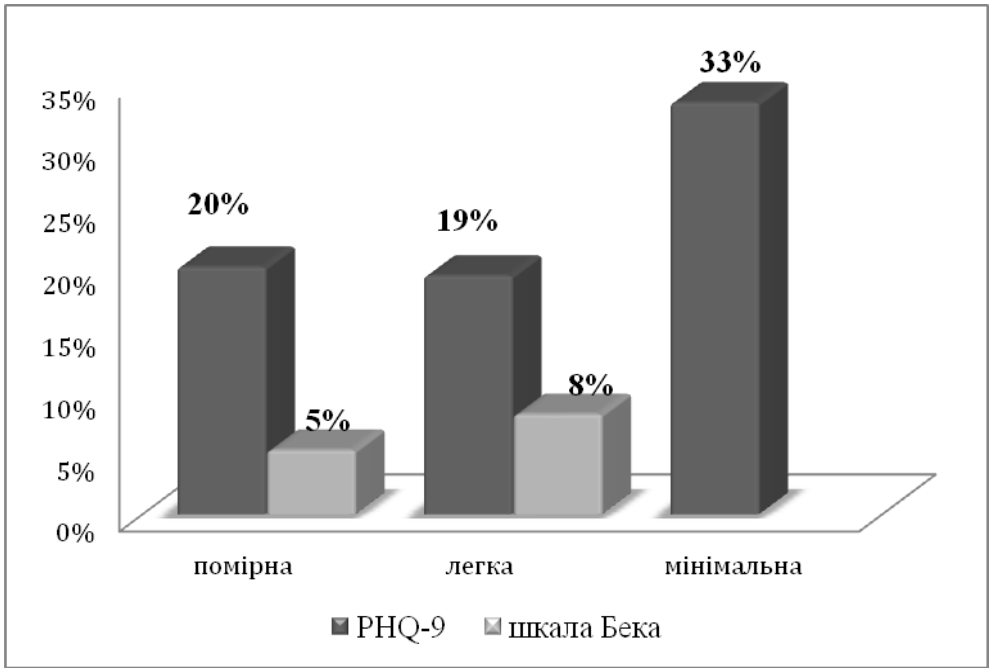


Рис. 6.1 Рівень виявленої депресії за шкалою Бека та PHQ-9 у дорослих пацієнтів з ЮРА

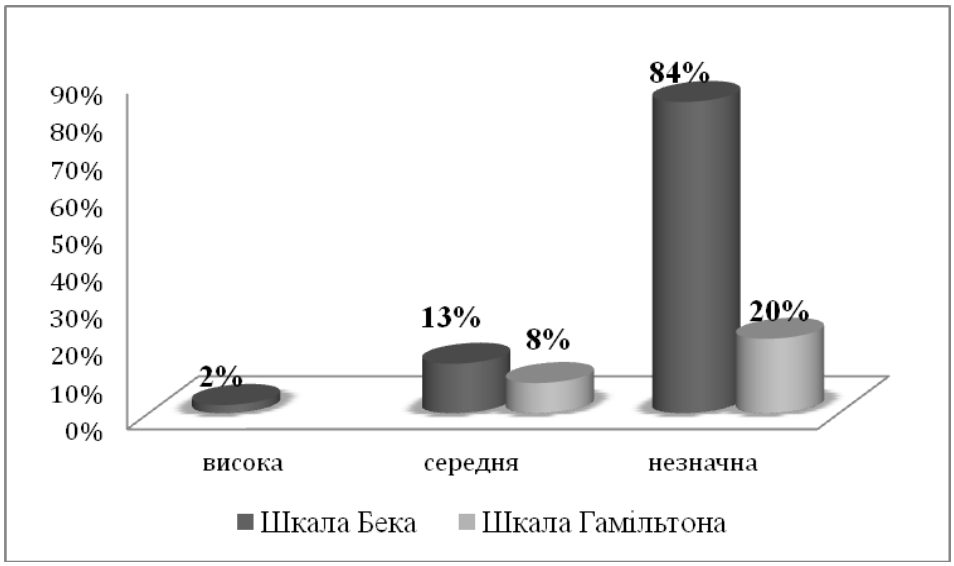


Рис. 6.2 Рівень виявленої тривожності за шкалою тривожності Бека та Гамільтона у дорослих пацієнтів з ЮРА

В обстежених пацієнтів віддалені суглобові наслідки JADI-A становили 4 [1; 6] бали, тоді як позасуглобові наслідки JADI-E – 1 [0; 2].

Аналізуючи корелятивні зв'язки величини показника суглобових віддалених наслідків JADI-A (табл. 6.6), виявлено їх негативний зв'язок з величинами показників фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та індексів, що з ним пов'язані: фізичного функціонування ($r = -0,24$, $p < 0,05$), інтенсивністю болю ($r = -0,24$, $p < 0,05$), загального стану здоров'я ($r = -0,24$, $p < 0,05$), життєвою активністю ($r = -0,19$, $p < 0,05$), а також з величинами показників соціального функціонування ($r = -0,27$, $p < 0,05$), психічного здоров'я ($r = -0,22$, $p < 0,05$).

Таблиця 6.6

Корелятивні зв'язки величин віддалених JADI-A та показників фізичного та психічного благополуччя дорослих пацієнтів з ЮРА за шкалою SF-36

JADI-A	Коефіцієнт кореляції	p
Життєва активність (VT)	-0,191	< 0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	-0,242	< 0,05
Інтенсивність болю (BP)	-0,244	< 0,05
Оцінка функціонального стану (HAQ), бали	0,265	< 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	-0,057	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	-0,270	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	-0,215	< 0,05
Рольове функціонування (RE)	-0,012	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	-0,121	> 0,05
Самооцінка депресії, бали	0,239	> 0,05
Самооцінка тривоги, бали	0,110	> 0,05
Соціальне функціонування (SF)	-0,265	< 0,05
Фізичне функціонування (PF)	-0,243	< 0,05
Шкала Гамільтона, бали	0,088	> 0,05
Шкала депресії Бека, бали	0,211	> 0,05
Шкала тривоги Бека, бали	0,092	> 0,05
HAM-A, бали	0,207	> 0,05
PHQ-9, бали	0,179	> 0,05

Тоді як вираженість позасуглобових віддалених наслідків JADI-E (табл. 6.7), тісно корелювала не тільки з показниками фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,22$, $p < 0,05$) та індексів, 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 ($r = -0,23$, $p < 0,05$) та психічне здоров'я($r = -0,23$, $p < 0,05$), але і мала позитивний зв'язок з HAM-A ($r = 0,25$, $p < 0,05$), шкалою депресії ($r = 0,28$, $p < 0,05$) та PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Таблиця 6.7

Корелятивні зв'язки величин віддалених JADI-E та показників фізичного та психічного благополуччя дорослих пацієнтів з ЮРА за шкалою SF-36

JADI-E	Коефіцієнт кореляції r	p
Життєва активність (VT)	-0,150	> 0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	-0,229	< 0,05
Інтенсивність болю (BP)	-0,202	< 0,05
Оцінка функціонального стану (HAQ), бали	0,179	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	-0,079	> 0,05
Оцінка якості життя за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	-0,218	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	-0,234	< 0,05
Рольове функціонування (RE)	-0,070	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	-0,131	> 0,05
Самооцінка депресії, бали	0,245	> 0,05
Самооцінка тривоги, бали	0,207	> 0,05
Соціальне функціонування (SF)	-0,157	> 0,05
Фізичне функціонування (PF)	-0,280	< 0,05
Шкала Гамільтона, бали	0,175	> 0,05
Шкала депресії, бали	0,276	< 0,05
Шкала тривоги, бали	0,121	> 0,05
HAM-A, бали	0,249	< 0,05
PHQ-9, бали	0,280	< 0,05

В таблицях 6.8 та 6.9 подано фактори ризику, які статистично значимо пов'язані з результатами фізичного та психічного благополуччям за SF-36. Однак, в переважній більшості, ці зв'язки є слабкими, а сильний негативний зв'язок PCS виявлено з кількістю болючих суглобів ($r = -0,484$, $p < 0,001$), ВАШ пацієнт в дитинстві ($r = -0,516$, $p < 0,001$), рентгенологічною стадією ураженого суглобу ($r = -0,456$, $p < 0,001$), ФНС ($r = -0,487$, $p < 0,001$), DAS28 ($r = -0,519$, $p < 0,001$), BASDAI ($r = -0,59$, $p < 0,01$), JADAS-10 в дорослому віці ($r = -0,462$, $p < 0,001$).

Таблиця 6.8

Корелятивні зв'язки величин фізичного благополуччя за SF-36 (PCS) з клінічними показниками

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
Трудова діяльність	-0,247	< 0,01
JADI-A, бали	-0,27	< 0,01
JADI-E, бали	-0,218	< 0,05
Тривалість захворювання, роки	-0,216	< 0,05
Ранкова скутість в дитинстві, хв	-0,252	< 0,01
Артрит > 3 суглобів у дитинстві	0,191	< 0,05
Олігоартрит у дитинстві	0,275	< 0,01
Поліартрит у дитинстві	-0,287	< 0,01
Рентгенологічна стадія у дорослому віці	-0,456	< 0,001
ФНС у дорослому віці	-0,487	< 0,001
Ранкова скутість у дорослому віці, хв	-0,363	< 0,001
Артрит у дорослому віці > 3 сугл	0,208	< 0,05
Артрит кистей у дорослому віці	0,193	< 0,05
Висипка у дорослому віці	0,186	< 0,05
Олігоартрит у дорослому віці	0,238	< 0,05
Поліартрит у дорослому віці	-0,289	< 0,01
Сакроіліт у дорослому віці	0,222	< 0,05
Потреба в протезуванні	0,382	< 0,001
Кількість болючих суглобів	-0,484	< 0,001
Деформовані суглоби/анкілози (кількість)	-0,231	< 0,05
Кількість припухлих суглобів	-0,381	< 0,001
ШОЕ в дебюті, мм/год	-0,199	< 0,05
ШОЕ на момент огляду, мм/год	-0,368	< 0,01
С-РБ на момент огляду, мг/л	-0,27	< 0,01
ВАШ лікар в дитинстві, мм	-0,228	< 0,05
ВАШ пацієнт в дитинстві, мм	-0,516	< 0,001
ВАШ лікар в дорослому віці, мм	-0,475	< 0,001
BASDAI	-0,59	< 0,01

Продовження табл. 6.8

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
DAS28 в дорослому віці	-0,519	< 0,001
JADAS-10 в дитинстві, бали	-0,225	< 0,05
JADAS-10 в дорослому віці, бали	-0,462	< 0,001
Необхідність в інтенсифікації терапії	0,398	< 0,001
Інтенсифікація терапії різними медикаментозними групами: 1 – ІБТ, 2 – інші ХМПРП, 3 – комбіновані ХМПРП	0,276	< 0,05
ІБТ	0,201	< 0,05
Тривалість прийому ХМПРП, роки	-0,278	< 0,01

Таблиця 6.9

Корелятивні зв'язки величин психічного благополуччя за SF-36 (MCS) з клінічними показниками

Показник	Коефіцієнт кореляції	p
Вік менархе, роки	-0,317	< 0,05
Симетричний артрит в дитинстві	0,220	< 0,05
Дактиліти в дитинстві	-0,256	< 0,01
Біль у шийному відділі хребта в дитинстві	0,247	< 0,01
Ранкова скутість у дорослому віці, хв	-0,201	< 0,05
Симетричний артрит у дорослому віці	0,226	< 0,05
Біль у хребті	0,277	< 0,01
BASDAI	-0,568	< 0,01
JADAS-10 у дорослому віці, бали	-0,191	< 0,05

Сильний негативний зв'язок психічного благополуччя за SF-36 виявлено лише з індексом BASDAI (r = -0,568p < 0,01), а решта 8 факторів, представлені в табл. 5.20 мають слабкі зв'язки.

Встановлено, що молоді дорослі пацієнти з ЮРА віком 18…40 років мають гіршу ЯЖ, ніж здорові особи відповідного віку та статі.

За даними опитувальника SF-36 у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА віком 18-40 років, порівняно зі здоровими, відмічається зниження ЯЖ за рахунок фізичного благополуччя (на 10,9 %, $p < 0,01$), а саме показників фізичного функціонування (на 23,8 %, $p < 0,01$), рольового функціонування (на 23,0 %, $p < 0,01$) та інтенсивності болю (на 29,2%, $p < 0,01$).

Низький рівень фізичного благополуччя у дорослих пацієнтів з ЮРА асоціюється з тривалою ранковою скутістю, як прояв активності захворювання та з поліартикулярним характером ураження суглобів. Пацієнти з поліартикулярним варіантом ЮРА мають нижчі показники фізичного благополуччя (на 6,1% і 4,0% відповідно), рольового функціонування (на 8,9% і 6,6% відповідно), інтенсивності болю (на 12,1% і 11,6% відповідно) та загального стану здоров'я (на 14,1% і 10,7% відповідно) порівняно з олігоартикулярним та ентезит-асоційованим варіантами ЮРА, однак, за рівнем психологічного благополуччя відмінностей між різними варіантами ЮРА в дорослому віці немає.

Встановлено, що як суглобові віддалені наслідки JADI-A, так і позасуглобові JADI-E, тісно корелюють з вираженістю порушення фізичного благополуччя пацієнта ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та з індексами, що з ним пов'язані: фізичне функціонування ($r = -0,24$ та $r = -0,28$), інтенсивність болю ($r = -0,24$ та $r = -0,20$), загальний стан здоров'я ($r = -0,24$ та $r = -0,23$), життєва активність ($r = -0,19$), соціальне функціонування ($r = -0,27$ та $p < 0,05$), психічне здоров'я ($r = -0,22$ та $r = -0,23$) за даними опитувальника SF-36.

Позасуглобові віддалені наслідки JADI-E також тісно корелюють з вираженістю тривожності за HAM-A ($r = 0,25$) та депресії за PHQ-9 ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

6.2. Вплив ЮРА на якість життя у молодих людей етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги за даними різних методів оцінки

Медичні працівники, ознайомлені з особливостями перебігу захворювання молодих людей з ЮРА, можуть забезпечити кращий перехід від педіатричної до дорослої служби охорони здоров'я [65, 350, 397] з врахуванням медичних, соціально-психологічних і освітніх/професійних потреб підлітків з ЮРА [125, 394]. Попередні дослідження засвідчують, що використання специфічних анкет (CHQ, Peds-QL) не дають можливість в повному об'ємі виміряти психометричні зміни, а надто мала кількість пацієнтів з використанням Peds-QL унеможливлює отримати чіткі висновки [153]. Haverman та ін. оцінили 152 пацієнти ЮРА за веб-опитуванням і показали, що за HR-QOL виявлені значні зміни якості життя у дітей та підлітків з ЮРА [316].

Анкета HAQ широко застосовується в клінічній практиці для вивчення дорослих ревматичних захворювань, зокрема при РА [107]. Цей опитувальник є найкращим показником функціональних можливостей з точки зору смертності, непрацездатності, заміни суглобів та медичних витрат [107, 339]. Найчастіше для оцінки ЯЖ в дорослому віці використовують анкету – SF-36 [110]. Дійсно, на результати анкетування ЯЖ в дорослому віці можуть впливати соціологічні, економічні, філософські та етичні фактори, так, що ці дослідження на етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги можуть бути не такими інформативними, як у дорослому віці. Але для пацієнтів у період переходу до дорослої медичної допомоги, тобто у підлітків, оцінка складових ЯЖ за даними SF-36 і HAQ не проводилася.

У зв'язку з тим, завданням цієї частини роботи дослідження впливу ЮРА на складові ЯЖ у молодих хворих на етапі переходу від підліткового до дорослого віку за даними різних опитувальників [171]. Проведений аналіз демографічних та антропометричних даних у 89 молодих хворих у віці 17-20 років з ЮРА та 25 практично здорових, представлено в табл. 6.10, яких

виділено з загальної групи 132 пацієнтів, обстежених на ЯЖ в розділі 6.1. Контрольна група була узгоджена за статтю та віком. Так, середній вік пацієнтів становив 19,4±1,8 років, що не відрізнявся від віку контрольної групи (20,1±1,9; $p > 0,05$), середня тривалість захворювання була 8,7±5,1 років, середній вік дебюту захворювання – 10,2±4,9 років, середній час відтермінування діагнозу – 15,6 [11,4; 25,9] місяців. Серед хворих переважали такі з олігоартикулярним варіантом ЮРА (34 хворих,38,2%), включаючи 20 (22,5%) хворих з персистивним та 14 (15,7%) з поширеним олігоартритом. Поліартикулярний варіант виявлено у 24 (27,0%) хворих, з них – 10 (11,2%) мали серопозитивний поліартрит, а 14 (15,7%) – серонегативний поліартрит. Ентезит-асоційований артрит та псоріатичний артрит діагностовано у 18 (20,2%) хворих, а системний ЮРА – у 13 (14,6%) хворих. Більшість хворих (67,4%) приймали раніше ГК, а на момент спостереження – лише (27%), 14 (15,7%) пацієнтів отримували лише НПЗП. ХМПРП отримують 75 (84,3%) пацієнтів, з них метотрексат – 55 хворих, гідроксихлорохін – 12 хворих, сульфасалазин – 6, азатіоприн – 2 хворих. Біологічну терапію отримували раніше або на момент огляду 23 (25,8%) хворих, з них моноклональні антитіла до ФНП-α – 19 (21,3%) хворих (Етанерцепт – 16 хворих, Адалімумаб – 3 хворих), Тоцилізумаб (ІЛ-6) – 2 (2,2%) хворих, Ритуксимаб (CD20) – 2 (2,2%) хворих.

Ремісію діагностовано у 37 (41,6%) хворих з ЮРА в анамнезі.

Усім пацієнтам з ЮРА та особам контрольної групи були роздані опитувальники з оцінки якості життя SF-36, функціонального стану HAQ, виявлення депресії PHQ-9, а також проводили оцінку загального стану за ВАШ пацієнтом та лікарем, результати використання яких представлені в табл. 6.11 та рис. 6.3.

Таблиця 6.10

Клініко – демографічна характеристика молодих людей з ЮРА етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та здорових осіб (контрольної групи)

Показник	Пацієнти з ЮРА (n = 89)	Здорові (n = 25)
Стать (жінки/чоловіки)	48/41	13/12
Середній вік	19,4±1,8	22,6±0,6
Тривалість захворювання, роки	8,7±5,1	—
Вік дебюту ЮРА, роки	10,2±4,9	—
Відтермінування діагнозу, місяці	15,6 [11,4; 25,9]	—
Персистивний олігоартрит	20 (22,5%)	—
Поширений олігоартрит	14 (15,7%)	—
Поліартрит РФ(+)	10 (11,2%)	—
Поліартрит РФ(–)	14 (15,7%)	—
Ентезит-асоційований артрит + Псоріатичний артрит	18 (16,9%)	—
Системний ЮРА	13 (14,6%)	—

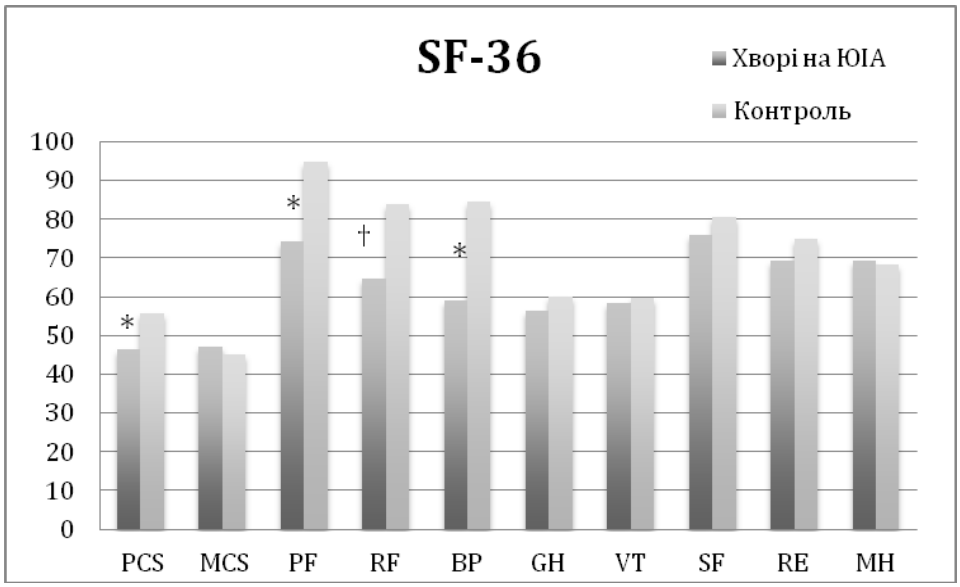


Рис. 6.3 Середні величини показників якості життя у молодих людей з ЮРА на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги *та здорових осіб за оцінкою опитувальника SF-36: * – достовірність відмінностей p < 0,001, †- достовірність відмінностей p < 0,05*

Пацієнти з ЮРА мали гірше ($p < 0,05$) фізичне благополуччя (46,3±8,7) порівняно з контрольною групою (55,7±6,9). В них виявлено зниження показників, що відповідають за фізичне ($p < 0,001$) і рольове ($p < 0,05$) функціонування та інтенсивність болю ($p < 0,001$), порівняно з групою контролю [171].

Таблиця 6.11

Складові якості життя у молодих людей з ЮРА на етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та здорових осіб (контрольної групи) за різними опитувальниками

Показники		**Контольна група (n = 25)**	**Пацієнти з ЮРА (n = 89)**	**p**
Фізичне благополуччя (PCS)		55,7±6,9	46,3±8,7	< 0,05
Психологічне благополуччя (MCS)		45,1±11,7	47,0±10,5	>0,05
SF-36 фізичні показники	Життєва активність (VT)	59,8±20,0	58,2±19,1	>0,05
	Загальний стан здоров'я (GH)	60,1±17,1	56,5±22,6	>0,05
	Інтенсивність болю (BP)	84,5±21,6	59,0±24,2	< 0,001
	Рольове функціонування (RF)	83,8±19,5	64,6±29,9	< 0,05
	Фізичне функціонування (PF)	94,7±8,7	74,3± 20,9	< 0,001
SF-36 психо-логічні показники	Психічне здоров'я (MH)	68,4±18,9	69,3±18,6	>0,05
	Рольове функціонування (RE)	75,0±26,7	69,2±33,8	>0,05
	Соціальне функціонування (SF)	80,5±18,2	75,8±21,2	>0,05
PHQ-9		4,3±3,1	5,8±3,5	>0,05
HAQ, бали		-	0,3±0,24	-
ВАШ	Пацієнт, мм	-	34,6±23,3	-
	Лікар, мм	-	27,9±24,3	-

Результати кореляційного аналізу величин функціональної активності за HAQ та ВАШ і показників якості життя представлено в табл. 6.12.

Так виявлено негативні зв'язки HAQ з фізичним функціонуванням ($r = -0,56$, $p < 0,001$), рольовим функціонуванням ($r = -0,32$, $p < 0,01$), інтенсивністю болю ($r = -0,60$, $p < 0,001$), загальним станом здоров'я ($r = -0,40$, $p = 0,01$), життєвою активністю ($r = -0,46$, $p < 0,001$), соціальним функціонуванням (r = -

0,48, p < 0,001) та психічним здоров'ям (r = -0,42, p < 0,001), які входять в поняття фізичного (r = -0,42, p < 0,001) та психологічного (r = -0,25, p < 0,05) благополуччя. Також негативний зв'язок встановлено ВАШ пацієнт з фізичним функціонуванням (r = -0,53, p < 0,001), рольовим функціонуванням (r = -0,2, p < 0,01), інтенсивністю болю (r = -0,60, p < 0,001), загальним станом здоров'я (r = -0,40, p < 0,01), життєвою активністю (r = -0,32, p < 0,01), соціальним функціонуванням (r = -0,36, p < 0,01) та психічним здоров'ям (r = -0,3, p < 0,01), фізичним (r = -0,28, p < 0,001) та психологічним (r = -0,36, p < 0,01) благополуччям.

Таблиця 6.12

Кореляційні зв'язки функціональної активності за HAQ з показниками якості життя у молодих людей з ЮРА на етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги

Показник	ВАШ пацієнт		HAQ	
	коефіцієнт кореляції	p	коефіцієнт кореляції	p
Життєва активність (VT)	-0,318	< 0,01	-0,462	< 0,001
Загальний стан здоров'я (GH)	-0,440	< 0,001	-0,406	< 0,01
Інтенсивність болю (BP)	-0,536	< 0,001	-0,604	< 0,001
Психічне здоров'я (MH)	-0,299	< 0,01	-0,422	< 0,001
Психологічне благополуччя (MCS)	-0,362	< 0,01	-0,258	< 0,05
Рольове функціонування (RE)	-0,204	< 0,01	-0,086	> 0,05
Рольове функціонування (RF)	-0,485	< 0,001	-0,322	< 0,01
Соціальне функціонування (SF)	-0,356	< 0,01	-0,483	< 0,001
Фізичне благополуччя (PCS)	-0,284	< 0,01	-0,594	< 0,001
Фізичне функціонування (PF)	-0,528	< 0,001	-0,566	< 0,001

Встановлено, що у молодих людей з ЮРА віком 17…20 років, в період переходу до дорослої ревматологічної служби за даними опитувальника SF-36 порівняно зі здоровими, відмічається зниження ЯЖ за рахунок фізичного благополуччя (на 9,3 %, p < 0,01), а саме показників фізичного функціонування (на 20,4 %, p < 0,01), рольового функціонування (на 19,2 %, p < 0,01) та

інтенсивності болю (на 25,5%, $p < 0,001$), що свідчить про більший вплив захворювання на фізичне, ніж на психічне здоров'я пацієнтів ЮРА.

Вираженість змін показників фізичного благополуччя тісно корелює з змінами показників фізичної активності.

6.3. Залежність психоемоційного стану у молодих дорослих з ЮРА від деструкції суглобів та наявності показань до протезування.

Відомо, що наявність хронічних соматичних захворювань часто відображається на психоемоційному стані пацієнта. Ураження опорно-рухового апарату призводить у дитячому віці до обмеження пацієнта в активному проведенні часу, участі у рухових іграх, занятті спортом, а подеколи, у важких випадках, навіть у відвідування освітніх закладів. Однак, згідно даних досліджень [164, 337] такі фізичні обмеження активності рідко призводять до психоемоційних розладів у дітей. Натомість потреба у психологічній підтримці виникає у пацієнтів з ЮРА на етапі передачі хворого від дитячого ревматолога до дорослого, коли з'являється у пацієнта необхідність у відвідуванні лікаря самостійно без батьків, самостійно нести відповідальність за своє здоров'я, потреба в самостійних навичках лікування, дозування, частоти і мети прийому препаратів [293, 297]. З іншого боку, цікавим є вивчення психологічного стану дорослих пацієнтів з ЮРА з тривалим перебігом захворювання з різними віддаленими наслідками захворювання, що може впливати на ЯЖ пацієнта.

Ми досліджували психоемоційний стан за даними різних опитувальників (оцінка якості життя за SF-36, самооцінки депресії та тривоги Чабана О.С [32], шкали депресії та тривоги Бека, шкала тривожності Гамільтона – HAM-A, шкала депресії – PHQ-9) у дорослих пацієнтів з ЮРА і оцінювали зміни з урахуванням наявності або відсутності деструкції суглобів, як показника до протезування. Трактування вищенаведених опитувальників представлено в розділі 2.2.2.

Обстежених 106 пацієнтів розділено на дві групи залежно від агресивності захворювання, що призвело до потреби в протезуванні суглобів

(IV рентгенологічна стадія, або 4 бали) не зважаючи на клінічний варіант ЮРА. До I групи увійшло 20 пацієнтів віком 24,20±8,7 роки, що мали потребу в протезуванні одного чи більше суглобів як наслідок ЮРА зі звуженням суглобових щілин IV рентгенологічної стадії (4 бали). В II групу входили пацієнти, що не потребують протезування суглобів зі звуженням суглобових щілин I – II рентгенологічної стадії (0-2 бали). Вона була чисельно більшою та включала 86 хворих з різними варіантами ЮРА. Середній вік пацієнтів II групи становив 23,18±6,18 роки [8].

Як видно з результатів клінічних і лабораторних досліджень (табл. 6.13), пацієнти обох груп не відрізнялися між собою за віком та статтю ($p > 0,05$). Однак, у пацієнтів I групи виявлена суттєво більша тривалість захворювання ($p < 0,05$) та значно більша кількість деформованих суглобів ($p < 0,001$). Вони частіше мали системні позасуглобові прояви ЮРА ($p < 0,01$), що, відповідно, пов'язано з вищою лабораторною активністю за ШОЕ ($p < 0,001$) та DAS-28 ($p < 0,001$). В I групі 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. Враховуючи більшу активність захворювання в I групі та залучення більшої кількості суглобів з системними проявами, ця група пацієнтів отримувала агресивнішу терапію, в тому числі, вони довше приймали ГК (81,74 [12,0; 128,56]), ніж у II групі (15,34 [0; 28,59] місяців) ($p < 0,001$) та отримали більшу кумулятивну дозу ГК ($p < 0,001$).

Відомий негативний вплив ГК на ріст пацієнта внаслідок пригнічення соматотропного гормону [62, 264], пояснює відставання у рості (> 2SD) від одноліток ($p < 0,001$) виявлене у I групі пацієнтів.

Таблиця 6.13

Клінічна характеристика хворих на ЮРА залежно від потреби в протезуванні суглобів

Параметри	Потреба в протезуванні суглобів	
	потребують (n = 20)	не потребують (n = 86)
Чоловіча стать (%)	9 (45%)	46 (51%)
Вік, роки	24,2±8,7	23,18±6,18
Артрит суглобів кистей (так, ні)	18 (90%)	28 (32.5%)**
Відставання в рості від однолітків	0,39±0,15	0,28±0,1**
Деформовані суглоби, анкілози (кількість)	3 [0; 2,5]	1 [0; 1] **
Ентезити (так, ні)	0 (0%)	2 (2,3%)
Пошкодження шийного відділу хребта (так, ні)	15 (75%)	50 (58,1%)*
Системні прояви (так, ні)	8 (40%)	16 (18,6%)**
Тривалість активного захворювання, місяці	16,47±8,9	11,94±7,61
JADI-E, бали	1 [0; 2]	0 [0; 1]
JADAS-10, бали	0 [0; 2]	0 [0; 1]
ВАШ пацієнт, мм	35 [18; 42]	33 [17,5; 39]
Тривалість прийому ГК, місяці	81,74 [12,0; 128,56]	15,34 [0; 28,59] **
Кумулятивна доза ГК, мг	31117,65 [2569,2; 32514,5]	2846,75 [0; 3214,8] *
РФ, МО/мл	10,01±6,58	5,14±8,74
С-РБ, мг/л	28,06 [5,5; 29,29]	18,16 [55,9; 28,69]
ШОЕ, мм/год	27,74 [18,55; 32,56]	14,22 [8,78; 19,48] **
JADAS-10 дорослі	4,51±1,21	2,73±1,34*
Цигарко-роки	2,01±1,41	1,95±0,53
Глюкоза, ммоль/л	4,82±0,6	4,76±0,53
Загальний ХС, ммоль/л	5,86±1,45	4,72±0,72
ІМТ, кг/м^2	19,22±3,98	21,87±3,84*

ПРИМІТКА: Результати представлені у вигляді M± SD та Me [25%; 75%]; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

При оцінюванні показників ЯЖ та психоемоційного стану пацієнтів з ЮРА залежно від агресивності захворювання (табл. 6.14) встановлено: у І групі цей показник SF-36, що оцінює фізичне благополуччя пацієнта становив 33,92±14,0 проти 43,74±13,62 у ІІ групі, що свідчить про достовірно нижчий рівень фізичного здоров'я у тих хворих, що потребують протезування ($p < 0,001$). Те ж саме підтверджено результатами анкетування оцінки функціонального стану за HAQ, де гірший стан виявлено у І групі ($p < 0,05$). Що ж стосується оцінки психологічного благополуччя пацієнтів, то різниці між двома групами за SF-36 не було виявлено ($p > 0,05$), хоча опитувальник пацієнта про стан здоров'я за PHQ-9 (шкала самооцінки депресії) показали її вищий рівень у пацієнтів І групи порівняно з ІІ групою (11,17±6,19 бали проти 6,41±3,02; $p < 0,05$).

Такі ж результати отримані за шкалою самооцінки депресії, де в І групі виявлена більша схильність до депресивних станів (9,0±6,39) порівняно з відсутністю таких у ІІ групі (4,5±3,98; $p < 0,05$). Оцінюючи результати опитування за анкетою для виявлення психосоматичних розладів встановлено, що в І групі (8,5±6,35) частіше спостерігається потреба в консультаціях у медичного психолога або фахівця з психосоматичної медицини, ніж у ІІ групі (4,08±3,56; $p < 0,05$).

Однак, при оцінюванні тривожності в обох групах пацієнтів достовірної різниці не було виявлено ні за шкалою самооцінки тривоги, ні за шкалою тривоги Бека, а ні за шкалою Гамільтона (HAM-A).

При оцінюванні анкети "Визначенні соціальних факторів, що впливають на здоров'я" достовірної різниці не було виявлено (див. додаток В).

Таблиця 6.14

Показники психоемоційного стану, ЯЖ та функціонального стану пацієнтів з ЮРА залежно від потреби в протезуванні суглобів

Параметри	Потреба в протезуванні суглобів	
	потребують (n = 12)	не потребують (n = 36)
Соціальні фактори, що впливають на здоров'я, бали	6,3±4,74	4,08±3,46
Виявлення психосоматичних розладів	8,5±6,35	4,08±3,56*
Оцінка функціонального стану HAQ, бали	0,66±0,37	0,35±0,29*
Психологічне благополуччя за SF-36	45,33±12,45	45,92±10,14
Фізичне благополуччя за SF-36	33,92±14	43,74±13,62**
Самооцінка депресії, бали	9±6,39	4,5±3,98*
Самооцінка тривоги, бали	7,9±5,53	5,13±4,03
Шкала депресії Бека, бали	15,44±5,64	7,74±18,15*
Шкала тривоги Бека, бали	12,35±8,83	10,89±8,96
HAM-A, бали	13,9±10,37	9,72±8,61
PHQ-9, бали	11,17±6,19	6,4±3,02*

ПРИМІТКА: Результати представлені у вигляді M ±SD; * – вірогідність < 0,05; ** – вірогідність < 0,001.

В табл. 6.15 представлено корелятивний аналіз показників тривожності та депресії за шкалами HAM-A, Бека, PHQ-9 з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями та функціональними можливостями пацієнтів з ЮРА. Виявлено середньої сили зв'язок оцінки загального стану пацієнта за ВАШ як з тривожністю та депресією (всі $p<0,05$), тоді як функціональна недостатність суглобів, віддалені позасуглобові пошкодження пов'язані з рівнем депресії за шкалою PHQ-9 ($r=0,31$; $p<0,05$ та $r=0,39$; $p<0,05$ відповідно).

Таблиця 6.15

Корелятивний аналіз показників тривожності та депресії з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями та функціональними можливостями пацієнтів з ЮРА

Параметри	Шкала тривоги Бека, бали		HAM-A, бали		PHQ-9, бали	
	r	p	r	p	r	p
ВАШ пацієнт, мм	0,302	< 0,05	0,366	< 0,05	0,357	< 0,05
ФНС	0,023	> 0,05	0,079	> 0,05	0,319	< 0,05
JADI-A	0,101	> 0,05	0,217	> 0,05	0,095	> 0,05
JADI-E	0,123	> 0,05	0,235	> 0,05	0,386	< 0,05

Встановлено, що пацієнти з ЮРА молодого віку з деструктивними змінами в суглобах, які потребують протезування, мають більшу схильність до психоемоційних розладів за даними опитувальника PHQ-9, шкали депресії Бека (на 45,3 % і 49,9 %, всі $p < 0,05$) та гірше фізичне благополуччя за SF-36 (на 9,82 %, $p < 0,001$), ніж пацієнти без таких змін.

6.4. Алекситимія та якість життя у дорослих хворих з ЮРА

У пацієнтів з тривалим болевим синдромом порушується не лише ЯЖ, але й розвиваються труднощі з описом своїх почуттів, а тривалий біль, стрес, патологічні стани та пов'язані з ними емоції, можуть змінювати відчуття сприйнятого болю [71, 296].

Завданням цієї частини роботи було дослідження рівня алекситимії у дорослих пацієнтів з різними варіантами ЮРА.

В дослідження ввійшли 118 дорослих пацієнтів з ЮРА в анамнезі та 25 практично здорових молодих осіб відповідного віку та статі, що складали групу порівняння та контролю відповідно. В дослідження не влючали пацієнтів з системним ЮРА та пацієнти з органічною патологією головного мозку, енцефалопатією пов'язаною з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю; ШКФ < 90 мл/хв.

Чоловіки становили 52,8% хворих, середній вік 22,6 роки та середня тривалість захворювання – 8,6 роки. Серед обстежених домінували пацієнти з персистивним олігоартритом (37 (34,3%)), РФ(–) поліартритом (35 (32,4%)) та поширеним олігоартритом (15 (13,9%)) (табл. 6.16).

За своїми клініко-демографічними характеристиками пацієнти з ЮРА та здорові не відрізнялися від обстежених груп наведених у розділі 6.1 (всі $p>0,05$).

При аналізі ЯЖ за SF-36 у пацієнтів з різними варіантами ЮРА встановлено (табл. 6.17), що фізичне благополуччя (44,8±9, 9) у них було достовірно нижче ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб (55,7±6,9) відповідного віку та статі.

Відповідно, пацієнти з ЮРА мали нижчі показники фізичного функціонування ($p < 0,001$), рольового ($p < 0,001$) функціонування та інтенсивності болю ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими [170]. Однак, пацієнти з ЮРА не відрізнялися від контрольної групи за рівнем психологічного благополуччя (MCS) та зв'язаними з ним життєвою активністю, соціальним і

рольовим функціонуванням та психічним здоров'ям. Ці зміни показників у хворих з ЮРА відповідають таким в розділі 5.1.

Таблиця 6.16

Характеристика пацієнтів з ЮРА, яким проводили оцінку рівня алекситимії за опитувальником TAS-20

Параметри		**Пацієнти з ЮРА (n = 108)**	**Здорові (n = 25)**
Чоловіча стать, n (%)		57 (52,8%)	12 (48,2%)
Вік, роки		22,6±1,6	22,6±0,6
Тривалість захворювання, роки		8,6±4,6	—
Вік дебюту ЮРА, роки		9,9±5,2	—
Відтермінування діагнозу, місяці		14,9±5,7	—
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	РФ(–) поліартрит; n (%)	35 (32,4%)	—
	РФ(±) поліартрит; n (%)	8 (7,4%)	—
	Персистивний олігоартрит; n (%)	37 (34,3%)	—
	Поширений олігоартрит; n (%)	15 (13,9%)	—
	Ентезит-асоційований артрит; n (%)	13 (12%)	—
Освіта	середня	27 (25%)	—
	неповна вища	50 (46,3%)	25 (100%)
	вища	31 (28,7%)	—
Зайнятість	учиться	65 (60,2%)	25 (100%)
	працює	35 (32,4%)	—
	не працює	8 (7,4%)	—
JADAS-10, бали		9,0±4,4	—
JADI-A		4,0 [0; 6]	—
JADI-E		1,0 [0; 1]	—
Ремісія; n (%)		14 (13%)	—
Потреба в протезуванні		30 (27,8%)	—
Наявність інвалідності внаслідок ЮРА		48 (44,4%)	—
Рівень алекситимії; бали		66,4±11,2	—

Таблиця 6.17

Порівняння якості життя пацієнтів з ЮРА та здорових за опитувальником SF-36

Характеристики	Здорові (n = 25) (1)	Пацієнти з ЮРА (n = 132) (2)	p
Життєва активність (VT)	59,8±20 [12,5; 93,8]	54,6±21,1 [6,3; 100]	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	60,1±17,1 [15; 82]	51,5±22,9 [5; 100]	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	84,5±21,6 [20; 100]	55,3±26,6 [0; 100]	< 0,01
Психічне здоров'я (MH)	68,4±18,9 [25; 100]	66±20,1 [10; 100]	>0,05
Рольове функціонування (RF)	83,8±19,5 [37,5; 100]	60,8±33 [0; 100]	< 0,01
Рольові емоції (RE)	75±26,7 [25; 100]	67,2±33,4 [0; 100]	>0,05
Соціальне функціонування (SF)	80,5±18,2 [50; 100]	71,8±24,1 [0; 100]	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	94,7±8,7 [70; 100]	70,9±25,4 [0; 100]	< 0,01
Психологічне благополуччя (MCS)	45,1±11,7 [17,4;60,4]	45,7±11,1 [18,4; 66,4]	>0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	55,7±6,9 [39,3; 66,2]	44,8±9,9 [17,2;64,8]	< 0,01

Після оцінки якості життя, не залежно від її результатів, усім пацієнтам з ЮРА, було роздано опитувальник Торонтської шкали алекситимії (TAS-20), за допомогою якого оцінювали рівень алекситимії. З розданих 118 анкет, зворотню відповідь отримали від 108 пацієнтів (91,5%). Оцінку проводили за підрахунком кількості балів, а саме 62 і менше балів – трактувалося як норма, 63-73 бали – вважалося "групою ризику", 74 і більше балів – алекситимією [364].

За результатами опитування за TAS-20 середній рівень показника алекситимії становив 66,4±11,2 бали. У дорослих пацієнтів з ЮРА лише в 16

(13,5%) не виявлено ознак алекситимії, тоді як у більшості пацієнтів били (102 хворих або 86,4%) підвищенні та високі рівні алекситимії (рис. 6.4).

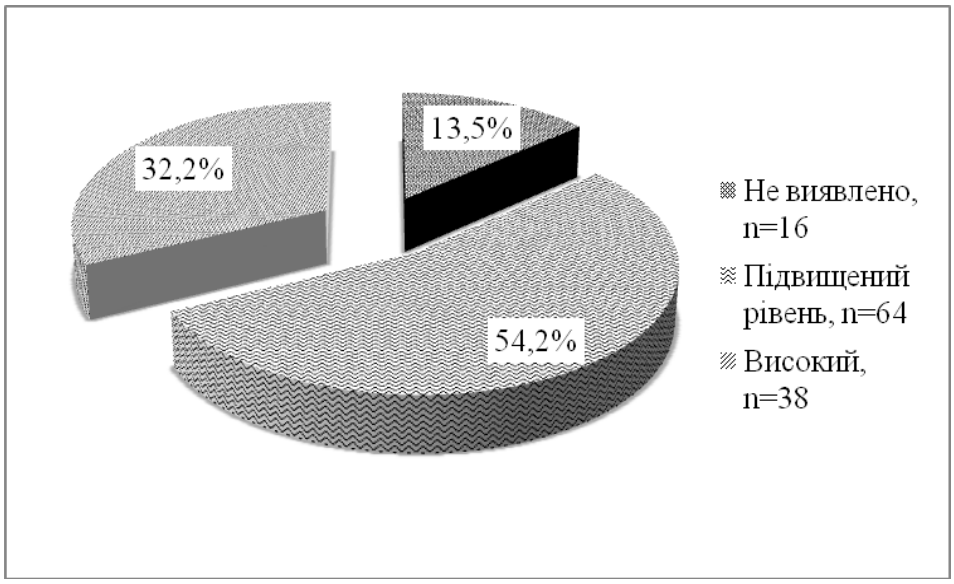


Рис. 6.4. Розподіл пацієнтів з ЮРА за рівнем алекситимії

Однак, при розподілі всіх хворих з ЮРА на три групи залежно від рівня виявлення алекситимії (I група до 62 балів – відсутні ознаки алекситимії; II група 63…73 бали – група ризику розвитку алекситимії та III група більше 74 балів – алекситимія) відмінностей за якістю життя не виявлено (табл. 6.18) ні за психологічним, ні за фізичним благополуччям. Хоча, психічне здоров'я було нижчим у групі з підвищеним (64,6±20,5) та високим (66,2±19) рівнем алекситимії, порівняно з групою, в якої її рівень був нормальним (77,5±17,3; обидва $p < 0,05$) та рольові емоції були нижчими у пацієнтів з високим рівнем алекситимії (63,6±34,7) порівняно з групою, в якої її рівень був нормальним (81,8±31,1; $p < 0,05$).

Ми порівнювали ЯЖ пацієнтів без алекситимії, з підвищеним та високим рівнем алекситимії (табл. 6.19). Закономірно, що підвищений та високий рівень алекситимії був пов'язаний з низьким рівнем психологічного благополуччя MCS ($p < 0,05$), рольових емоцій ($p < 0,05$), психічного здоров'я ($p < 0,05$). Однак, фізичне благополуччя (PCS) та фізичне функціонування у дорослих пацієнтів з ЮРА з різним рівнем алекситимії не відрізнялися (всі $p > 0,05$).

Таблиця 6.18

Показники ЯЖ (M±SD) у пацієнтів з ЮРА залежно від рівня алекситимії

Характеристики	Рівень алекситимії			p 1-2	p 1-3	p 2-3
	Нормальний n = 16 (до 63 балів) (1)	Підвищений (63-73 бали) n = 64 (2)	Високий n = 38 (>74 балів) (3)			
Життєва активність (VT)	59±23,4 [18,8; 100]	53,9±21,2 [6,3; 100]	55,4±19,8 [12,5;93,8]	>0,05	>0,05	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	60,9±21,3 [30; 100]	51±25,2 [20; 100]	50,3±21,7 [5; 87]	<0,05	<0,05	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	58,4±21,1 [22; 100]	56,1±31,9 [0; 100]	54,5±25,2 [0; 100]	>0,05	>0,05	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	77,5±17,3 [40; 100]	64,6±20,5 [10; 90]	66,2±19 [20; 100]	<0,05	<0,05	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	51,4±10,2 [29,1; 65,4]	46,7±9,4 [21,3; 60,9]	45,2±11,1 [18,4;66,4]	>0,05	>0,05	>0,05
Рольове функціонування (RF)	62,9±38,6 [0; 100]	64,3±38,4 [0; 100]	59,2±31,1 [0; 100]	>0,05	>0,05	>0,05
Рольові емоції (RE)	81,8±31,1 [0; 100]	74,7±29,2 [0; 100]	63,6±34,7 [0; 100]	<0,05	<0,05	<0,05
Соціальне функціонування (SF)	73,4±24,9 [12,5;100]	71,9±26,9 [12,5;100]	71,7±22,8 [0; 100]	>0,05	>0,05	>0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	44,9±9,6 [24,2;59,9]	44,6±12,3 [17,2; 61,9]	44,4±9 [22,3; 64,8]	>0,05	>0,05	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	73,1±23,7 [15; 100]	69,6±31,2 [0; 100]	70,2±24,1 [10; 100]	>0,05	>0,05	>0,05

При порівнянні абсолютних значень алекситимії та відносних показників підвищеного та високого рівнів алекситимії відмінностей при різних варіантах ЮРА не виявлено (табл. 6.20).

Нами проведено порівняння показників ЯЖ при різних значеннях шкали алекситимії у 38 пацієнтів з РФ(+) та РФ(–) поліартикулярними варіантами ЮРА, які мали гірший рівень фізичного благополуччя, ніж пацієнти з іншими варіантами ЮРА (табл. 6.21). Встановлено, що не мали ознак алекситимії лише 18,9% пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА, тоді як підвищенні або високі показники алекситимії виявлені у 80,1% пацієнтів.

Таблиця 6.19

Показники ЯЖ (M±SD) у пацієнтів з ЮРА з нормальним та підвищеним/високим рівнем алекситимії

Характеристики	Рівень алекситимії		p
	Нормальний n = 16	Підвищений та високий n = 102	
Життєва активність (VT)	59±23,4 [18,8; 100]	55,1±20 [6,3; 100]	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	60,9±21,3 [30; 100]	50,4±22,4 [5; 100]	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	58,4±21,1 [22; 100]	54,9±26,7 [0; 100]	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	77,5±17,3 [40; 100]	65,8±19,3 [10; 100]	< 0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	51,4±10,2 [29,1; 65,4]	45,5±10,7 [18,4; 66,4]	< 0,05
Рольове функціонування (RF)	62,9±38,6 [0; 100]	60,3±32,7 [0; 100]	>0,05
Рольові емоції (RE)	81,8±31,1 [0; 100]	66,0±33,7 [0; 100]	< 0,05
Соціальне функціонування (SF)	73,4±24,9 [12,5; 100]	71,7±23,6 [0; 100]	>0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	44,9±9,6 [24,2; 59,9]	44,4±9,8 [17,2; 64,8]	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	73,1±23,7 [15; 100]	70,1±25,7 [0; 100]	>0,05

Таблиця 6.20

Показники алекситимії у пацієнтів з різними варіантами ЮРА

Показники алекситимії	Варіанти ЮРА		
	Полі-артикулярний (n = 38)	Оліго-артикулярний (n = 50)	Ентезит-асоційований (n = 20)
Абсолютне значення, M±SD	65,2±10,7	66,4±10,6	66,4±11,0
Підвищені та високі значення, n (%)	30 (78,9%)	45 (90,0%)	17 (85,0%)

ПРИМІТКИ: різниця між групами не значима

Як видно з даних табл. 6.21, у пацієнтів з поліартикулярними варіантами ЮРА (серопозитивним та серонегативним) з підвищеним та високим рівнями алекситимії виявлені нижчі показники соціального ($p < 0,05$) та рольового ($p < 0,05$) функціонування, психічного здоров'я ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, в яких не виявлено ознак алекситимії.

Таблиця 6.21

Показники якості життя (M±SD) у пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА при різних значеннях шкали алекситимії

Характеристики	Показники алекситимії		p
	Нормальні (n = 8)	Підвищені та високі (n = 30)	
Життєва активність (VT)	51,8±21,3 [18,8; 75]	51,4±20 [6,3; 82]	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	49,6±18,1 [30; 87]	41,4±20,3 [15; 82]	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	62,6±16,6 [41; 84]	45,0±22,5 [10; 100]	< 0,05
Психічне здоров'я (MH)	74,3±21,7 [40; 100]	62,4±20,4 [10; 95]	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	51,6±12,2 [29,1; 65,4]	45,8±9,8 [25,7; 61,2]	>0,05
Рольове функціонування (RF)	58±12,5 [0; 100]	56,5±12,7 [0; 100]	>0,05
Рольові емоції (RE)	85,7±26,2 (33,3;100)	68,6±28,4 (0; 100)	< 0,05
Соціальне функціонування (SF)	82,1±12,2 (75; 100)	68,8±24,5 (12,5;100)	< 0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	43,4±9,9 (24,2; 51,5)	40,9±8,7 (22,3; 56,1)	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	75,7±27,3 (15; 95)	65,2±25,4 (10; 95)	>0,05

Однак, не зрозумілим є виявлений знижений показник інтенсивності болю у пацієнтів з алекситимією. Ймовірно, це пов'язано з більшим розкидом (Min10; Max100) показника у групі з алекситимією, порівняно з групою пацієнтів без алекситимії (Min 41; Max 86) та невеликою кількістю пацієнтів у цій групі.

Ознаки алекситимії виявлено у 90% та 85% дорослих пацієнтів з олігоартикулярними варіантами (n = 50) та ентезит-асоційованим варіантом (n = 20) ЮРА відповідно.

Таблиця 6.22

Показники якості життя (M±SD) у пацієнтів з олігоартикулярними варіантами ЮРА при різних значеннях шкали алекситимії

Характеристики	Показники алекситимії		p
	Нормальні (n = 5)	Підвищені та високі (n = 45)	
Життєва активність (VT)	62,5±28 (25; 93,8)	60,1±17,2 (25; 93,8)	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	67,2±11,6 (55; 82)	57,1±21,3 (10; 100)	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	46±21,4 (22; 72)	60,9±23,8 (22; 100)	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	79±15,2 (60; 100)	68,5±18,5 (20; 100)	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	48,2±11,7 (33,5; 63,1)	46±10,6 (18,4; 66,4)	>0,05
Рольове функціонування (RF)	55±14,7 (0; 100)	66±29,3 (0; 100)	>0,05
Рольові емоції (RE)	61,7±41,5 (0; 100)	68,1±33,5 (0; 100)	>0,05
Соціальне функціонування (SF)	57,5±18,1 (12,5;100)	74,7±20,9 (25; 100)	>0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	43,6±10,4 (30; 54,3)	47,5±8,3 (28,2; 64,8)	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	68±26,4 (35; 95)	79±16,6 (40; 100)	>0,05

Однак, при порівнянні показників ЯЖ у пацієнтів з олігоартикулярними варіантами та ентезит-асоційованим варіантами ЮРА при різних значеннях шкали алекситимії достовірних відмінностей не виявлено (всі $p > 0,05$) (табл. 6.22 та 6.23)

Встановлено, що 86,4% дорослих пацієнтів з ЮРА мали підвищенні та високі рівні алекситимії, частота виявлення яких не залежала від клінічного варіанту.

У дорослих пацієнтів з ЮРА підвищений та високий рівень алекситимії пов'язаний з нижчим рівнем психологічного благополуччя (на 5,9 %; $p < 0,05$), рольових емоцій (на 15,8 %; $p < 0,05$), психічного здоров'я (на 11,7 %; $p < 0,05$). Однак, за рівнем фізичного благополуччя та фізичного функціонування пацієнти з алекситимією та без неї не відрізнялися.

Таблиця 6.23

Показники якості життя (M±SD) у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮРА при різних значеннях шкали алекситимії

Характеристики	Показники алекситимії		p
	Нормальні (n = 3)	Підвищені та високі (n = 17)	
Життєва активність (VT)	68,8±28,6	52,6±25,2 (12,5;100)	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	66,7±32,5	52,2±26,6 (5; 100)	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	64,3±31,4	59,5±32,5 (0; 100)	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	85±15	67,9±20,8 (25; 100)	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS)	57,6±5,4	44,4±12,5 (20,8; 63)	>0,05
Рольове функціонування (RF)	75±25	61,4±38 (0; 100)	>0,05
Рольові емоції (RE)	100±0	58,8±39,4 (0; 100)	>0,05
Соціальне функціонування (SF)	79,2±19,1	71,3±24,9 (37,5;100)	>0,05
Фізичне благополуччя (PCS)	45,5±12,5	45,9±12 (22,1; 61,9)	>0,05
Фізичне функціонування PF	75±21,8	70,6±29,3 (0; 100)	>0,05

Пацієнти з поліартикулярними варіантами ЮРА (серопозитивним та серонегативним) з підвищеним та високим рівнями алекситимії мають значно нижчі показники соціального функціонування, рольових емоцій та інтенсивності болю порівняно з пацієнтами, в яких не виявлено ознак алекситимії (відповідно на 13,3%, 17,1% та 17,6% відповідно), що не властиво пацієнтам з іншими варіантами (ентезит-асоційованому та олігоартикулярному).

Основні положення і результати розділу 6 відображені в 6 наукових публікаціях [7, 8, 19, 20, 170, 171].

РОЗДІЛ 7

СТАН МЩКТ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА

Оскільки за визначенням ВООЗ, здоров'я – це нормальний стан організму, який характеризується оптимальною саморегуляцією, повною узгодженістю при функціонуванні всіх органів та систем (Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June – 22 July 1946), важливим є не лише вивчення психоемоційного стану пацієнтів з ЮРА на етапі перехідної медицини, що було розглянуто в попередньому розділі, а й дослідження функціонування органів і систем, які за звичай не входять у рутинний план обстеження молодих пацієнтів. Тому ми проводили дослідження та аналіз стану систем, які є потенційно вразливими при хронічному запаленні та/або внаслідок довготривалої терапії ГК, зокрема артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі для виявлення ранніх ознак серцево-судинних захворювань та мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих пацієнтів з ЮРА.

7.2. Оцінка МЩКТ у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА з урахуванням статі та віку

Важливе не лише медико-профілактичне, а й соціальне значення має вивчення МЩКТ у дорослих, у яких в дитинстві виявлено запальне ураження суглобової системи – ЮРА, що може впливати на формування МЩКТ, внаслідок тривалого прийому ГК та наявності хронічного системного запалення. Діагностика та лікування ОП у молодих людей віком від 20 до 45 років, залишається недостатньо вивченою, зокрема дискусійними залишаються питання впливу хронічного запалення на МЩКТ та методи її оцінки [28, 29]. Труднощі полягають в диференціації тих молодих здорових людей, в яких низька МЩКТ відображає низьку пікову кісткову масу відносно їх маси та зросту, пубертантного періоду, спадкових факторів та впливу навколишнього середовища під час росту [77, 201, 292].

Тому завданням цієї частини роботи було дослідити та обґрунтувати оцінку МЩКТ у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА з урахуванням віку та статі.

7.2.1. МЩКТ у жінок молодого віку з ЮРА

Проведено дослідження 99 жінок віком від 19 до 39 років жіночої статі, з них – 40 з ЮРА в анамнезі незалежно від наявності чи відсутності активного запалення на момент огляду та 59 практично здорових жінок відповідного віку, що складали групу контролю [29, 309]. В дослідження не включали жінок з ЮРА з переломами в анамнезі.

Дослідження стану МЩКТ проводилося методом рентгенівської денситометрії, який описаний у розділі 2.2.3.

Аналіз демографічних, антропометричних та анамнестичних даних наведено в табл. 7.7.

Таблиця 7.7

Демографічні та антропометричні показники у молодих жінок з ЮРА порівняно зі здоровими та їх клінічна характеристика

Показник	**Контрольна група, M±SD, n = 59**	**Пацієнти з ЮРА, M±SD, n = 40**	**p**
Вік на момент огляду, роки	26,4±3,1	25,8±6,9	> 0,05
Зріст, м	1,67±0,07	1,64±0,10	0,07
ІМТ, кг/м^2	23,53±5,33	20,34±3,01	< 0,01
Тривалість захворювання, роки	—	11,9±9,4	—
Вік дебюту ЮРА, роки	—	11,16±4,34	—
Час від початку перших клінічних проявів до встановлення діагнозу, місяці	—	23,52±21,37	—
JADI-A, бали	—	0 [0; 4]	—
JADI-E, бали	—	0 [0; 1,5]	—
DAS-28, бали	—	3,6±1,5	—
ВАШ пацієнт, мм	—	32 [21; 57]	—
Кумулятивна доза ГК, мг	—	1090,0 [0; 9680,0]	—
Тривалість прийому ГК, місяці	—	3,0 [0; 62,5]	—
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл	—	23,4±13,2	—

При порівнянні молодих пацієнтів з ЮРА та практично здорових осіб жіночої статі виявлено, що останні мали більший ІМТ ($p < 0,01$), ніж пацієнти з ЮРА відповідного віку. У жінок з ЮРА в середньому захворювання розпочиналося у віці 11,16±4,34 року, причому час від початку перших клінічних проявів до встановлення діагнозу становив 23,52±21,37 місяця. У середньому тривалість захворювання пацієнтів ЮРА на момент огляду – 11,9±9,4 року. Серед обстежених хворих домінували згідно з ILAR-класифікацією, пацієнти з персистивним олігоартритом – 12 хворих (30%) та РФ(–) поліартритом – 10 (25%). З поширеним олігоартритом та РФ-(+) поліартритом було по 5 (12,5%) хворих, з системним ЮРА – 5 (12,5%) хворих, ентезит-асоційованим ЮРА – 7 (17,5%), псоріатичним артритом – 1 (2,5%).

Результати обстеження стану МЩКТ у молодих жінок з ЮРА та контрольної групи наведено в табл. 7.8.

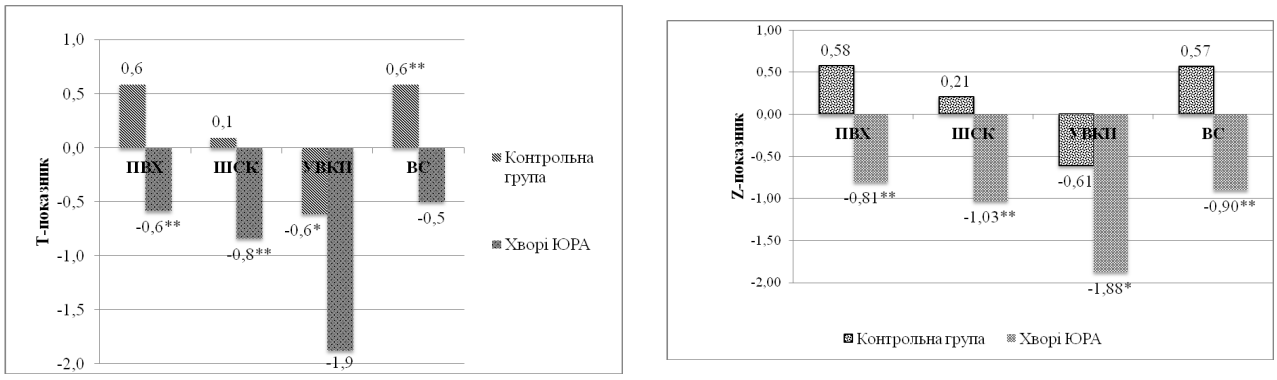
Таблиця 7.8

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у жінок молодого віку, хворих на ЮРА, та здорових осіб (M±SD)

Показник	Контрольна група M±SD, n = 59	Жінки з ЮРА M±SD, n = 40	p
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,245±0,108	1,055±0,207	< 0,001
Т-показник у ділянці ПВХ	0,590±0,825	–0,401±1,326	< 0,001
Z- показник у ділянці ПВХ	0,529±0,807	–0,607±1,636	< 0,001
МЩКТ ШСК, г/см^2	1,051±0,097	0,904±0,194	< 0,001
Т-показник у ділянці ШСК	0,094±0,698	–0,812±0,964	< 0,001
Z-показник у ділянці ШСК	0,208±0,679	–0,660±1,408	< 0,001
МЩКТ ВС, г/см^2	1,168±0,074	1,014±0,174	< 0,001
Т-показник у ділянці ВС	0,587±0,877	–0,547±1,153	< 0,001
Z-показник у ділянці ВС	0,525±0,729	–0,735±1,546	< 0,001
МЩКТ УВКП, г/см^2	0,355±0,043	0,378±0,120	0,130
Т-показник у ділянці УВКП	–0,610±1,179	–1,641±1,976	< 0,05
Z-показник у ділянці УВКП	–0,608±1,179	–1,612±1,701	< 0,05

Як видно з наведених даних, МЩКТ на рівні ПВХ у хворих 1,045±0,220 г/см^2 нижча ($p < 0,001$), ніж у здорових 1,251±0,099 г/см^2, так само як і Т- ($p < 0,001$) та Z-показники ($p < 0,001$) ПВХ. МЩКТ у ділянці стегнової кістки хворих становить 0,867±0,208 г/см^2 проти відповідного показника у здорових 1,051±0,097 г/см^2 ($p < 0,001$), Т-показник у цій ділянці у хворих становив – 0,837±0,931 проти 0,094±0,698 у здорових ($p < 0,001$). Вірогідні відмінності між обома групами виявлені й в МЩКТ усього скелету ($p < 0,001$) та за Т- ($p < 0,001$) і Z-показниками ($p < 0,001$). Однак, МЩКТ УВКП хворих відрізнялась від здорових лише за Т- та Z-показниками ($p < 0,01$).

На рис. 7.1 наведено МЩКТ за Т- та Z-показниками у різних ділянках скелету молодих жінок з ЮРА та здорових осіб.



а) *б)*

*Рис. 7.1 МЩКТ за Т-показником (а) та за Z-показником (б) у молодих жінок з ЮРА та здорових осіб (наведені середні величини), ПРИМІТКА: * p<0,05; ** p<0,001*

Оскільки за результатами досліджень Ferrari S., et al. [292] для діагностики ОП на рівні хребта та ШСК у молодих осіб із захворюваннями, що впливають на кістковий метаболізм, рекомендовано оцінювати наявність ОП за показником $T < –2,5$, як у жінок в менопаузальному періоді та чоловіків старших 50 років, ми оцінювали наявність ОП за такими ж критеріями, а остеопенію діагностували при значенні Т- від -1 до -2,5 SD т а Z-показника при значенні <-1SD.

Так, згідно наших досліджень, у жінок молодого віку частота виявлення остеопенії за Т- показником у ділянках ПВХ, ШСК та ВС була достовірно вищою, ніж за Z-показником: 38% проти 15% ($\chi2$ 5,2, $p<0,05$), 48% проти 23% ($\chi2$ 5,5, $p<0,05$), 46% проти 20% ($\chi2$ 5,7, $p<0,05$) відповідно. При цьому при індивідуальному співставленні Т- та Z- показників у діагностиці остеопенії було виявлено, що у 100% випадків діагностування остеопенії за Z-показником у ділянках ПВХ, ШСК та ВС, Т-показники також відповідали остеопенії. А у випадку діагностики остеопенії за Т- показником, Z-показник не відповідав остеопенії у 60% випадків (9 з16 випадків), 53% випадків (10 з 19 випадків) та у 56% (10 з 18 випадків) у ділянках ПВХ, ШСК та ВС відповідно.

При порівнянні частоти виявлення остеопенії у жінок молодого віку з ЮРА та контрольної групи також встановлено відмінності як за Т-, так і за Z-показниками.

У жінок молодого віку з ЮРА частота виявлення остеопенії у ділянках ПВХ, ШСК та ВС є достовірно вищою ніж в контрольній групі за Т-показником: 38% (15 випадків з 40) проти 12% (7 випадків з 59) ($\chi2$ 9,3, $p=0,003$) , 48% (19 випадків з 40) проти 14% (8 випадків з 59) ($\chi2$ 14,2, $p<0,001$), 46% (18 випадків з 40) проти 14% (8 випадків з 59) ($\chi2$ 12,2, $p<0,001$) відповідно. Тоді як за Z-показником спостерігаються такі зміни: 15% (6 випадків з 40) проти 3% (2 випадки з 59) ($\chi2$ 4,3, $p<0,05$), 20% (8 випадків з 40) проти 7% (4 випадки з 59) ($\chi2$ 5,1, $p<0,05$), 20% (8 випадків з 40) проти 5% ($\chi2$ 6,8, $p=0,01$) відповідно.

Таким чином, використання тільки Z-показника в нашому дослідженні призводило до недооцінки частоти виявлення остеопенії у молодих жінок з ЮРА в 40…47% випадків залежно від ділянки дослідження. Тому для діагностики остеопенії у жінок молодого віку ми рекомендуємо використання як Z-показник, так і Т-показник з особливою увагою до ділянки ШСК.

Усіх обстежених жінок розділено на 2 групи за віком [28, 311] (табл. 7.9): I група – 20…29 років та II група – 30…39 років.

Таблиця 7.9

Демографічні та антропометричні показники молодих жінок з ЮРА, залежно від віку та їх клінічна характеристика

Показники	20…29 роки, M±SD або медіана (25%; 75%)		30…39 роки, M±SD або медіана (25%; 75%)	
	Контрольна група, n = 29	Хворі з ЮРА, n = 25	Контрольна група, n = 30	Хворі з ЮРА, n = 15
Вік, роки	25,3±2,3	22,8±3,3*	33,4±2,8	36,9±4,95#**
Зріст, м	1,67±0,06	1,65±0,07	1,67±0,1	1,61±0,2
ІМТ, кг/м^2	22,0±4,6	20,4±2,9	25,0±5,6	20,0±3,8**
Тривалість захворювання, роки	—	11,9±9,4	—	24,9±7,8#
Вік дебюту ЮРА, роки	—	9,97±4,3	—	10,6±5,6
Час відтермінування діагнозу, місяці	—	16,4± 6,7	—	12,4±3,4
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл	—	17,22±4,84	—	19,24±7,07
JADI-A, бали	—	3 (0; 4,0)	—	1 (0; 7,5)
JADI-E, бали	—	1 (0; 2,0)	—	0,5 (0; 1,5)
JADAS-10, бали	—	10 (7,0;14,0) 9,892±5,373	-	12 (6,0; 23,0) 14,091±9,985
ВАШ пацієнт, мм	—	44,78±22,33	—	41,25±20,24
Прийом ГК на момент огляду, n (%)	—	8 (32%)	—	7 (47%)
Кумулятивна доза ГК, мг	—	240,0 (0; 9680)	—	4287 (1990; 6950)
Тривалість прийому ГК, міс.	—	1,5 (0; 45,0)	—	9,0 (0,5;26,0)

ПРИМІТКИ: * – $p < 0,05$ порівняно зі здоровими та хворими на ЮРА віком 20…29 років; ** – $p < 0,05$ порівняно зі здоровими та хворими на ЮРА віком 30…39 років; # – $p < 0,05$ порівняно зі здоровими та хворими на ЮРА віком 20…29 років та 30…39 років.

До І групи входили 25 жінок з ЮРА, середньою тривалістю захворювання на момент огляду 11,9±9,4 роки, час від початку перших клінічних проявів до моменту встановлення діагнозу – 16,4±6,7 місяці, середній вік початку захворювання 9,97±4,34 років та 29 практично здорових пацієнтів. До ІІ групи входили 15 хворих жінок з ЮРА віком 30…39 років, середньою тривалістю захворювання на момент огляду 24,9±7,8 років, час від початку перших клінічних проявів до моменту встановлення діагнозу 2,4±3,4 місяці, середній вік початку захворювання 10,6±5,6 та 30 практично здорових пацієнтів.

В табл. 7.9. представлено аналіз демографічних, антропометричних та анамнестичних даних молодих жінок з ЮРА різних вікових груп. Молоді пацієнтки з ЮРА І групи мали менший вік порівняно зі здоровими жінками ($p < 0,05$). У ІІ групі теж виявлено відмінність за віком та ІМТ ($p < 0,05$), які були нижчими у хворих на ЮРА. У ІІ групі тривалість захворювання (24,9±7,8 років) була більшою ($p < 0,05$) порівняно з І групою (11,9±9,4 років). Однак, при порівнянні різних вікових груп між собою, відмінностей не виявлено (всі $p>0,05$).

Не зважаючи на те, що пацієнтки з ЮРА І групи були молодшими (22,8±3,3років), ніж пацієнти контрольної групи (25,3±2,3 років; $p < 0,05$), однак МЩКТ на рівні різних ділянок скелета в них була нижчою ($p < 0,05$) (табл. 7.10).

Наявність ЮРА асоціювалося із зниженням МЩКТ в обох вікових групах, порівняно зі здоровими. Так, МЩКТ на рівні ПВХ нижча ($p < 0,001$), ніж у здорових (1,22±0,098 г/см^2), як у І групі (1,03±0,223 г/см^2), так і у ІІ групі ($p < 0,01$). МЩКТ ШСК вірогідно нижча ($p < 0,001$) у І групі (0,849±0,22 г/см^2), ніж у здорових (1,04±0,096 г/см^2), проте вірогідної відмінності не виявлено у ІІ групі пацієнток. Відмічається зниження МЩКТ ВС з плином захворювання: так у хворих І групи вона становить 1,013±0,216 г/см^2 проти 1,145±0,069 г/см^2 у здорових ($p < 0,01$), тоді як у ІІ групі МЩКТ ВС становить 0,996±0,112 г/см^2 проти 1,198±0,062 г/см^2 у здорових ($p < 0,001$). МЩКТ на рівні УВКП у І групі не відрізнялася від здорових, а з перебігом захворювання відмічається вірогідне

зниження МЩКТ ($p < 0,05$) у цій ділянці (0,238±0,000 г/см^2) порівняно зі здоровими (0,363±0,045 г/см^2).

Таблиця 7.10

Мінеральна щільність кісткової тканини у молодих здорових осіб та пацієнтів з ЮРА жіночої статі залежно від віку

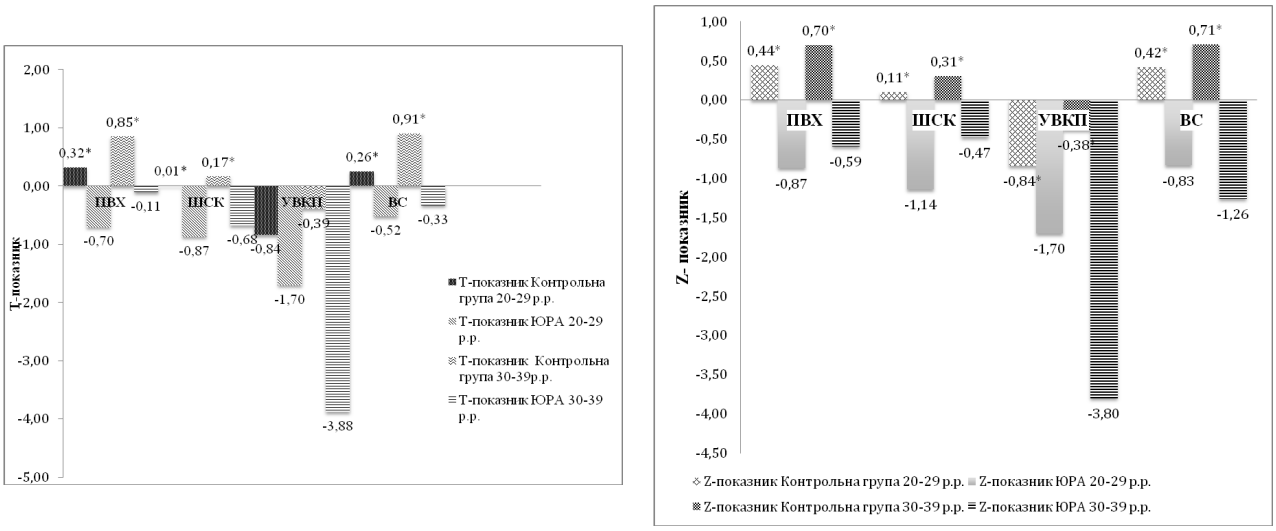
Показники	20…29 роки, M±SD			30…39 роки, M±SD		
	Контрольна група, n = 29	Пацієнтки з ЮРА, n = 25	p	Контрольна група, n = 30	Пацієнтки з ЮРА, n = 15	p
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,22±0,098	1,03±0,223	< 0,001	1,283±0,092	1,104±0,216	< 0,05
Т-показник в ділянці ПВХ	0,319±0,813	-0,703±1,14	< 0,001	0,852±0,761	-0,105±1,826	> 0,05
Z-показник в ділянці ПВХ	0,444±0,718	-0,87±1,81	< 0,001	0,701±0,729	-0,592±1,600	< 0,05
МЩКТ ШСК, г/см^2	1,040±0,096	0,849±0,220	< 0,001	1,062±0,098	0,965±0,084	> 0,05
Т-показник в ділянці ШСК	0,014±0,693	-0,869±1,01	< 0,001	0,172±0,706	-0,677±0,353	> 0,05
Z-показник в ділянці ШСК	0,105±0,678	-1,137±1,54	< 0,001	0,308±0,676	-0,473±0,341	> 0,05
МЩКТ ВС, г/см^2	1,145±0,069	1,013±0,216	< 0,01	1,198±0,062	0,996±0,112	< 0,001
Т-показник в ділянці ВС	0,256±0,865	-0,519±1,22	< 0,05	0,907±0,774	-0,330±1,089	< 0,05
Z-показник в ділянці ВС	0,420±0,576	-0,834±1,81	< 0,05	0,710±0,705	-1,258±1,656	< 0,001
МЩКТ УВКП, г/см^2	0,346±0,040	0,335±0,104	> 0,05	0,363±0,045	0,238±0,000	< 0,05
Т-показник в ділянці УВКП	-0,84±1,09	-1,70±1,91	> 0,05	-0,39±1,24	-3,88±0,000	< 0,05
Z-показник в ділянці УВКП	-0,84±1,09	-1,70±1,906	> 0,05	-0,38±1,24	-3,80±0,000	< 0,05

При оцінці Т-показника і Z-показника у різних вікових групах встановлено, що на рівні ПВХ хворі віком 20…29 років мали нижчий як Т-показник ($p < 0,001$), так і Z-показник ($p < 0,001$), тоді як хворі віком 30…39 років мали нижчий лише Z-показник ($p < 0,01$). В ділянці ШСК хворі обох

вікових груп мали нижчі Т-показники (відповідно $p < 0,001$ та $p < 0,05$), хоча Z-показник був достовірно нижчим ($p < 0,001$) лише у хворих віком 20…29 років. Проте на рівні ВС ці два показники знижені у хворих обох вікових груп (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-показника і Z-показника лише у хворих віком 30…39 років (відповідно $p < 0,05$ та $p < 0,05$).

На рис. 7.2 представлено МЩКТ за Т- (А) та Z- (В) показниками у молодих жінок різних вікових груп з ЮРА та контрольній групі.

Наші результати підтверджують результати деяких досліджень [124, 251], що наявність запального процесу у дитячому віці, негативно впливає як на антропометричні показники хворих, так і на МЩКТ. В нашому дослідженні доведено, що у молодих жінок з ЮРА середнім віком 25,8 роки відмічається зниження МЩКТ порівняно зі здоровими жінками.



а) *б)*

Рис. 7.2 Мінеральна щільність кісткової тканини за Z-показником у молодих жінок різних вікових груп з ЮРА (середні величини):
а – вікова група 20…29 років; б – вікова група 30…39 років.

Основними факторами ризику, що можуть призводити до погіршення стану кісткової тканини при ЮРА, є ранній вік початку захворювання, низький пік кісткової маси, форма та перебіг (активність захворювання, наявність системних проявів, частота рецидивів і кількість залучених суглобів),

порушення рухової активності, відсутність адекватного базисного лікування й тривалий (понад 3 міс.) прийом ГК у дозі більшій 5 мг за преднізолоном.

При аналізі МЩКТ у молодих жінок з ЮРА віком 20…29 років встановлено, що зниження Т-показника < -2,5 [292] на рівні ПВХ виявлено в 1 (4%) хворого, на рівні ШСК – у 1 (4%) хворого, на рівні ВС – у 2 (8%) пацієнтів, а на рівні УВКП – у 6 (24%) пацієнтів. Т-показник цієї вікової категорії в межах від -1 до -2,5, що відповідає остеопенії, виявлено на рівні ПВХ у 11 (44%) хворих, на рівні ШСК – у 12 хворих (48%), на рівні ВС – у 11 (44%) хворих, а на рівні УВКП – у 14 (56%) хворих. Т-показник > -1 виявлено на рівні ПВХ у 13 (52%) пацієнтів віком 20…29 років, на рівні ШСК – у 12 (48%) пацієнтів, на рівні ВС – у 12 (48%) пацієнтів та на рівні УВКП у 5 (20%) пацієнтів.

В нашому дослідженні, яке базувалося на результатах обстежень 99 молодих жінок віком від 19 до 39 років, з них – 40 дорослих хворих з ЮРА в анамнезі незалежно від наявності чи відсутності активного запалення на момент огляду та 59 практично здорових осіб відповідного віку та статі, доведено, що зниження МЩКТ спостерігається у всіх ділянках скелета у молодих жінок з ЮРА. Такі зміни МЩКТ збільшуються з тривалістю захворювання, що свідчить про негативний вплив ЮРА на МЩКТ у молодих жінок.

Встановлено, що наявність у дитячому віці ЮРА негативно впливає на формування мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в дорослому віці, що потребує активного спостереження та призначення профілактичної терапії в дитинстві та, за необхідності, лікування у дорослому віці для профілактики остеопоротичних ускладнень.

Встановлено, що у молодих дорослих жінок, хворих на ЮРА, виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта на 16,5%, на рівні шийки стегнової кістки на 17,5%, та на рівні всього скелета на 13,8 %, порівняно зі здоровими особами відповідного віку та статі та Т- і Z- показників відповідних ділянок, а збільшення тривалості

захворювання призводить до її втрати, особливо на рівні всього скелету у таких пацієнтів.

Доведено, що використання лише Z-показника призводить до недооцінки частоти виявлення остеопенії у молодих жінок з ЮРА в 40 – 47% випадків залежно від ділянки дослідження. Тому для діагностики остеопенії у жінок молодого віку рекомендовано використання як Z-показник, так і Т-показник з особливою увагою до ділянки ШСК.

7.2.2. МЩКТ у молодих чоловіків з ЮРА

Відомо, що ОП розвивається рідше у чоловіків ніж у жінок, що зумовлено вищим піком кісткової маси, більшим розміром у діаметрі довгих трубчастих кісток та нижчими темпами втрати кісткової маси у чоловіків. Максимальна частота остеопоротичних переломів у чоловіків припадає на 10 років пізніше, ніж у жінок, а сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років складає 39,7% для жінок і 13,1% для чоловіків [49]. В 2012 році опубліковано рекомендації міжнародного товариства ендокринологів щодо лікування ОП в чоловіків (Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline), у яких виділено фактори ризику розвитку ОП у чоловіків [291]. Згідно цих рекомендацій на стан МЩКТ чоловіків впливають генетичні та конституційні фактори (європеоїдна або монголоїдна раса, спадковість (низькоенергетичні переломи у батьків), низький індекс маси тіла (< 20 кг/м^2), велика осьова довжина шийки стегнової кістки), спосіб життя та особливості харчування (недостатне споживання кальцію та вітаміну D, паління, зловживання алкоголем, низька фізична активність, тривала іммобілізація), наявність певних захворювань (ендокринні захворювання, хвороби крові, ревматичні захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень, неврологічні захворювання, трансплантація органів, гіпогонадизм) [291, 262] та прийом певних лікарських засобів (ГК, тиреотропні препарати, антикоагулянти, агоністи гонадотропін-рилізинг гормону, протисудомні препарати). У зв'язку з цим завданням цієї частини роботи було вивчення стану МЩКТ, Т-показників

та Z-показників у чоловіків з ювенільним ревматоїдним артритом молодого віку.

З обстежених пацієнтів з ЮРА вибрано 25 дорослих чоловіків віком від 19 до 25 років незалежно від наявності чи відсутності активного запалення на момент огляду, співставних за віком із здоровими молодими чоловіками контрольної групи (табл. 7.11) [31, 310].

Проведено аналіз антропометричних даних та стану кісткової тканини у молодих чоловіків з ЮРА та практично здорових осіб відповідного віку та статі, що представлено в табл. 7.11.

Таблиця 7.11

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових молодих чоловіків та хворих на ЮРА

Показники	**Контрольна група, n = 25 M±SD**	**Чоловіки з ЮРА, n = 25 M±SD**	**p**
Вік на момент огляду	22,4±0,59	20,4±0,64	> 0,05
Зріст, м	1,78±0,02	1,77±0,01	> 0,05
Маса, кг	74,8±2,85	71,6±2,43	> 0,05
ІМТ, кг/м^2	23,5±0,65	23,0±0,77	> 0,05
Тривалість захворювання, роки	—	16,3±2,12	—
Вік дебюту ЮРА, роки	—	7,13±4-3,31	—
JADI-A, бали	—	0 [0; 0]	—
JADI-E, бали	—	0 [0; 0]	—
ВАШ пацієнт, мм	—	30 [10; 50]	—
DAS 28, бали	—	2,23±1,56	—
Кумулятивна доза ГК, мг	—	375,0 [0; 3040,0]	—
Тривалість прийому ГК, місяці	—	16,34±3,19	—
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл	—	18,4±6,1	—
Прийом ГК на момент огляду	—	20,9%	—

При порівнянні молодих чоловіків з ЮРА та практично здорових осіб виявлено, що вони не відрізнялися за віком, зростом та ІМТ (всі p > 0,05). При

оцінці кількості низькоенергетичних переломів у групі хворих на ЮРА було виявлено 4 пацієнти (16%), тоді як у групі контролю не було пацієнтів з переломами.

Таблиця 7.12

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у молодих чоловіків хворих на ЮРА та здорових осіб (M±SD)

Показники	Контрольна група, n = 25	Чоловіки з ЮРА, n = 25	p
МЩКТ у ділянці ПВХ, г/см^2	1,255±0,041	1,052±0,036	< 0,001
Т-показник у ділянці ПВХ	0,32±0,34	-0,79±0,41	> 0,05
Z-показник у ділянці ПВХ	0,4±0,39	-0,83±0,24	< 0,01
МЩКТ у ділянці ШСК, г/см^2	1,128±0,025	0,942±0,039	< 0,001
Т- показник у ділянці ШСК	0,46±0,18	-0,98±0,32	< 0,001
Z- показник у ділянці ШСК	0,33±0,20	-0,64±0,27	< 0,01
МЩКТ у ділянці трохантера, г/см^2	0,442±0,011	0,41±0,008	< 0,01
Т-показник у ділянці трохантера	0,51±0,26	-1,95±0,45	< 0,01
Z-показник у ділянці трохантера	0,51±0,26	-1,95±0,45	< 0,01
МЩКТ у ділянці ВС, г/см^2	0,914±0,019	0,754±0,035	< 0,05
Т- показник у ділянці ВС	-0,09±0,15	-1,25±0,47	< 0,01
Z- показник у ділянці ВС	-0,11±0,17	-1,05±0,41	< 0,05
МЩКТ у ділянці УВКП, г/см^2	1,136±0,028	0,987±0,043	< 0,01
Т- показник у ділянці УВКП	0,29±0,18	-0,84±0,46	< 0,05
Z- показник у ділянці УВКП	0,32±0,21	-0,34±0,37	> 0,05

При оцінці стану МЩКТ встановлено (табл. 7.12), що МЩКТ на рівні ПВХ у хворих чоловіків (1,052±0,036 г/см^2) нижча, ніж у здорових (1,255±0,041 г/см^2; $p < 0,01$), так само як і Z-показник ($p < 0,001$) на рівні ПВХ. МЩКТ в ділянці стегнової кістки хворих становить 0,942±0,039 г/см^2 проти МЩКТ на рівні стегнової кістки здорових 1,128±0,025 г/см^2 ($p < 0,001$), Т-показник в цій ділянці у хворих становить -0,98±0,32 проти 0,46±0,18 у здорових ($p < 0,001$), Z-показник -0,64±0,27 у хворих проти 0,33±0,20 у здорових ($p < 0,01$). Вірогідні відмінності між обома групами виявлені і в МЩКТ у ділянці ВС ($p < 0,001$), за Т-

($p < 0,01$) та Z-показниками ($p < 0,05$). МЩКТ у ділянці УВКП хворих була нижчою 0,987±0,043 г/см^2 порівняно зі здоровими 1,136±0,028 г/см^2 ($p < 0,01$), за Т-показником ($p < 0,05$).

На рис. 7.3. представлено МЩКТ, Т-показник, Z-показник у різних ділянках скелета молодих чоловіків з ЮРА та здорових осіб.

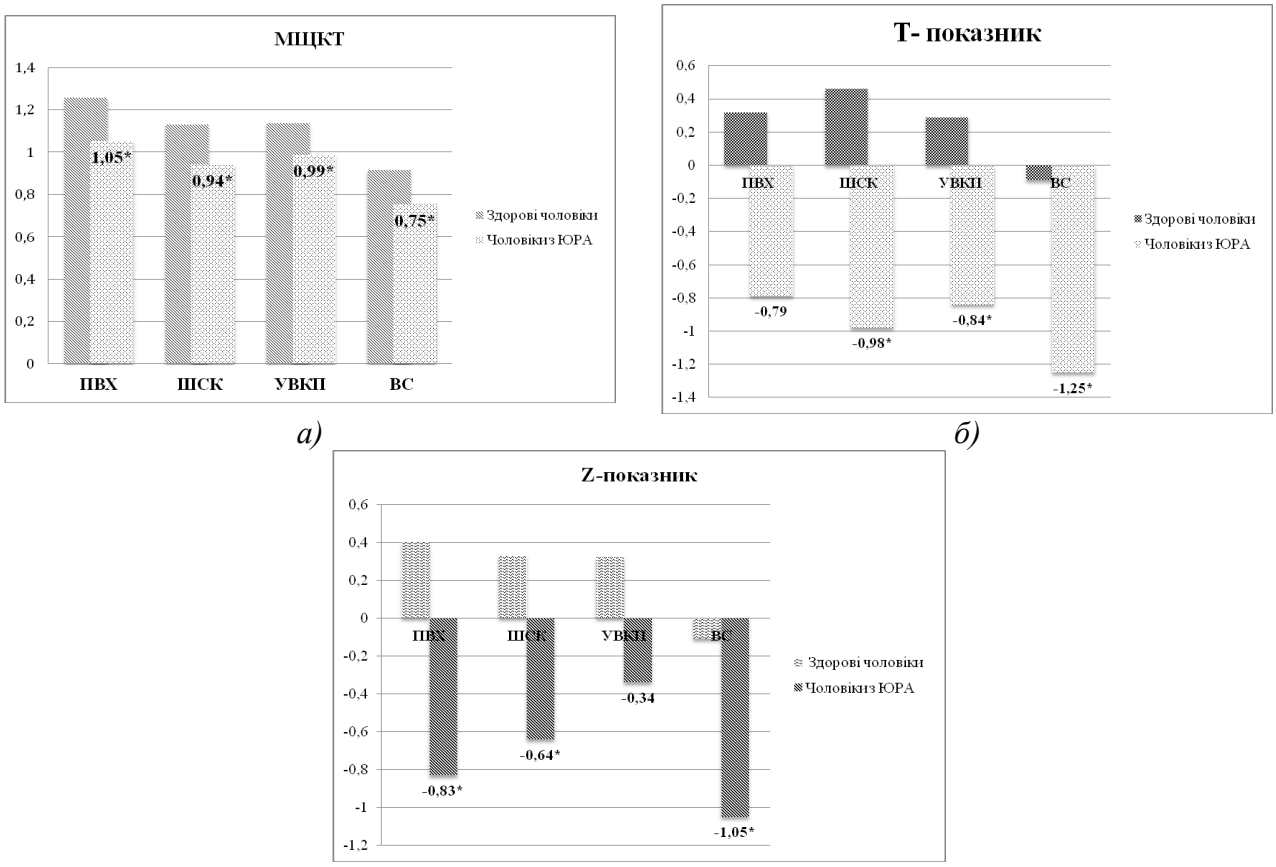


Рис. 7.3. Середні величини МЩКТ (а), Т-показника (б), Z-показника (в) у різних ділянках скелета молодих чоловіків з ЮРА та здорових осіб (p<0,01).*

При кореляційному аналізі рівня вітаміну 25-(OH)D у молодих пацієнтів з ЮРА встановлено сильний зв'язок (табл. 7.13) між тривалістю ранкової скутості ($r = 0,656$, $p < 0,05$), середньою дозою ГК ($r = 0,667$, $p < 0,05$), наявністю асептичного некрозу (переважно кульшового суглобу) ($r = -0,448$, $p < 0,05$), віддаленими суглобовими ($r = -0,342$, $p < 0,01$) та позасуглобовими

наслідками (r = -0,308, p < 0,05) та з рівнем тривожності за HAM-A (r = -0,448, p < 0,05).

Таблиця 7.13

Кореляційний зв'язок рівня вітаміну 25-(OH)D з деякими клінічними характеристиками пацієнтів з ЮРА та МЩКТ

Показники		Коефіцієнт кореляції	p
Інвалідність		-0,433	< 0,001
Потреба в протезуванні		0,301	< 0,05
Деформовані суглоби/анкілози/протези (кількість)		-0,268	< 0,05
ФНС у дорослому віці		-0,307	< 0,05
Ранкова скутість в дитинстві, хв		0,656	< 0,05
JADI-A		-0,342	<0,01
JADI-E		-0,308	<0,05
МЩКТ	МЩКТ ВС г/см^2	-0,700	< 0,05
	Т-показник в ділянці ВС	-0,886	< 0,05
	МЩКТ УВКП, г/см^2	-0,857	< 0,05
Лікування	Асептичний некроз	-0,448	<0,05
	Середня доза ГК, мг	0,667	< 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	-0,349	< 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	-0,308	< 0,05
	Тривалість прийому ХМПРП, роки	-0,330	< 0,05
	Потреба в інтенсифікації терапії	-0,791	< 0,05

Негативний зв'язок рівня вітаміну 25-(OH)D з показниками мінеральної щільності кісткової тканини виявлений на рівні всього скелету – МЩКТ ВС (r = -0,7, p < 0,05), Т-показнику в ділянці ВС (r = -0,886, p < 0,05) та МЩКТ УВКП (r = -0,857, p < 0,05).

Відомо, що в пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями частіше розвивається зниження МЩКТ, тому нами вивчалися рівень вітаміну 25-(OH)D та кальцію загального і іонізованого у сироватці пацієнтів жіночої та

чоловічої статі, однак, достовірних відмінностей між групами не встановлено (всі p >0,05).

Зниження МЩКТ до рівня остеопенії (Z-показник нижче – 2 SD) виявлено у 5-х з 25 (20,0%) пацієнтів на рівні ПВХ, у 2 (8,0%) пацієнтів на рівні ШСК, у 3-х (12,0%) пацієнтів на рівні ВС та у 2-х (8,0%) пацієнтів на рівні УВКП. В контрольній групі остеопенія виявлена за Z-показником в 4 (16,0%) пацієнтів на рівні ПВХ, 2 (8,0%) пацієнтів на рівні ШСК, 2 (8,0%) пацієнтів на рівні ВС та 2 (8,0%) пацієнтів на рівні УВКП.

Хоча ГК-індукований ОП має високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань, відносно невеликій кількості пацієнтів, які знаходяться на постійному лікуванні ГК, проводять адекватну діагностику ОП та профілактичну терапію. Причиною цього може бути відсутність чіткого розуміння проблеми ОП в дитячому віці, неповна оцінка ризиків ускладнень лікарем, висока складність основних принципів лікування та контролю за ним, недотримання режиму лікування пацієнтом.

Отже, оцінюючи наявність ОП за показником T < -2,5, ми виявили ОП в меншому відсотку пацієнтів, ніж за Z-показником: так, на рівні ПВХ виявлено ОП у 4 (16,0%) пацієнтів, на рівні ШСК – у 4 (16,0%) пацієнтів, на рівні ВС – у 6 (24,0%) пацієнтів та на рівні УВКП – у 2 (8,0%) пацієнтів. В контрольній групі остеопенія виявлена за T -показником меншому відсотку, а саме в 2 (8,0%) пацієнтів на рівні ПВХ, 4 (16,0%) пацієнтів на рівні ШСК, 3 (12,0%) пацієнтів на рівні ВС та 2 (8,0%) пацієнтів на рівні УВКП. Однак, статистично значущої різниці в частоті виявлення остеопенії та ОП за показниками T- і Z- у чоловіків молодого віку не виявлено (всі p>0,05).

7.2.3. МЩКТ у хворих з ЮРА залежно від клінічного та імунологічного варіантів ЮРА та активності за JADAS в дорослому віці

Є поодинокі дані, що зменшення кісткової маси може бути пов'язаним з високою активністю захворювання і з кількістю залучених суглобів при ЮРА та зі зниженням формування кісткової тканини [260, 365, 374]. Тому метою цієї частини роботи було дослідження стану МЩКТ пацієнтів з ЮРА залежно від клінічного та імуногенетичного варіантів ЮРА та активності за JADAS-10 в дорослому віці. Оскільки при аналізі стану МЩКТ в різних ділянках скелету та їх Т- і Z- показників відмінностей між чоловіками та жінками не було виявлено (всі p>0,05), то при розподілі груп ми не враховували статі пацієнтів.

При аналізі стану МЩКТ у пацієнтів залежно від клінічного варіанту ЮРА (табл. 7.14), виявлено що на рівні ПВХ зниження МЩКТ спостерігаються при системному варіанті ЮРА порівняно з поліартикулярним ЮРА (всі p<0,05).

Таблиця 7.14

Показники мінеральної щільності кісткової тканини, Т-і Z показники залежно від варіанту ЮРА

Показник	Варіант ЮРА			
	Поліартику-лярний (1)	**Олігоартику-лярний (2)**	**Системний (3)**	**Ентезит-артрит (4)**
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,087±0,214**#	1,140±0,180$&	0,944±0,214	0,904±0,096
Т-показник у ділянці ПВХ	-0,319±1,314#	-0,234±1,225&	-1,158±1,086	-2,225±0,737
Z- показник у ділянці ПВХ	-0,499±1,526#	-0,273±1,444$&	-1,497±1,605	-1,682±0,947
МЩКТ ШСК, г/см^2	0,952±0,207	0,988±0,162$	0,849±0,227	0,873±0,123
Т-показник у ділянці ШСК	-0,869±1,145	-0,676±0,802&	-0,659±0,840"	-1,875±0,885
МЩКТ ВС, г/см^2	1,064±0,138#	1,093±0,173&	1,014±0,250	0,719±0,076

Продовження табл. 7.14

Показник	Варіант ЮРА			
	Поліартикулярний (1)	**Олігоартикулярний (2)**	**Системний (3)**	**Ентезит-артрит (4)**
Т-показник у ділянці ВС	-0,713±1,254	-0,147±0,827&	-0,448±1,569	-1,933±1,106
Z-показник у ділянці ВС	-0,439±1,328#	-0,412±1,122&	-1,271±2,040	-2,233±0,513
МЩКТ УВКП, г/см^2	0,363±0,144	0,422±0,083	0,454±0,160	н/а
Т-показник у ділянці УВКП	-2,130±2,229	-0,640±0,990	-1,867±1,950	н/а
Z-показник у ділянці УВКП	-2,341±2,104*	-0,862±1,041	-1,660±1,419	н/а

ПРИМІТКИ: * – p<0,05 між 1 та 2; ** – p<0,05 між 1 та 3; # – p<0,05 між 1 та 4; $ – p<0,05 між 2 та 3 гр.; & – p<0,05 між 2 та 4; " – p<0,05 між 3 та 4

При ентезит-артриті виявлено гірші показники МЩКТ та Т- і Z-показників на рівні ПВХ та ВС, Т- показників на рівні ШСК порівняно з олігоартикулярним варіантом. Також виявлено зниження МЩКТ та Т- і Z-показників на рівні ПВХ та МЩКТ та Z- показників на рівні ВС у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом порівняно з поліартикулярним варіантом ЮРА (всі p<0,05).

При аналізі стану МЩКТ у пацієнтів залежно від наявності імунологічних маркерів ЮРА та HLA-B27 (табл. 7.15), виявлено зниження Т- і Z-показників на рівні УВКП в групі пацієнтів, позитивних за РФ чи/та А-ЦЦП, порівняно з групою негативною за всіма маркерами та з групою HLA-B27-позитивних пацієнтів.

Аналіз активності захворювання показав (табл. 7.16) зниження МЩКТ та Z–показника на рівні ШСК у пацієнтів з IV ст. активності за JADAS-10 порівняно з I ст. та зниження МЩКТ на рівні УВКП у пацієнтів з III ст.

активності за JADAS-10 порівняно з I ст. Виявлено зниження МЩКТ та T- і Z–показника на рівні ШСК та УВКП у пацієнтів з IV ст. активності порівняно з III ст. активності за JADAS-10.

Таблиця 7.15

Показники мінеральної щільності кісткової тканини, T- і Z- показники залежно від імунологічних маркерів ЮРА та HLA-B27

Показники	Імунологічна група			
	HLA-B27-позитивні I	**ANA-позитивні II**	**А-ЦЦП/РФ – позитивні III**	**Негативні всі маркери IV**
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,058±0,216	1,008±0,182	1,095±0,201	1,046±0,219
T-показник у ділянці ПВХ	-0,937±1,142	-0,355±1,132	-0,400±1,629	-0,671±1,389
Z- показник у ділянці ПВХ	-0,952±1,510	-1,119±1,304	-0,440±1,440	-0,628±1,676
МЩКТ ШСК, г/см^2	0,960±0,183	0,903±0,146	0,858±0,121	0,946±0,223
T-показник у ділянці ШСК	-1,140±1,022	-0,297±1,026	-1,233±0,829	-0,649±1,001
Z-показник у ділянці ШСК	-0,867±1,085	-0,721±1,035	-1,328±1,019	-0,515±1,467
МЩКТ ВС, г/см^2	1,080±0,195	1,052±0,094	1,061±0,150	1,052±0,218
T-показник у ділянці ВС	-0,740±1,344	-0,300±1,165	-0,597±1,107	-0,628±1,336
Z-показник у ділянці ВС	-0,715±1,256	-0,880±1,419	-0,744±1,364	-0,538±1,659
МЩКТ ПК, г/см^2	0,398±0,123	0,378±0,161	0,352±0,167	0,429±0,104
T-показник у ділянці УВКП	-1,057±1,477	-2,400±1,980	-3,180±1,105#	-0,900±1,989*
Z-показник у ділянці УВКП	-1,057±1,477	-3,000±1,744	-3,180±1,105#	-1,194±1,657*

ПРИМІТКИ: # – $p<0,05$ між I та III, * – $p<0,05$ між III та IV.

Таблиця 7.16

Показники мінеральної щільності кісткової тканини, Т-і Z- показники залежно від активності за JADAS-10 в дорослому віці

Показники	Активність за JADAS-10			
	I (<5 балів)	II (6-15 балів)	III (16-25 балів)	IV (>25 балів)
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,120±0,216	1,059±0,211	1,025±0,151	1,016±0,231
Т-показник у ділянці ПВХ	0,453±1,467	-0,650±1,355	-0,253±1,274	-0,833±1,258
Z- показник у ділянці ПВХ	-0,367±1,625	-0,667±1,452	-0,837±1,327	-1,051±1,739
МЩКТ ШСК, г/см^2	0,968±0,172**	0,978±0,170$	1,022±0,194	0,816±0,192*
Т-показник у ділянці ШСК	-1,048±1,107	-0,459±0,768$	0,210±0,882	-1,288±0,878*
Z-показник у ділянці ШСК	-0,519±1,071**	-0,450±1,126$	0,078±1,000	-1,432±1,295*
МЩКТ ВС, г/см^2	1,066±0,191	1,073±0,165	1,138±0,116	1,002±0,221
Т-показник у ділянці ВС	-1,148±1,189	-0,242±0,996	0,467±1,721	-0,921±1,189
Z-показник у ділянці ВС	-0,609±1,101	-0,577±1,389	-0,040±1,623	-1,008±1,677
МЩКТ УВКП, г/см^2	0,397±0,070#	0,426±0,119	0,536±0,148	0,336±0,096*
Т-показник у ділянці УВКП	-2,000±2,828	-1,675±1,493	0,450±1,762	-2,108±1,443*
Z-показник у ділянці УВКП	-1,533±1,508	-2,180±1,717	0,040±1,780	-2,108±1,443*

ПРИМІТКИ: * – p<0,05 між III та IV; # – p<0,05 між I та III, ** – p<0,05 між I та IV, $ – p<0,05 між II та IV

Отже, зі збільшенням активності захворювання знижується МЩКТ та Z-показник у хворих з ЮРА, особливо на рівні ШСК.

Пропонуємо Вашій увазі клінічний випадок розвитку ГК-індукованого ОП у молодого пацієнта з ЮРА [4].

Хворий Л., 16,5 років, учень 11 класу, житель м. Києва поступив до I ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва 12

лютого 2013 року у плановому порядку за направленням військового комісаріату з діагнозом: "Ювенільний ревматоїдний артрит".

При поступленні турбували загальна слабкість, періодичний біль у поперековому та грудному відділах хребта, скутість у хребті, швидка втомлюваність через біль у спині, погіршення зору за останні півроку, відставання у зрості. Скарг на болі в периферичних суглобах не висловлював.

Із анамнезу захворювання відомо, що пацієнт хворіє близько 10 років, коли почали турбувати біль та припухлість в проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових, ліктьових, плечових, колінних, гомілково-стопних суглобах. Батьки звернулись до лікаря-педіатра за місцем проживання, який встановив діагноз: "Поліартрит нез'ясованої етіології" та призначив преднізолон 35 мг/д, який згодом замінив на метилпреднізолон. На фоні прийому ГК стан покращився. Хворого для уточнення діагнозу направлено у ДУ "Інститут педіатрії акушерства та гінекології", де після проведення лабораторних та інструментальних обстежень, суглобовий синдром розцінили, як реактивний артрит на фоні ГРВІ та рекомендували зниження дози ГК протягом 10-12 діб з 28 мг до 12 мг метилпреднізолону на добу. Однак, на тлі швидкого зниження дози виникло загострення суглобового синдрому у вигляді посилення болю у суглобах кистей, колінних суглобах. Тоді ж призначено ібупрофен, після чого прояви суглобового синдрому регресували. Протягом наступних років періодично турбував біль у колінних та п'ястно-фалангових суглобах, почав відставати у зрості від однолітків. З осені 2009 року поступове загострення суглобового синдрому – посилення болю та припухання п'ястно-фалангових суглобів. На початку 2010 року звернувся в "Охматдит", де виставлено діагноз ЮРА, та знову призначено 28 мг/д метилпреднізолона без базисної терапії. З того часу знаходився під наглядом ревматолога "Охматдит". Приймав метилпреднізолон 28 мг/д, дозу поступово знизили до 16 мг/д. У цей час з'явилися болі в грудному відділі хребта, почав відмічати втомлюваність у спині. Восени 2011 року призначено метотрексат у початковій дозі 7,5 мг/тиж із поступовим збільшенням до 15 мг/тиж. В травні 2012 року у зв'язку із

загостренням суглобового синдрому, дозу метотрексату збільшено до 20 мг/тиж., яку приймав до моменту поступлення в стаціонар. На фоні прийому ГК у 2012 році діагностовано стероїдну катаракту.

Спадковий анамнез обтяжений по лінії батька – у прадіда були болі та припухання суглобів, а згодом – деформації кистей та стоп.

При об'єктивному обстеженні: маса тіла – 52 кг, зріст – 154 см, ІМТ – 21,9 кг/м^2, площа тіла – 1,52 м^2. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки не змінені, лімфатичні вузли не збільшені. З боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту змін не виявлено. При дослідженні дихальної системи: перкуторно над легенями ясний легеневий тон, дихання везикулярне, хрипів немає. При обстеженні кістково-м'язової системи визначали біль при пальпації паравертебральних точок та остистих відростків у грудному та поперековому відділах хребта. Клінічних ознак сакроіліїту не виявлено. При обстеженні периферичних суглобів кінцівок деформацій, набряку, болю чи обмеження рухів не було.

При проведенні загального та біохімічному аналізу крові, загального аналізу сечі, ЕКГ, ЕХО-КГ клінічно значущих змін не виявлено. Відповідно до лабораторних показників ступінь активності захворювання розцінено як мінімальний (С-РБ < 6 г/л, ШОЕ 5 мм/год).

З метою диференціальної діагностики трансформації ЮРА в серонегативний спондилоартрит або РА проведено аналіз крові на HLA-B27 та А-ЦЦП та МРТ крижово-здухвинних з'єднань. Отримано негативні результати лабораторних досліджень (HLA-B27 – негативний та А-ЦЦП < 0,5 ОД/мл); ознаки сакроіліїту при МРТ дослідженні відсутні. За даними рентгенографії кистей і стоп виявлено ОП суглобових кінців та кісток, окремі кистоподібні утворення кісток зап'ястків, усі зони зросту простежуються, ерозивні зміни відсутні

З метою верифікації болю в спині проведено МРТ поперково-крижового відділу хребта, на якій виявлено ознаки розповсюдженого остеохондрозу й множинні двояковвігнуті деформації тіл хребців.

Враховуючи тривалий прийом ГК, ознаки ОП за даними рентгенографії, зміни на МРТ у вигляді двояковвігнутих деформацій тіл хребців, хворому проведено двох-фотонну рентгенівську абсорціометрію. При обстеженні виявлено остеопороз: зниження МЩКТ на рівні ПВХ до 0,562 г/см^2 (Z-показник -3,9 SD), та на рівні ШСК до 0,609 г/см^2 (Z-показник –3,1 SD).

За результатами клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень встановлено заключний клінічний діагноз: "Ювенільний ревматоїдний артрит, РФ(–) поліартрит, (А-ЦЦП негативний), стадія клініко-лабораторної ремісії, рентген-стадія I, ФНС 0 ст. ГК-індукований системний остеопороз. Початкова стероїдна катаракта обох очей, JADAS-10 = 0, JADI-A = 0, JADI-E = 3".

Надалі лікування проводилося за двома напрямками: лікування ЮРА та системного остеопорозу. Терапія ЮРА спрямована на збереження досягнутої клініко-лабораторної ремісії, а також зниження дози ГК та, при можливості, їх відміну. В стаціонарі почато поступове зменшення дози метилпреднізолону з 8 мг/д по 1 мг 1 раз на два тижня з подальшою повною його відміною та зниження дози метотрексату з 20 мг/тиж до 15 мг/тиж паралельно з фолієвою кислотою (з 15 мг/тиж до 10 мг/тиж відповідно). Лікування системного ОП мало на меті збільшення МЩКТ та зменшення болю у хребті. Для цього рекомендовано дієта, збагачена кальцієм, вітаміном D та мікроелементами; дозована фізична активність, ЛФК, препарати кальцію 1000 мг та вітамін D 800 МО на добу.

Після виписки зі стаціонару хворому рекомендована консультація в "Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу". Пацієнту призначено додаткове обстеження: двох-енергетична рентгенівська абсорбціометрія з рентген-морфометричним аналізом, визначення рівня вітаміну D у сироватці крові (виявлено значний дефіцит віт. D – 5,76 нмоль/л) та маркерів резорбції/формування кісткової тканини (P1NP – пропептиди колагену 1 типу – 623,7 нг/мл, отеокальцин – 136,1 нг/мл, β-термінальний телепептид – 1,68 пг/мл, паратгормон – 51,17 пг/мл). Встановлено діагноз:

"Вторинний системний ГК-індукований ОП із деформацією тіл хребців Th 8,9,10, L1. Дефіцит вітаміну D. Спондилодисплазія". За результатами обстежень скориговано лікування – додано активні метаболіти вітаміну D – αкальцидол 0,50 мкг/д, а також після отримання письмової згоди від батьків – бісфосфонати, а саме памідронова кислота – 30 *мг* в/в кожні 3 місяці протягом року. В березні, липні та листопаді 2013 р. проведено відповідне лікування. За результатами контрольної денситометрії у листопаді 2013 р. МЩКТ на рівні ПВХ зросла до 0,845 г/см^2, тобто збільшилась на 11,9%, а на рівні ВС – до 0,807 г/ см^2, отже підвищилась на 2,0%, в той час як порівняно з показниками за лютий 2013 р. – на 50,3% та 32,1% відповідно. Рівень вітаміну D збільшився до 18,56 нмоль/л. У результаті проведеного лікування у пацієнта значно зменшився біль у хребті, пацієнт майже не потребував відпочинку протягом дня через дискомфорт у спині, його ріст збільшився на 4 см за 8 місяців.

Отже, наведений клінічний випадок показав, що проблема ОП в підлітковому віці має велике як медичне, так і соціальне значення. Наявність персистивного хронічного запалення, яке призвело до больового синдрому, а отже і до обмеження рухової активності з одного боку та системний прийом ГК у високих дозах з іншого – є основними причинами погіршення стану кісткової тканини у хворого. Необґрунтовано тривалий прийом ГК при досягненні стійкої клініко-лабораторної ремісії ЮРА призвів до небажаних наслідків.

Таким чином, для боротьби з остеопенічним синдромом та з відставанням у зрості усім хворим з ЮРА слід проводити ретельний моніторинг активності захворювання та, при неефективності або недоцільності базисної терапії її корекцію, та особливо контроль прийому ГК з метою максимально зменшення як дози, так і тривалості їх прийому. Крім того, обов'язковим є зміна способу життя з акцентом на фізичну активність, ЛФК та дієту, збагачену кальцієм, фосфором, магнієм, білком. Обов'язковим також є визначення рівню кальцію та віт. D у сироватці крові, їх медикаментозна корекція в адекватних дозах. Рутинним має стати проведення таким пацієнтам денситометрії для

своєчасного призначення засобів корекції змін стану кісткової тканини та попередження розвитку остеопорозу.

Таким чином, для боротьби з остеопенічним синдромом та з відставанням у зрості усім хворим з ЮРА слід проводити ретельний моніторинг активності захворювання та, при неефективності або недоцільності базисної терапії її корекцію, та особливо контроль прийому ГК з метою максимально зменшення як дози, так і тривалості їх прийому. Крім того, обов'язковим є зміна способу життя з акцентом на фізичну активність, ЛФК та дієту, збагачену кальцієм, фосфором, магнієм, білком. Обов'язковим також є визначення рівню кальцію та віт. D у сироватці крові, їх медикаментозна корекція в адекватних дозах. Рутинним має стати проведення таким пацієнтам денситометрії для своєчасного призначення засобів корекції змін стану кісткової тканини та попередження розвитку остеопорозу.

Встановлено, що у молодих чоловіків з ЮРА віком 19…25 років виявлено зниження МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта на 16,2 %, шийки стегнової кістки на 16,5 %, всього скелету на 17,5 % та за їх Т-показниками і Z-показниками, що свідчить про негативний вплив захворювання на стан кісткової тканини у цієї категорії хворих порівняно зі здоровими чоловіками відповідного віку.

Встановлено, що висока активність захворювання за JADAS-10 >25 веде до зниження МЩКТ переважно на рівні ШСК на 15,7%. При ентезит-асоційованому артриті слід активніше виявляти зміни МЩКТ за допомогою денситометрії, оскільки при цьому варіанті виявлені найбільш виражені зміни порівняно з іншими варіантами ЮРА.

Основні положення і результати 7 розділу відображені в наукових публікаціях [4, 28, 29, 31, 309, 310, 311].

РОЗДІЛ 8

ЗНАЧУЩІСТЬ ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЮРА В ДИТИНСТВІ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ ПОШКОДЖЕНЬ, ПОРУШЕНЬ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РОЗВИТКУ РЕМІСІЇ В ДОРОСЛОМУ ВІЦІ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНОГО ВАРІАНТУ

Вибір лікувальних заходів при ЮРА в дорослому віці залежить від клінічного варіанту ЮРА за ILAR-класифікацією та активності захворювання. Згідно наказу №832 МОЗ України в 2012 році було затверджено "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит", в якому представлено підходи до діагностики різних варіантів ЮРА за ILAR-класифікацією та вибору терапевтичних заходів, в тому числі ІБТ, залежно від клінічного варіанту. Однак в цей протокол не входять рекомендації щодо ведення пацієнтів після досягнення 18-річного віку. Тому часто в дорослій ревматологічній службі, лікарі-ревматологи продовжують ті схеми лікування, які були розроблені в дитячому віці, або ж користуються рекомендаціями щодо лікування тих нозологій, які найбільше клінічно нагадують відповідні варіанти ЮРА в дорослому віці, а саме ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозивний сподиліт та ін. Метою цього розділу було дослідження асоціації характеру патогенетичної терапії з розвитком віддалених суглобових та позасуглобових наслідків, а також ремісії у дорослих пацієнтів залежно від клінічних варіантів та активності ЮРА.

8.1. Зв'язок характеру патогенетичної терапії з розвитком віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з урахуванням клінічних варіантів та активності ЮРА

Аналіз оцінки впливу терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ЮРА проведено на 163 дорослих пацієнта з ЮРА, клінічна характеристика яких надана в табл. 3.1. В

дослідження не включено 5 пацієнтів з ЮРА, які не представили амбулаторних карток для аналізу проведеної терапії [11].

В табл. 8.1. представлено оцінка активності захворювання за JADAS-10, функціонального стану за HAQ та віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА (JADI-A та JADI-E). Так JADI-A < 1 виявлено у 103 (63,1%), а JADI-E < 1 – у 113 (69,3%) пацієнтів. Ремісію за JADAS-10 діагностовано у 36 (20,1%) пацієнтів з ЮРА.

Таблиця 8.1

Оцінка активності та віддалених наслідків молодих дорослих з ЮРА

Показники		**Пацієнти з ЮРА (n = 163)**
HAQ, бали		0,4±0,1
ВАШ	Пацієнт, мм	34,6±23,3
	Лікар, мм	27,9±24,3
JADAS-10, бали		11,39±7,83
JADI-A, бали		4,02 [0; 6,27]
JADI-E, бали		1,17 [0; 1,55]
JADI-A < 1		103 (63,1%)
JADI –E < 1		113 (69,3%)
Ремісія		36 (20,1%)

При аналізі отриманої терапії ГК, виявлено, що ГК приймали раніше 67% пацієнтів, тоді як на момент огляду в дорослому віці – лише 25% пацієнтів. Лише НПЗП отримувало 28 (17,2%) пацієнтів. Тоді як ХМПРП одержувало 82,2% (134) пацієнти, з них метотрексат – 58,9% пацієнтів, амінохінолінові препарати – 34,4% пацієнтів, сульфасалазин – 20,9%, лефлуномід 7,4% пацієнтів, азатіоприн – 1,8% пацієнтів. В аналіз отриманої терапії включали лише ті ХМПРП, які пацієнти отримували мінімум 3 місяці. Біологічну терапію отримували раніше або на момент огляду 23,9% пацієнтів, з них моноклональні антитіла до ФНП-α – 29 пацієнтів (Етанерцепт (ЕТА) – 28 пацієнтів, Адалімумаб (АДА) – 4 пацієнтів, Голімумаб (ГОЛ) – 1 пацієнт), Тоцилізумаб (ІЛ-6) – 2 пацієнтів, Ритуксимаб (CD20) – 2 пацієнтів (табл. 8.2).

Таблиця 8.2

Аналіз отриманої терапії пацієнтами з ЮРА

Показники	**Пацієнти з ЮРА (n = 163)**
ГК приймав раніше/ на момент обстеження	109 (67%) / 41(25%)
НПЗП	28 (17,2%)
ХМПРП	134 (82,2%)
Метотрексат	96 (58,9%)
Амінохінолінові препарати	56 (34,4%)
Сульфасалазин	34 (20,9%)
Лефлуномід	12 (7,4%)
Циклоспорин	5 (3,1%)
Азатіоприн	3 (1,8%)
ІБТ	39 (23,9%)
Анти-ФНП-α (ЕТА/АДА/ГОЛ)	29 (17,8%) (28/4/1)
Тоцилізумаб (ІЛ-6)	7 (4.3%)
Ритуксимаб (CD20)	3 (1,8%)
Необхідність в інтенсифікації терапії	79 (48,5%)

Одне з основних завдань лікування ЮРА є досягнення ефекту без розвитку побічних дій та суглобових і позасуглобових пошкоджень. Тому нами проведено аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з та без віддалених пошкоджень ЮРА (табл. 8.3-8.6). Серед пацієнтів з сформованими як суглобовими (табл. 8.3), так і позасуглобовими (табл. 8.4) пошкодженнями домінували жінки (65% та 68% відповідно). Пацієнти з сформованими пошкодженнями були старшими порівняно з пацієнтами без позасуглобових пошкоджень 21,9±5,9 років (всі $p < 0,05$). Середній вік пацієнтів з суглобовими пошкодженнями (табл. 8.3) становив 24,7±8,7 років, порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень 21,6±5,1років ($p < 0,05$), а середній вік пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями (табл. 8.4) становив 24,8±8,2 років($p < 0,05$). Пацієнти з суглобовими і позасуглобовими пошкодженнями також мали більшу тривалість захворювання: тривалість захворювання пацієнтів з суглобовими пошкодженнями становила 15,5±9,2 років, порівняно з пацієнтами без

суглобових пошкоджень 11,2±7,1 ($p < 0,05$), а середня тривалість ЮРА у пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями (табл. 8.4) становила 15,8±8,8 років, порівняно з пацієнтами без позасуглобових пошкоджень 11,5±7,6 років ($p < 0,05$). Однак, групи не відрізнялися за віком дебюту захворювання та відтермінуванням встановлення діагнозу, що свідчить про негативний вплив тривалого активного захворювання на віддалені наслідки. Віддалені суглобові пошкодження частіше спостерігалися при РФ-негативному поліартриті (47,1% пацієнтів проти 15,5%, $p < 0,05$), тоді як при персистивному олігоартриті частіше не виникали суглобові пошкодження (31,1% пацієнтів проти 16,7% пацієнтів, $p < 0,05$.

Таблиця 8.3

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з віддаленими суглобовими пошкодженнями ЮРА (JADI-A) та без них

Показники		**без JADI-A, n=103**	**З JADI-A≥1, n=60**	**p**
Жінки		47 (45,6%)	39 (65%)	< 0,05
Вік, роки		21,6±5,1	24,7±8,7	< 0,05
Тривалість ЮРА, роки		11,2±7,1	15,5±9,2	< 0,01
Вік дебюту ЮРА, роки		9,1±5,0	9,1±4,8	> 0,05
Відтермінування діагнозу, місяці		4 [2; 12]	6 [1,4; 22,5]	> 0,05
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	Персистивний олігоартрит	32 (31,1%)	10 (16,7%)	< 0,05
	Поширений олігоартрит	16 (15,5%)	4 (6,7%)	> 0,05
	Поліартрит РФ(+)	5 (4,9%)	5 (8,3%)	> 0,05
	Поліартрит РФ(–)	16 (15,5%)	25 (41,7%)	< 0,01
	Ентезит-асоційований артрит + псоріатичний артрит	19 (18,4%)	8 (13,3%)	> 0,05
	Псоріатичний артрит	1 (1%)	0 (0%)	—
	Системний ЮРА	14 (13,6%)	8 (13,3%)	> 0,05
Ремісія		34 (33,0%)	3 (5%)	< 0,01
JADAS-10 на момент огляду, бали		6 [2; 12]	10 [6; 16]	< 0,01
HAQ, бали		0,13 [0; 0,5]	0,38 [0,13;0,94]	< 0,01

Позасуглобові пошкодження також частіше розвивалися при РФ(–) поліартриті (у 36% пацієнтів проти 20,4%, $p < 0,05$). Інші варіанти ЮРА не відрізнялися між собою, ні за суглобовими, ні за позасуглобовими пошкодженнями. Важливо відмітити, що у пацієнтів без суглобових та позасуглобових пошкоджень частіше діагностували ремісію (33,0% проти 5%, $p < 0,05$ та 30,1% проти 6%, $p < 0,05$ відповідно). Пацієнти з суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями мали вищу активність за JADAS-10 ($p < 0,05$) та гіршу функціональну здатність за HAQ ($p < 0,05$).

Таблиця 8.4

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями ЮРА (JADI-E) та без них

Показники		**без JADI-E, n=113**	**З JADI-E≥1, n=50**	**p**
Жінки		52 (46%)	34 (68%)	< 0,05
Середній вік, роки		21,9±5,9	24,8±8,2	< 0,05
Тривалість ЮРА, роки		11,5±7,6	15,8±8,8	< 0,01
Вік дебюту ЮРА, роки		9,3±4,0	8,9±4,9	> 0,05
Відтермінування діагнозу, місяці		4 [1; 12]	6 [2; 33]	> 0,05
Вид ЮРА	Персистивний олігоартрит	33 (29,2%)	9 (18%)	> 0,05
	Поширений олігоартрит	17 (15%)	3 (6%)	> 0,05
	Поліартрит РФ(+)	6 (5,3%)	4 (8%)	> 0,05
	Поліартрит РФ(–)	23 (20,4%)	18 (36%)	< 0,05
	Ентезит- артрит + псоріатичний артрит	21 (18,6%)	6 (12%)	> 0,05
	Псоріатичний артрит	1 (0,9%)	0 (0%)	-
	Системний ЮРА	12 (10,6%)	10 (20%)	> 0,05
Ремісія		34 (30,1%)	3 (6%)	< 0,01
JADAS-10, бали		6 [3; 11]	13 [7; 16]	< 0,01
HAQ, бали		0,13 [0; 0,5]	0,38 [0; 1]	< 0,05

Таблиця 8.5

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими суглобовими пошкодженнями ЮРА (JADI-A) та без них

Дані про лікування		**без JADI-A (n=21)**	**З JADI-A≥1 (n=30)**	**p**
Прийом ГК	В анамнезі	11 (52,4%)	24 (80%)	< 0,05
	На момент огляду	2 (9,5%)	16 (53,3%)	< 0,05
	Постійна доза ГК, мг	0 [0; 4]	6 [2; 8]	< 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	1 [0; 18]	24 [7; 100]	< 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	9 [1; 18]	7 [8; 18]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	4 [0; 6]	4 [2; 10]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	20 [0; 3695]	3885 [470; 18225]	< 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії		10 (47,6%)	23 (76,7%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	4 (19%)	13 (43,3%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	4 (19%)	8 (26,7%)	
	Комбінація ХМПРП	2 (9,5%)	2 (6,7%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	4 (19%)	4 (13,3%)	> 0,05
	В анамнезі	3 (14,3%)	1 (3,3%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	5 (23,8%)	7 (23,3%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	3 (14,3%)	1 (3,3%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	1 (3,3%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	10 [0; 15]	7 [0; 15]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	1 [0; 2]	2 [1,5; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	4 (19%)	5 (16,7%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	7 (33,3%)	8 (26,7%)	
	2 ХМПРП	2 (9,5%)	3 (10%)	
	3 ХМПРП	0 (0%)	3 (10%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	3 (14,3%)	4 (13,3%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	1 (4,8%)	4 (13,3%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	2 (9,5%)	3 (10%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,7; 9]	6 [3; 11]	> 0,05

У пацієнтів без віддалених суглобових пошкоджень у дорослому віці діагностували низьку активність захворювання за JADAS-10 < 5 у 53 (76,8%), тоді як з віддаленими суглобовими пошкодженнями низька активність діагностували у 16 (23,2%) пацієнтів (p < 0,05).

Обстежені пацієнти з віддаленими суглобовими пошкодженнями (табл. 8.5) частіше продовжували приймати ГК, 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). Однак, відмінностей щодо прийому ІБТ на момент огляду чи в анамнезі та різних комбінацій ХМПРП не встановлено.

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

Пацієнти з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями в дорослому віці (табл. 8.6) частіше приймали ГК на момент огляду, ніж пацієнти без сформованих позасуглобових пошкоджень (p < 0,05). В них була більша тривалість прийому ГК (p < 0,05) та вища кумулятивна доза ГК (p < 0,05). Однак, обидві групи не відрізнялися за прийомом ІБТ. Хоча виявлена відмінність в тривалості терапії ХМПРП (p < 0,05).

При проведені порівняльного аналізу терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями залежно від клінічного варіанту ЮРА встановлено ряд відмінностей (див. Додаток Д табл. 1-6). Так, при поліартикулярному варіанті ЮРА пацієнтам з позасуглобовими пошкодженнями на 33,8% частіше приймали ГК на момент огляду (p< 0,05), у них була більша тривалість прийому ГК (p< 0,05) та вони отримали більшу кумулятивну дозу ГК (p<0,05) при відсутності відмінностей за прийомом ХМПРП та ІБТ. Суглобові пошкодження при цьому варіанті асоціювалися з наявністю ГК як в анамнезі, так і на момент огляду пацієнта, з тривалістю прийому ГК та їх кумулятивною дозою (всі p<0,05). Відмінностей в лікуванні у

пацієнтів з та без суглобових та позасуглобових пошкодженнями при олігоартикулярному варіанті не виявлено (всі $p>0,05$), а при ентезит-асоційованому артриті встановлено лише збільшення кумулятивної дози ГК та збільшення потреби в інтенсифікації терапії в пацієнтів з позасуглобовими пошкодженнями.

При аналізі асоціації проведеного лікування на суглобові та позасуглобові віддалені наслідки (табл. 8.7) встановлений негативний зв'язок 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 їх розвитком мають тривалість прийому ГК (JADI-A $p < 0,001$, $r = 0,366$; JADI-E $p < 0,001$, $r = 0,397$), їх 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 більше трьох ХМПРП або більше двох ІБТ (JADI-A $p < 0,05$, $r = 0,173$; JADI-E $p < 0,05$, $r = 0,167$). Однак, проведений аналіз не враховував агресивність захворювання в дебюті, від чого могла залежати вибрана лікувальна тактика, а виявлені залежності віддалених суглобових наслідків могли бути пов'язаними з важчим/агресивнішим перебігом ЮРА.

Таблиця 8.6

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями ЮРА (JADI-E) та без них

Дані про лікування		**без JADI-E (n=29)**	**JADI-E≥1 (n=22)**	**p**
Прийом ГК	В анамнезі	16 (55,2%)	19 (86,4%)	> 0,05
	На момент огляду	6 (20,7%)	12 (54,5%)	< 0,05
	Постійна доза ГК, мг	4 [0; 8]	4 [1,5; 8]	> 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	2 [0; 24]	24 [5; 99]	< 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	10 [7; 20]	8 [4; 20]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	6 [2; 15]	4 [2; 6,5]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	300 [0; 5017]	2880 [437; 15020]	< 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії, n (%)		16 (55,2%)	17 (77,3%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	6 (20,7%)	11 (50%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	7 (24,1%)	5 (22,7%)	
	Комбінація ХМПРП	3 (10,3%)	1 (4,5%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	4 (13,8%)	4 (18,2%)	> 0,05
	В анамнезі	4 (13,8%)	3 (13,6%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	6 (20,7%)	6 (27,3%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	2 (6,9%)	1 (4,5%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	1 (4,5%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	7 [0; 15]	9 [6; 15]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	1 [0; 1]	2 [1; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	7 (24,1%)	2 (9,1%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	9 (31%)	6 (27,3%)	
	2 ХМПРП	4 (13,8%)	1 (4,5%)	
	3 ХМПРП	1 (3,4%)	3 (13,6%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	4 (13,8%)	4 (18,2%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	2 (6,9%)	3 (13,6%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	2 (6,9%)	3 (13,6%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,2; 10]	6 [3; 12]	< 0,05

Таблиця 8.7

Кореляційні зв`язки між проведеним лікуванням і розвитком суглобових та позасуглобових пошкоджень

Показники		JADI-A		JADI-E	
		Коефіцієнт кореляції	**p**	**Коефіцієнт кореляції**	**p**
Прийом ГК		-0,248	< 0,01	-0,424	< 0,001
Доза ГК, мг		0,029	>0,05	0,272	>0,05
Тривалість прийому ГК, місяці		0,366	< 0,001	0,397	< 0,001
Максимальна доза ГК, мг		-0,119	>0,05	0,01	>0,05
Середня доза ГК, мг		0,033	>0,05	-0,001	>0,05
Кумулятивна доза ГК, мг		0,304	< 0,01	0,398	< 0,001
Необхідність в інтенсифікації терапії		-0,291	< 0,01	-0,349	< 0,001
Якщо так, то чим	ІБТ	0,434	< 0,001	0,469	< 0,001
	Інші ХМПРП	0,190	>0,05	0,255	< 0,05
	Комбінація ХМПРП	0,165	>0,05	0,085	>0,05
	Тривалість прийому ХМПРП, роки	0,350	< 0,001	0,228	< 0,05
ІБТ	На момент огляду	0,170	>0,05	0,158	>0,05
	Була раніше	0,055	>0,05	0,014	>0,05
Прийом ХМПРП	НПЗП	-0,117	>0,05	-0,087	>0,05
	1 ХМПРП±НПЗП	-0,053	>0,05	-0,100	>0,05
	2 ХМПРП	-0,122	>0,05	-0,042	>0,05
	3 ХМПРП	0,180	< 0,05	0,159	>0,05
	1 ХМПРП±ІБТ	0,062	>0,05	0,073	>0,05
	2 ХМПРП±ІБТ	0,061	>0,05	-0,022	>0,05
	> 3 ХМПРП / > 2ІБТ	0,173	< 0,05	0,167	< 0,05

Розвиток віддалених суглобових пошкоджень у дорослому віці асоціюється з 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) та більшою тривалістю ХМПРП (>6 років) ($p < 0,01$).

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% та 6,7% відповідно рідше мали суглобові та позасуглобові пошкодження. Тоді як прийом більше як 3-х ХМПРП асоціювався з більшою частотою суглобових (на 8,5%) та позасуглобових (на 10,8%) пошкоджень.

В нашому дослідженні вперше використано індекси віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень (JADI-A, JADI-E) у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці з оцінкою зв'язку на них активності захворювання та проведеного лікування.

З метою зменшення розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці слід частіше призначати ХМПРП та ІБТ, а також уникати тривалого прийому та у високих дозах ГК.

Встановлено, що наявність ЮРА в дитячому віці асоціюється з розвитком в дорослому віці суглобових пошкоджень частіше у пацієнтів з РФ(+) та РФ(–) поліартритом, ніж з ентезит-асоційованим артритом чи з поширеним олігоартритом. ЮРА асоціюється з розвитком позасуглобових пошкоджень при РФ-позитивному та РФ-негативному поліартриті в більшій мірі, ніж при персистивному, поширеному олігоартриті та ентезит-асоційованому артриті.

8.2. Ремісія та активне захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці: значущість проведеної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних варіантів

ЮРА в дитячому віці має як моноциклічний, так і поліциклічний перебіг та може характеризуватися довготривалими ремісіями. Однак, перебіг ЮРА в дорослому віці, та особливості розвитку і діагностики ремісії в дорослому віці у пацієнтів з ЮРА є недостатньо вивченими. Найбільш сприятливим за прогнозом варіантом ЮРА, при якому найчастіше розвивається ремісія в дитинстві є олігоартикулярний варіант [166]. З цим варіантом дорослі ревматологи не завжди є обізнаними, оскільки для нього не має аналогів перебігу ревматологічного захворювання в дорослому віці. В 2006 р. A. Ravelli, та A. Martini запропонували [330] розрізняти поняття неактивної хвороби та клінічної ремісії. Однак, питання ремісії при ЮРА теж є суперечливими та не достатньо вивченими, так само, як і не достатньо вивчені є фактори, з якими асоціюється розвиток ремісії.

З цією метою ми досліджували частоту розвитку ремісії у 168 молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці та чинників, які сприяють її розвитку [9]. Клінічна характеристика пацієнтів надана в табл. 3.1

Усіх пацієнтів розділено на 2 групи: I група – 138 пацієнтів (82,1%), які на момент огляду ревматологом дорослої служби охорони здоров'я мали активне захворювання та II група – складалася з 30 пацієнтів (17,9%), які досягли ремісії. Оцінку активного захворювання чи розвитку ремісії проводили залежно від варіанту ЮРА за DAS-28 та/чи JADAS-10 згідно результатів досліджень представлених в розділі 3.2 [16].

В табл. 8.8 представлена характеристика молодих дорослих пацієнтів з ЮРА. Так пацієнти, що досягли ремісію, не відрізнялися за віком на момент проведення дослідження, хоча за статтю виявлено переважання жінок (58,1%) в

групі активного захворювання, порівняно з групою пацієнтів, що досягли ремісію (31,0%). Пацієнти обидвох груп не відрізнялися за ростом, однак, мали більшу масу тіла ($p < 0,01$) та відповідно ІМТ ($p < 0,01$), хоча він не перевищував норми. Пацієнти І групи мали більшу тривалість захворювання ($p < 0,01$), хоча не відрізнялися від ІІ групи за віком дебюту захворювання та за ILAR варіантами ЮРА.

Таблиця 8.8

Характеристика молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням

Клінічні прояви		**З активним захворюванням (n = 136)**	**В ремісії (n = 29)**	**p**
Вік на момент огляду, роки		23,3±7,5	20,7±3,2	>0,05
Вік дебюту ЮРА, роки		9,0±4,9	10,2±4,9	>0,05
Стать (ж/ч)		79 (58,1%) / 57 (41,9%)	9 (31,0%) / 20 (69,0%)	< 0,01
Зріст, м		1,7±0,1	1,7±0,1	>0,05
Маса, кг		61,5±13,8	68,9±12,0	< 0,01
ІМТ, кг/м^2		21,1±3,7	22,9±2,7	< 0,01
Тривалість захворювання, роки		13,5 [7; 18,2]	7,5 [4,2; 12,7]	< 0,01
Варіант ЮРА за ILAR класифікацією	Поліартит РФ(+)	12 (8,8%)	0 (0%)	>0,05
	Олігоартрит персистивний	31 (22,8%)	11 (39,3%)	
	Олігоартрит поширений	17 (12,5%)	4 (14,3%)	
	Поліартрит РФ(–)	35 (25,7%)	4 (14,3%)	
	Системний артрит	19 (14%)	3 (10,7%)	
	Ентезит-асоційований артрит	21 (15,4%)	6 (21,4%)	
	Псоріатичний артрит	1 (0,7%)	0 (0%)	

Таблиця 8.9

Клінічні прояви у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії та з активним захворюванням

Клінічні прояви		З активним захворюванням (n = 136)	В ремісії (n = 29)	p
Ранкова скутість, хв		10 (5; 30) [0; 240]	5 (0; 7,5) [0; 30]	< 0,01
Системні прояви		24 (17,6%)	2 (6,9%)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		68 (50%)	1 (3,4%)	< 0,01
Артрит кистей		49 (36%)	1 (3,4%)	< 0,01
Симетричний артрит		47 (34,6%)	1 (3,4%)	< 0,01
Лімфаденопатія		11 (8,1%)	1 (3,4%)	>0,05
Увеїт		19 (14%)	3 (10,3%)	>0,05
Ентероколіт		2 (1,5%)	0 (0%)	>0,05
Наявність артриту	Олігоартрит	75 (55,1%)	10 (34,5%)	< 0,01
	Моноартрит	3 (2,2%)	4 (13,8%)	
	Поліартрит	43 (31,6%)	0 (0%)	
	Відсутній артрит	15 (11%)	15 (51,7%)	
Ентезит		31 (22,8%)	0 (0%)	< 0,01
Дактиліти		6 (4,4%)	0 (0%)	>0,05
Сакроіліит		32 (23,5%)	4 (13,8%)	>0,05
Біль у хребті		74 (54,4%)	5 (17,2%)	< 0,01
Потреба в протезуванні		41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
Болючі суглоби (кількість)		2 (1; 5) [0; 22]	0 (0; 0) [0; 3]	< 0,01
Деформовані суглоби, анкілози/протези (кількість)		0 (0; 1) [0; 11]	0 (0; 0) [0; 4]	< 0,05
Припухлі суглоби (кількість)		1 (0; 2) [0; 16]	0 (0; 0) [0; 1]	< 0,01
Рентгенологічна стадія		1 (1; 3) [0; 4]	1 (0; 1) [0; 2]	< 0,01
Функціональна недостатність суглобів	0	10 (7,4%)	14 (48,3%)	< 0,01
	1	51 (37,5%)	15 (51,7%)	
	2	65 (47,8%)	0 (0%)	
	3	10 (7,4%)	0 (0%)	

При аналізі клінічних проявів (табл. 8.9) встановлено, що у пацієнтів II групи рідше спостерігалось ураження більше 3 суглобів ($p < 0,01$), артрит кистей ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,01$), ентезити ($p < 0,01$), біль у хребті ($p < 0,01$). В них рідше була потреба в протезуванні суглобів ($p < 0,01$), менше деформованих та болючих суглобів ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). У пацієнтів II групи частіше діагностували відсутність рентгенологічних змін чи I рентгенологічну стадію за критеріями Штейнброкера ($p < 0,001$).

Таблиця 8.10

Показники активності та деякі лабораторні показники молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії та з активним захворюванням

Показник		**З активним захворюванням (n = 136)**	**В ремісії (n = 29)**	**P**
DAS28, бали		3,4±1,4	1,6±0,7	< 0,01
JADAS, бали		8 (5; 15) [1; 34]	1 (0; 3,5) [0; 13]	< 0,01
ВАШ, мм	Пацієнт	40 (30; 60) [0; 90]	10 (2,5; 20) [0; 40]	< 0,01
	Лікар	40 (20; 50) [0; 90]	0 (0; 10) [0; 30]	< 0,01
С-РБ, мг/л		6 (4; 24) [0; 284]	4 (4; 4) [0; 4]	< 0,01
ШОЕ, мм/год		14 (6; 30) [2; 70]	5 (3; 7) [1; 17]	< 0,01
РФ, МО/мл		0 (0; 0) [0; 64]	0 (0; 0) [0; 1]	>0,05
А-ЦЦП, Од/мл		2 (2; 2) [1; 7,1]	2 (2; 2) [1; 2]	>0,05
АНА		16 (11,7%)	3 (10,3%)	>0,05
HLA-B27		41 (30,1%)	6 (20,7%)	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		2,6±1,1	2,2±0,8	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л		4,6±1,1	4,1±1,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,6	4,7±0,7	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		18 (14,2; 23,1) [6,1; 48,5]	22,8 (20; 23) [20; 28,3]	>0,05
Альбумін, г/л		39,1 (36; 46) [2,5; 49,3]	46 (39,3; 58) [39,3; 50,3]	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		2,4 (2,3; 2,4) [1,3; 2,5]	2,3 (1,4; 2,7) [1,2; 2,9]	>0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л		2,5 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	—	—

Логічно, що пацієнти обох груп відрізнялися за DAS-28, JADAS, загальною оцінкою здоров'я за ВАШ пацієнтом та лікарем, С-РБ та ШОЕ (всі $p < 0,01$), які відповідають за активність процесу (Табл 8.10). Однак, за рівнем

РФ та А-ЦЦП, АНА та за наявністю HLA-B27 відмінностей між групами не виявлено (всі p>0,05). Також відмінностей за рівнем загального ХС та ХС ЛПНЩ, глюкози, як факторів ризику розвитку атеросклерозу не виявлено (всі p>0,05).

Таблиця 8.11

Показники стану МЩКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням

Показники	З активним захворюванням (n = 52)	В ремісії (n = 13)	p
МЩКТ ПВХ, г/см2	1,04 (0,9; 1,21) [0,36; 1,39]	1,13 (1; 1,28) [0,98; 1,7]	>0,05
Т-показник в ділянці ПВХ	-1,02 (-1,5; 0,72) [-3; 1,8]	—	—
Z-показник в ділянці ПВХ	-0,9 (-1,9; 0,32) [-6,3; 2,3]	-0,09 (-0,65; 0,84) [-0,8; 3,5]	< 0,05
МЩКТ ШСК, г/см^2	0,91 (0,8; 1,03) [0,24; 1,32]	0,99 (0,95; 1,31) [0,86; 1,35]	< 0,05
Т-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,6; -0,3) [-3,1; 1,14]	—	—
Z-показник в ділянці ШСК	-0,8 (-1,38; -0,1) [-5,3; 1,97]	0,35 (0,15; 0,63) [0,1; 0,7]	< 0,05
МЩКТ ВС г/см^2	0,81 (0,66; 0,89) [0,43; 1,06]	0,9 (0,77; 1,04) [0,75; 1,06]	>0,05
Т-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,83; 0,18) [-2,4; 1,83]	—	—
Z-показник в ділянці ВС	-0,35 (-1,5; 0,19) [-2,9; 2,38]	-0,2 (-0,2; -0,2) [-0,2; -0,2]	>0,05
МЩКТ УВКП, г/см^2	1,02 (0,88; 1,11) [0,66; 1,29]	1,14 (0,97; 1,28) [0,93; 1,29]	< 0,05
Т-показник в ділянці УВКП	-0,45 (-1,58; 0,32) [-2,3; 2,26]	-0,4 (-0,4; -0,4) [-0,4; -0,4]	>0,05
Z-показник в ділянці УВКП	-0,5 (-1,25; 0,39) [-4,8; 2,76]	-0,3 (-0,6;) [-0,6; 0,3]	>0,05

В табл. 8.11 представлено результати обстеження стану МЩКТ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісії та з активним захворюванням.

Встановлено гірші показники стану кісткової тканини за Z-показником в ділянці ПВХ, за МЩКТ та Z-показником в ділянці ШСК і за МЩКТ в УВКП (усі $p < 0,05$) у пацієнтів з активним захворюванням.

Таблиця 8.12

Показники якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням

Показники	Активне захворювання (n = 104)	Ремісія (n = 28)	p
Оцінка якості життя за SF-36 фізичне благополуччя (PCS)	43,1±9,6	53±7,3	< 0,01
Оцінка якості життя за SF-36 психологічне благополуччя (MCS)	44,7±11,2	49,3±9,7	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	67,2±25,4	87,6±14,7	< 0,01
Рольове функціонування (RF)	56,4±33	77,4±27,9	< 0,01
Інтенсивність болю (BP)	50,5±24,4	79,9±22,4	< 0,01
Загальний стан здоров'я (GH)	48,1±21,6	68,7±19,1	< 0,01
Життєва активність (VT)	52,4±21,1	65,8±16,7	< 0,01
Соціальне функціонування (SF)	68,8±23,7	85,3±17,1	< 0,01
Рольове функціонування (RE)	64±33,7	77,5±30,2	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	64,1±20,2	74,2±17,1	< 0,05
TAS-20, бали	67,1±11,2	64±8,5	>0,05
PHQ-9, бали	8,6 (6,8; 9,9)	4,9 (3,6; 6,8)	< 0,05

Аналіз показників якості життя, алекситимії та депресії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням (табл. 8.12) показав значний вплив на них активного захворювання. Так, при досягненні ремісії покращується фізичне благополуччя пацієнтів (PCS $p < 0,001$), хоча загальне психічне благополуччя (MCS) не змінюється. У пацієнтів з ремісією покращуються за результатами опитувальника якості життя SF-36 такі показники як фізичне, рольове та соціальне функціонування (PF $p < 0,001$, RF $p < 0,001$, SF $p < 0,001$), біль у тілі (BP $p < 0,001$), загальне здоров'я (GH $p < 0,001$), психічне здоров'я (MH $p < 0,001$). Також виявлено

зменшення до нормальних показників рівня депресії за результатами анкетування PHQ-9 ($p < 0,05$), хоча в обох групах виявлено підвищені рівні алекситимії (TAS > 60) і за цим показником вони не відрізнялися.

При аналізі проведеної медикаментозної терапії у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням (табл. 8.13), встановлено, що вони не відрізнялися за частотою призначення ІБТ, хоча ці результати потрібно трактувати з обережністю, оскільки в групі пацієнтів, що досягли ремісію лише 5 (17,1%) пацієнтів отримували раніше чи на момент огляду ІБТ. Однак, виявлено, що пацієнти з ЮРА, що досягли ремісії, частіше не отримували ГК в анамнезі ($p < 0,001$), так і на момент огляду ($p < 0,001$), що пояснюється меншою активністю в дебюті захворювання ($p < 0,05$). Обидві групи не відрізнялися ні за тривалістю прийому базисної терапії ХМПРП, ні за дозами метотрексату та сульфосалазину. Всі пацієнти з активним захворюванням були розділені залежно від варіанту ЮРА, в який вони трансформувалися в дорослому віці: поліартикулярний (РФ(+)/(–)) – 54 пацієнти, системний варіант – 11 пацієнтів, олігоартикулярний варіант – 22 пацієнтів та ентезит-асоційований артрит, що є аналогом спондилоартриту у дорослому віці – 45 пацієнтів. Результати представлені в табл. 8.14 – 8.20.

Встановлено, що за клінічними та лабораторними проявами в дитячому віці, пацієнти, що досягли ремісії в дорослому віці, мали меншу тривалість ранкової скутості ($p < 0,01$), рідше мали артрит більше 3 суглобів ($p < 0,01$), симетричний артрит ($p < 0,05$), нижче ШОЕ на фоні лікування ($p < 0,05$), рідше приймали ГК ($p < 0,05$), за відсутності відмінностей рівнів СРБ і JADAS, ніж пацієнти з активним РФ(+)/(–) поліартритом (табл 8.14 та 8.15).

Таблиця 8.13

Проведена медикаментозна терапія у молодих дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням

Показники		Активне захворювання (n = 136)	З ремісією (n = 29)	p
ІБТ	прийом на даний момент	21 (15,4%)	3 (10,3%)	>0,05
	прийом в анамнезі	10 (7,3%)	2 (6,9%)	
	не приймав раніше	105 (77,2%)	24 (82,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	94 (69,1%)	16 (55,2%)	< 0,01
	прийом на даний момент	41 (30,1%)	1 (3,4%)	< 0,01
	середня доза, мг	4 (2,5; 8) [0; 28]	5 (3; 8) [0; 10]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	4 (1; 9,7) [0; 30]	3 (2; 6) [0; 12]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	10 (0; 15) [0; 25]	0 (0; 15) [0; 25]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 (0,6; 2) [0; 3]	2 (2; 2,5) [0; 3]	>0,05

Пацієнти, що досягли ремісії, порівняно з пацієнтами з активним поліартритом, рідше приймали ГК на момент огляду (3,4% проти 29,6%; p<0,05) та мали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 10 [7,5; 15]; p<0,05).

Встановлено, що пацієнти з активним системним варіантом ЮРА мали частіше в дитинстві такі клінічні прояви як висипка (на 65,8%; p < 0,05), лихоманка (на 37%; p < 0,05), гепатомегалія (на 54,4%; p < 0,05) та в них була вища активність за JADAS в дитинстві (на 38,7%; p < 0,05) та ВАШ (на 29,5%; p < 0,05) (Табл 8.16 та 8.17). Вони частіше приймали ГК в анамнезі (81,8% проти 41,4%; p < 0,05) і на момент огляду (81,8% проти 3,4%; p < 0,05) та ІІБТ (54,5% проти 6,9%; p < 0,05) ніж пацієнти які досягли ремісії в дорослому віці.

Таблиця 8.14

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним поліартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		**Ремісія (n = 29)**	**Поліартрит активний (n = 54)**	**p**
Клінічні прояви	Ранкова скутість, хв	25 [0; 40] (0; 180)	40 [30; 90] (0; 300)	< 0,05
	Артрит > 3 суглобів	16 (55,2%)	45 (83,3%)	< 0,01
	Артрит суглобів кистей	10 (34,5%)	38 (70,4%)	< 0,01
	Симетричний артрит	7 (24,1%)	29 (53,7%)	< 0,05
	Рентгенологічні зміни	2 (6,9%)	7 (13%)	>0,05
	Наявність ентезитів	3 (10,3%)	3 (5,6%)	>0,05
	Наявність дактилітів	6 (20,7%)	6 (11,1%)	>0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	1 (1,9%)	
	Нема	26 (89,7%)	48 (88,9%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	7 (13%)	>0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	16 (29,6%)	< 0,01
	Моноартрит	2 (6,9%)	0 (0%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	35 (64,8%)	
Позасуглобові прояви	Наявність лімфаденопатії, спленомегалії	12 (23,5%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність висипу	2 (6,9%)	1 (1,9%)	>0,05
	Наявність гарячки	13 (44,8%)	24 (44,4%)	>0,05
	Наявність увеїту	3 (10,3%)	4 (7,4%)	>0,05
	Наявність болю у шийному відділі	1 (3,4%)	11 (20,4%)	< 0,05
	Наявність гепатомегалії	0 (0%)	9 (16,7%)	< 0,05

Таблиця 8.15

Відмінність лабораторних показників в дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним поліартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		**Ремісія (n = 29)**	**Поліартрит (n = 54)**	**p**
HLA-B27 у дитинстві		5 (17,2%)	7 (12,9%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	6 (11,1%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, МО/мл	0 (0%)	3 (5,6%)	>0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	2 (3,7%)	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, ОД/мл	0 (0%)	1 (1,9%)	>0,05
АНА в дитинстві позитивні		1 (3,4%)	1 (1,9%)	>0,05
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	30 (14,5; 49,8) [2; 100]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мм/год	7 (4; 20) [1; 43]	16 (9,8; 24,3) [4; 80]	< 0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	24 (6; 63,5) [2; 128]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	12 (6; 24) [4; 42]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	62,2±22,1	>0,05
	В дитинстві лікар, мм	53,6±21,3	52,6±18,3	>0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали		14,1±7,1	15,9±7,1	>0,05
Чи приймав ГК раніше		16 (55,2%)	38 (70,4%)	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		—	2,4±1,2	—
Загальний ХС, ммоль/л		4,5±1,4	4,4±1,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,8	4,7±0,6	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		46,8 (22,8; 52,3) [22,8; 70,7]	17 (12,5; 21,5) [6,8; 121]	>0,05
Альбумін, г/л		44,8±7,8	25,2±16,9	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	2,3 (2,3; 2,4) [2,3; 2,4]	—

Продовження табл. 8.15

Показники		Ремісія (n = 29)	Поліартрит (n = 54)	p
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	11 (20,4%)	>0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	8 (14,8%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	35 (64,8%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	32 (59,3%)	>0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	16 (29,6%)	< 0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	6 [4; 11,2]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	5 [2; 11]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	10 [7,5; 15]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	2 [0,5; 2]	>0,05

При аналізі відмінностей клінічних показників в дитинстві у пацієнтів з активним олігоартритом виявлено, що в групі ремісії частіше спостерігалися артрити більше трьох суглобів ($p<0,05$) та дактиліти ($p<0,05$), порівняно з пацієнтами з активним олігоартритом, хоча відмінностей за лабораторною активністю не встановлено (всі $p>0,05$) (Табл 8.18 та 8.19). Відмінностей щодо призначення ІБТ у двох групах не виявлено. Прийом ГК на момент огляду був виявлений частіше в групі активного олігоартриту (45,5 % проти 3,4%; $p<0,05$). Відмінностей в дозі прийому ХМПРП не виявлено, тоді як пацієнти, що досягли ремісії довше приймали на ХМПРП, ніж пацієнти з активним олігоартритом (5 [2; 8] проти 5 [2; 8]; $p<0,05$).

Таблиця 8.16.

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним системним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		**Ремісія (n = 29)**	**Системний варіант (n = 11)**	**p**
Клінічний прояв	Ранкова скутість, хв	25 [0; 40] (0; 180)	30 [15; 60] (0; 180)	>0,05
	Артрит > 3 суглобів	16 (55,2%)	6 (54,5%)	>0,05
	Артрит суглобів кистей	10 (34,5%)	4 (36,4%)	>0,05
	Симетричний артрит	7 (24,1%)	5 (45,5%)	>0,05
	Рентгенологічні зміни	2 (6,9%)	1 (9,1%)	>0,05
	Ентезит	3 (10,3%)	0 (0%)	>0,05
	Дактиліти в дитинстві	6 (20,7%)	1 (9,1%)	>0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	3 (27,3%)	
	Немає	26 (89,7%)	8 (72,7%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	3 (27,3%)	>0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	7 (63,6%)	>0,05
	Моноартрит	2 (6,9%)	0 (0%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	4 (36,4%)	
Позасуглобові прояви	Лімфаденопатія, спленомегалія	12 (23,5%)	6 (54,5%)	< 0,05
	Висип	2 (6,9%)	8 (72,7%)	< 0,01
	Гарячка	13 (44,8%)	9 (81,8%)	< 0,05
	Увеїт	3 (10,3%)	0 (0%)	>0,05
	Біль у шийному відділі	1 (3,4%)	2 (18,2%)	>0,05
	Гепатомегалія в дитинстві	0 (0%)	6 (54,5%)	< 0,01

Таблиця 8.17

Відмінність лабораторних показників в дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним системним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Системний ЮРА (n = 11)	p
HLA-B27		5 (17,2%)	1 (9,1%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	1 (9,1%)	>0,05
	На тлі лікування, МО/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
	На тлі лікування, ОД/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
АНА в дебюті		1 (3,4%)	3 (27,3%)	—
Імунологічна група	HLA-B27	8 (27,6%)	0 (0%)	< 0,05
	АНА	3 (10,3%)	5 (45,5%)	
	А-ЦЦП/РФ	1 (3,4%)	2 (18,2%)	
	Негативні маркери	17 (58,6%)	4 (36,4%)	
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	35 (21; 53) [3; 60]	>0,05
	На тлі лікування, мм/год	7 (4; 20 1; 43]	13 (8,5; 58,5) [5; 60]	>0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	24 (24; 24) [6; 49]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	12 (6; 36) [6; 48]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	88±8,4	>0,05
	Лікар, мм	53,6±21,3	76±11,4	< 0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали		14,1±7,1	23,0±6,0	< 0,05
Прийом ГК в анамнезі		16 (55,2%)	10 (90,9%)	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		—	2,9±0,3	-
Загальний ХС, ммоль/л		4,5±1,4	4,7±1,0	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,8	4,8±0,6	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		46,8 (22,8; 52,3) [22,8; 70,7]	15,1 (12; 19,6) [10,7; 24,5]	>0,05

Продовження табл. 8.17

Показники		Ремісія (n = 29)	Системний ЮРА (n = 11)	p
Альбумін, г/л		44,8±7,8	39,4±3,9	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	2,4 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	—
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	6 (54,5%)	< 0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	0 (0%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	5 (45,5%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	9 (81,8%)	< 0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	9 (81,8%)	< 0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	4 [0; 12]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	5 [4; 9]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	15 [11,2; 20]	>0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	1 [1; 1]	>0,05

Таблиця 8.18

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним олігоартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Олігоартрит /увеїт (n = 22)	p
Ранкова скутість, хв		25 [0; 40] (0; 180)	40 [12,5; 60] (0; 180)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		16 (55,2%)	4 (18,2%)	< 0,05
Артрит суглобів кистей		10 (34,5%)	4 (18,2%)	>0,05
Симетричний артрит		7 (24,1%)	7 (31,8%)	>0,05
Рентгенологічні зміни		2 (6,9%)	1 (4,5%)	>0,05
Ентезит		3 (10,3%)	2 (9,1%)	>0,05
Дактиліти		6 (20,7%)	0 (0%)	< 0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	1 (4,5%)	
	Нема	26 (89,7%)	20 (90,9%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	0 (0%)	>0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	14 (63,6%)	>0,05
	Моноартрит	2 (6,9%)	4 (18,2%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	3 (13,6%)	
Позасуглобові прояви	Лімфаденопатія, спленомегалія	12 (23,5%)	4 (18,2%)	>0,05
	Висип	2 (6,9%)	2 (9,1%)	>0,05
	Гарячка	13 (44,8%)	9 (40,9%)	>0,05
	Увеїт	3 (10,3%)	6 (27,3%)	>0,05
	Біль у шийному відділі	1 (3,4%)	3 (13,6%)	>0,05
	Гепатомегалія в дитинстві	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,05

Таблиця 8.19.

Відмінність лабораторних показників в дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним олігоартикулярним варіантом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Олігоартрит недиференці-йований/увеїт (n = 22)	p
HLA-B27		5 (17,2%)	1 (4,5%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,05
	На тлі лікування, МО/мл	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,05
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,05
	На тлі лікування, ОД/мл	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,05
АНА в дебюті		1 (3,4%)	1 (4,5%)	>0,05
Імунологічна група	HLA-B27	8 (27,6%)	6 (20,7%)	>0,05
	АНА	3 (10,3%)	4 (18,2%)	
	А-ЦЦП/РФ	1 (3,4%)	2 (9%)	
	Негативні маркери	17 (58,6%)	10 (52,1%)	
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	18 (6,5; 24,5) [3; 60]	>0,05
	На тлі лікування, мм/год	7 (4; 20) [1; 43]	12 (5,5; 15,5) [2; 45]	>0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	12 (5; 30) [0; 64]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	6 (4; 24) [2; 32]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	68,7±22,6	>0,05
	Лікар, мм	53,6±21,3	55,3±13,6	>0,05
JADAS в дитинстві, бали		14,1±7,1	12,1±6,2	>0,05
Прийом ГК в анамнезі		16 (55,2%)	14 (63,6)	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		—	3,3±1,7	—
Загальний ХС, ммоль/л		4,5±1,4	4,7±1,6	>0,05
Глюкоза, ммоль/л		4,8±0,8	4,9±0,5	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		46,8 (22,8; 52,3) [22,8; 70,7]	20,4 (17,6; 32,9) [11,2; 47,1]	>0,05

Продовження табл. 8.19

Показники		Ремісія (n = 29)	Олігоартрит недиференці-йований/увеїт (n = 22)	p
Альбумін, г/л		44,8±7,8	44,1±4,4	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	2,4 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	—
Кальцій іонізований, ммоль/л		—	1,3 (1,1; 2,1) [1,1; 2,4]	—
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	1 (4,5%)	>0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	4 (18,2%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	17 (77,3%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	11 (50%)	>0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	10 (45,5%)	< 0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	4 [2; 5]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	2,5 [0,5; 8]	< 0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	15 [8,7; 17]	>0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	1,5 [0,5; 2]	>0,05

За клінічними та лабораторними проявами в дитячому віці, пацієнти, що досягли ремісії в дорослому віці, мали рідше прояви ентезитів ($p < 0,01$), сакроіліїту ($p < 0,05$), болю в хребті ($p < 0,05$), рідше були позитивні за HLA-B27 ($p < 0,05$), ніж пацієнти з активним ентезит-асоційованим артритом (табл 8.20 та 8.21). Пацієнти з активним ентезит-асоційованим артритом не відрізнялися за прийомом ІБТ, середньою дозою ГК, частотою прийому ГК на момент огляду, тривалістю прийому ХМПРП та дозою сульфасалазину (всі $p>0,05$). Однак виявлено, що пацієнтам з активним захворюванням частіше в анамнезі призначали ГК (80,0% проти 41,4%; $p<0,05$) та вони приймали вищу дозу метотрексату (15 [8,7; 15] проти 20 [19; 20]; $p<0,05$) (табл. 8.21).

Таблиця 8.20

Відмінність у клінічних проявах в дитинстві у пацієнтів з активним ентезит-асоційованим артритом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		Ремісія (n = 29)	Ентезит-асоційований артрит (n = 45)	p
Ранкова скутість, хв		25 [0; 40] (0; 180)	30 [10; 60] (0; 180)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		16 (55,2%)	24 (53,3%)	>0,05
Артрит суглобів кистей		10 (34,5%)	14 (31,1%)	>0,05
Симетричний артрит		7 (24,1%)	20 (44,4%)	< 0,05
Рентгенологічні зміни		2 (6,9%)	7 (15,6%)	>0,05
Ентезит		3 (10,3%)	19 (42,2%)	< 0,05
Дактиліти в дитинстві		6 (20,7%)	14 (31,1%)	>0,05
Наявність сакроіліїту в дитинстві	Клінічно	0 (0%)	11 (24,4%)	< 0,05
	За результатами МРТ	3 (10,3%)	6 (13,3%)	
	Нема	26 (89,7%)	27 (60%)	
Біль у хребті в дитинстві		3 (10,3%)	17 (37,8%)	< 0,05
Тип артриту	Олігоартрит	20 (69%)	36 (80%)	>0,05
	Моноартрит	2 (6,9%)	0 (0%)	
	Поліартрит	7 (24,1%)	8 (17,8%)	
Позасуглобові прояви	Лімфаденопатія, спленомегалія	12 (23,5%)	3 (6,7%)	>0,05
	Висип	2 (6,9%)	2 (4,4%)	>0,05
	Гарячка	13 (44,8%)	15 (33,3%)	>0,05
	Увеїт	3 (10,3%)	7 (15,6%)	>0,05
	Біль у шийному відділі	1 (3,4%)	13 (28,9%)	< 0,05
	Гепатомегалія в дитинстві	0 (0%)	3 (6,7%)	>0,05

Таблиця 8.21

Відмінність лабораторних показників в дитинстві та отриманого лікування у пацієнтів з активним ентезит-асоційованим артритом ЮРА та з ремісією в дорослому віці

Показники		**Ремісія (n = 29)**	**Ентезит-асоційований артрит (n = 45)**	**p**
HLA-B27		5 (17,2%)	18 (45%)	>0,05
РФ	В дебюті, МО/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
	На тлі лікування, МО/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
А-ЦЦП	В дебюті, Од/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
	На тлі лікування, ОД/мл	0 (0%)	0 (0%)	—
АНА в дебюті		1 (3,4%)	0 (0%)	>0,05
Імунологічна група	HLA-B27	8 (27,6%)	30 (66,7%)	< 0,05
	АНА	3 (10,3%)	0 (0%)	
	А-ЦЦП/РФ	1 (3,4%)	3 (6,7%)	
	Негативні маркери	17 (58,6%)	12 (26,6%)	
ШОЕ	В дебюті, мм/год	13 (9; 42,5) [3; 55]	20 (12; 39) [4; 77]	>0,05
	На тлі лікування, мм/год	7 (4; 20) [1; 43]	6,5 (4; 18) [3; 41]	>0,05
С-РБ	В дебюті, мг/л	12 (5; 64) [4; 72]	12 (6; 24) [1; 96]	>0,05
	На тлі лікування в дитинстві, мг/л	6 (6; 12) [6; 24]	8,5 (6; 12,8) [6; 96]	>0,05
ВАШ	Пацієнт, мм	71,4±18,8	63,2±20,8	>0,05
	Лікар, мм	53,6±21,3	52,8±18,6	>0,05
JADAS-10 в дитинстві, бали		14,1±7,1	14,9±9,5	-
Прийом ГК в анамнезі		16 (55,2%)	30 (66,7%)	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		4,5±1,4	4,5±0,8	-
Загальний ХС, ммоль/л		4,8±0,8	4,8±0,5	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл		44,8±7,8	44,3±5,0	>0,05
Альбумін, г/л		—	156,8±78,1	>0,05
Кальцій загальний, ммоль/л		—	—	—

Продовження табл. 8.21

Показники		Ремісія (n = 29)	Ентезит-асоційований артрит (n = 45)	p
Отримане лікування:				
ІБТ	прийом на даний момент	2 (6,9%)	12 (26,7%)	>0,05
	прийом в анамнезі	4 (13,8%)	2 (4,4%)	
	не приймав раніше	23 (79,3%)	31 (68,9%)	
ГК	прийом в анамнезі	12 (41,4%)	36 (80%)	< 0,05
	прийом на даний момент	1 (3,4%)	11 (24,4%)	>0,05
	середня доза, мг	5 [4; 8]	5 [0; 9]	>0,05
ХМПРП	тривалість терапії, роки	5 [2; 8]	3 [1,5; 4]	>0,05
	Метотрексат, мг/тиж	15 [8,7; 15]	20 [19; 20]	< 0,05
	Сульфасалазин, г/д	2 [2; 2]	2,2 [2; 3]	>0,05

При дослідженні факторів, що впливають на розвиток ремісії в дорослому віці було встановлено (табл. 8.22), що в чоловіків імовірність настання ремісії є вищою, ніж у жінок як за уніваріантним аналізом (ВШ=0,328; 95% ДІ 0,243-0,443; p=0,001), так і за мультиваріантним аналізом (ВШ=0,453; 95% ДІ 00,253-0,556; p=0,001).

Таблиця 8.22

Уніваріантний та мультиваріантний аналіз розвитку ремісії в дорослому віці залежно від клінічних та лабораторних змін в дитинстві та проведеного лікування у пацієнтів з ЮРА

Показники		Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Стать (ж/ч)		0,328	0,243…0,443	0,001	0,453	0,253…0,556	0,001
Тривалість захворювання, роки		0,849	0,810…0,890	0,001	—	—	н/д
Варіант ЮРА	Полі-артикулярний	0,064	0,020…0,205	0,001	—	—	н/д
	Оліго-артикулярний	0,212	0,110…0,405	0,001	—	—	н/д
	Системний ЮРА	0,150	0,045…0,505	0,002	—	—	н/д
	Ентезит-артрит	0,095	0,022…0,406	0,001	—	—	н/д
Артрит > 3 суглобів		0,284	0,202…0,400	0,001	0,459	0,347…0,770	0,026
Артрит кистей		0,306	0,223…0,419	0,001	0,082	0,009-0,739	0,001
Симетричний артрит		0,336	0,251…0,450	0,001	—	—	н/д
Наявність артриту	Олігоартрит	0,150	0,082…0,275	0,010	—	—	н/д
	Поліартрит	0,098	0,039…0,246	0,001	—	—	н/д
JADAS-10, бали		0,888	0,853…0,925	0,001	0,758	0,589…0,896	0,001
ШОЕ, мм/год		0,943	0,924…0,963	0,001	—	—	н/д
Прийом ГК	В анамнезі	0,091	0,046…0,180	0,001	—	—	н/д
	На момент огляду	0,024	0,003…0,177	0,001	—	—	н/д
	Постійна доза ГК, мг	0,603	0,449…0,810	0,001	—	—	н/д
	Тривалість прийому ГК, місяці	0,894	0,844…0,946	0,001	—	—	н/д
	Максимальна доза ГК, мг	0,908	0,871…0,947	0,001	—	—	н/д
	Середня доза ГК, мг	0,700	0,580…0,846	0,001	—	—	н/д

Продовження табл. 8.22

Показники		Уніваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Необхідність в інтенсифікації терапії		0,013	0,002…0,092	0,001	0,780	0,687…0,965	0,017
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	0,025	0,003-0,182	0,001	—	—	н/д
Прийом ІБТ	На момент огляду	0,043	0,006…0,322	0,002	—	—	н/д
	В анамнезі	0,200	0,044…0,913	0,038	0,767	0,054…0,811	0,046
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	0,111	0,034…0,366	0,001	—	—	н/д
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	0,143	0,018…0,161	0,049	—	—	н/д
Прийом ХМПРП	Метотрексат, мг	0,843	0,797…0,891	0,001	—	—	н/д
	Сульфасалазин, г	0,326	0,166…0,642	0,001	—	—	н/д
	Лише НПЗП	0,238	0,090…0,631	0,004	—	—	н/д
	1 ХМПРП+ НПЗП	0,167	0,075…0,371	0,002	—	—	н/д
	2 ХМПРП	0,129	0,046…0,366	0,001	—	—	н/д
	1 ХМПРП+ ІБТ	0,059	0,008…0,442	0,006	—	—	н/д
	2 ХМПРП+ ІБТ	0,100	0,013…0,781	0,028	—	—	н/д
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	0,111	0,014…0,877	0,037	—	—	н/д
	Тривалість ХМПРП, роки	1,686	1,604…1,780	0,001	1,741	1,636…1,863	0,001

При проведенні уніваріантного аналізу різних варіантів ЮРА встановлено, що найбільший шанс настання ремісії є при поліартикулярному варіанті (ВШ=0,064; 95% ДІ0,020…0,205; p=0,001) та при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА (ВШ=0,095; 95% ДІ 0,022…0,406; p=0,001), також шанс настання ремісії є при відсутності симетричного артриту (ВШ=0,336; 95%

ДІ 0,251…0,450; p=0,001), артриту більше трьох суглобів та артриту кистей (ВШ=0,284; 95% ДІ 0,202…0,400; p=0,001), високому JADAS-10 в дебюті (ВШ=0,888; 95% ДІ0,853-0,925; p=0,001). При аналізі лікувальної тактики, при уніваріантному аналізі встановлено, зв'язок ремісії і з прийомом ГК як на момент огляду, так і в анамнезі, і з постійною дозою ГК, і з тривалістю прийому ГК. Шанс настання ремісії виявлений у тих пацієнтів, що приймали ІБТ в анамнезі (ВШ=0,200; 95% ДІ 0,044-0,913; p<0,05), чи, хто приймав ІБТ на момент огляду ревматологом (ВШ=0,043; 95% ДІ 0,006-0,322; p=0,002). Також при уніваріантному аналізі встановлено розвиток ремісії при всіх варіантах ХМПРП. Однак при мультиваріантному аналізі достовірний вплив на розвиток ремісії з клінічних проявів мали лише відсутність артриту > 3 суглобів (ВШ=0,459; 95% ДІ 0,347-0,770; p<0,05), артриту кистей в дитинстві (ВШ=0,082; 95% ДІ 0,009-0,739; p=0,001) та величина активності за JADAS-10 (ВШ=0,758; 95% ДІ 0,589-0,896; p=0,001). З лікувальних засобів – прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; p<0,05) та тривалість прийому ХМПРП (ВШ=0,741; 95% ДІ 0,636-0,863; p=0,001). При проведенні ROC-аналізу встановлено, що шанс розвитку ремісії збільшується при величині активності за JADAS-10 менше 6 (AUC=0,797, p=0,001). З лікувальних засобів - прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; p<0,05) та тривалість прийому ХМПРП (ВШ=1,741; 95% ДІ 1,636-1,863; p=0,001) більше 1,5 роки (AUC=0,695, p=0,042). Такі результати можна пояснити тим, що при вираженій клінічній картині з залученням симетричних суглобів та суглобів кистей за умови високої активності за JADAS-10 пацієнтам призначали швидше агресивнішу терапію та довше призначали ХМПРП, що могло призводити до розвитку ремісії в дорослому віці.

Ми дослідили відмінності клінічних проявів і лабораторних показників в дитячому віці та жорсткості судинної стінки, як раннього маркеру атеросклерозу, в дорослих пацієнтів з ЮРА, що досягли ремісію та з активним захворюванням залежно від клінічного варіанту ЮРА.

При порівнянні стану артеріальної гемодинаміки за даними аналізу ШППХ в молодих дорослих з активним ювенільним ревматоїдним артритом та в ремісії відмінностей не було виявлено, так само як і не виявлено відмінностей ні за брахіальним, ні за центральним систолічним та діастолічним артеріальним тиском і за Фремінгемським серцево-судинним ризиком та EULAR серцево-судинним ризиком [182] (табл. 8.23).

Таблиця 8.23

Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з ЮРА та в ремісії

Показники	Ремісія (n = 29)	Пацієнти з ЮРА (n = 57)	p
Індекс ампліфікації, %	165,6±14,8	158,8±17,5	>0,05
ШППХ К-Ф, м/с	5±3,9	5,3±2	>0,05
ШППХ Р, м/с	6,8±1,7	6,8±1,1	>0,05
ЧСС, за 1 хв	82,1±15,2	79,5±12,5	>0,05
БСАТ, мм рт. ст.	102,5 [100; 122,5]	110 [100; 120]	>0,05
БДАТ, мм рт. ст.	70 [66,3; 78,8]	70 [66,3; 80]	>0,05
БПАТ, мм рт. ст.	32,5 [30; 43,8]	40 [35; 50]	>0,05
ЦСАТ, мм рт. ст.	91,5 [90; 104,8]	96,5 [90,3; 108,3]	>0,05
ЦДАТ, мм рт. ст.	71 [66,5; 79,3]	72 [70; 81]	>0,05
ЦПАТ, мм рт. ст.	19,5 [19; 26,5]	25,5 [22; 31,8]	>0,05
Фремінгемський серцево-судинний ризик, ум. од.	0,1 [0,1; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]	>0,05
EULAR серцево-судинний ризик, ум. од.	0,2 [0,2; 0,9]	0,6 [0,3; 1,1]	>0,05

В табл. 8.24 представлено результати дослідження стану артеріальної гемодинаміки за даними аналізу ШППХ в молодих дорослих з різними варіантами активного ювенільного ревматоїдного артриту та в ремісії, однак, відмінностей не було виявлено (всі p>0,05).

Таблиця 8.24

Стан артеріальної гемодинаміки за даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з різними варіантами активного ЮРА та в ремісії

Показники	Ремісія (n = 29)	Поліартрит (n = 54)	Системний варіант (n = 11)	Олігоартрит (n = 22)	Ентезит-асоційований артрит (n = 45)
AIx75, %	8,5 [-3; 17,8]	10 [1; 32,5]	14 [2; 14]	12 [8; 20]	5 [-5; 14]
АР, мм рт. ст.	2 [-0,5; 4,5]	3 [-1; 8,5]	5 [3,3; 7,5]	3 [2; 5,5]	3 [-2; 4]
Індекс ампліфікації, %	165,6±14,8	160,5±22	155±15	154,5±16,1	161,4±14,1
ШППХ К-Ф, м/с	5±3,9	6±1,3	5,6±1,4	3,9±3,2	5,6±1,0
ШППХ Р, м/с	6,8±1,7	7,1±1,2	4,4±1,4	6,5±2,9	6,8±1,7
ЧСС, за 1 хв	82,1±15,2	83,7±13,7	84±12	74,6±9,6	78,3±12,8
БСАТ, мм рт. ст.	102,5 [100; 122,5]	110 [100; 120]	102,5 [100; 112,5]	105 [100; 131,3]	120 [105; 125]
БДАТ, мм рт. ст.	70 [66,3; 78,8]	70 [62,5; 80]	70 [66,3; 70]	70 [65; 80]	70 [70; 80]
БПАТ, мм рт. ст.	32,5 [30; 43,8]	40 [37,5; 47]	35 [31,3; 42,5]	40 [30; 51,3]	45 [35; 52,5]
ЦСАТ, мм рт. ст.	91,5 [90; 104,8]	101 [87; 105,5]	91 [89,5; 101,5]	94 [90,8; 115]	99 [92; 111]
ЦДАТ, мм рт. ст.	71 [66,5; 79,3]	72 [68,5; 81]	71,5 [66,5; 72,8]	71,5 [66,8; 81,3]	72 [70,5; 80,5]
ЦПАТ, мм рт. ст.	19,5 [19; 26,5]	24 [22; 30]	22 [19,3; 30]	27,5 [21,5; 36]	27 [22; 34,5]
Фремінгемський серцево-судинний ризик, ум. од.	0,1 [0,1; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,8]	0,3 [0,1; 0,7]	0,5 [0,2; 0,8]
EULAR серцево-судинний ризик, ум. од.	0,2 [0,2; 0,9]	0,6 [0,3; 0,9]	0,8 [0,3; 1,2]	0,5 [0,2; 1,1]	0,8 [0,3; 1,2]

ПРИМІТКА:* – різниця значима у порівнянні з групою ремісії

В табл. 8.25 представлено зміни якості життя та психоемоційного стану молодих дорослих з різними варіантами активного ювенільного ревматоїдного артриту та в ремісії. Так, встановлено, що фізичне благополуччя найгіршим є при поліартикулярному (41,2±9,1) та системному варіанті (42,3±7,9), порівняно з пацієнтами в ремісії (51,6±7,8), а психічне благополуччя найгірше є у пацієнтів з активним ентезит-асоційованим артритом (44,5±12,2), порівняно з пацієнтами в ремісії (51,2±8,5).

Таблиця 8.25

Якість життя та психоемоційний стан молодих дорослих з різними варіантами активного ювенільного ревматоїдного артриту та в ремісії

Показники	**Ремісія (n = 29)**	**Поліартрит (n = 54)**	**Системний варіант (n = 11)**	**Олігоартрит (n = 22)**	**Ентезит-асоційований артрит (n = 45)**
Фізичне благополуччя (PCS)	51,6±7,8	41,2±9,1*	42,3±7,9*	47,6±9	44±10,6
Психологічне благополуччя (MCS)	51,2±8,5	46,0±9,6	50±7,1	45,9±11,4	44,5±12,2*
Фізичне функціонування (PF)	86,6±16,4	64,4±28*	61,7±26,6*	76,2±16,6	68,5±27,1
Рольове функціонування (RF)	74,6±31,4	52,4±36,5*	55,2±24,5	68,5±31	56,6±34,1
Інтенсивність болю (BP)	75,3±24,5	50,2±18,4*	49,5±27,2*	59,4±26,6	52,5±26,7*
Загальний стан здоров'я (GH)	71,5±17	43,2±17,2*	58,2±9,8*	54,9±24,9*	53,7±24,0*
Життєва активність (VT)	66,8±14,8	50,5±14,3*	53,1±14,1*	60,1±17,4	54,9±25,0
Соціальне функціонування (SF)	86,7±16,1	69,4±19,6	81,3±15,3	74,4±25,8	68,3±24,0*

Продовження табл. 8.25

Показники	Ремісія (n = 29)	Поліартрит (n = 54)	Системний варіант (n = 11)	Олігоартрит (n = 22)	Ентезит-асоційований артрит (n = 45)
Рольове функціонування (RE)	79,7±31,8	67,5±33,4	79,2±32,4	66,7±33,3*	62,2±36,8*
Психічне здоров'я (MH)	77,6±15,9	63,5±17,7*	73,3±11,7	66,7±21,1	66,5±20,5*
HAQ, бали	0 [0; 0,2]	0,3 [0; 0,6]	0,4 [0,1; 1]*	0,3 [0; 0,5]	0,4[0,1;0,9]*
Шкала депресії, бали	5,5 [2; 9]	5 [3,5; 9]	5 [2,3; 9,3]	7 [2; 11]	7 [5; 14]
Шкала тривоги Бека, бали	7 [1,8; 9,8]	9 [4; 16,5]	7 [4; 17]	10 [4,5; 12,5]	8 [4; 18,3]
HAM-A	4 [0; 11]	8 [4; 12]	8 [8; 8]	6,5[1,3; 11,5]	10 [3; 17]*
Самооцінка депресії, бали	4 [2; 5]	3 [1; 4]	4,5 [2,3; 7,5]	3 [0,5; 7,5]	4 [2,5; 9]
Самооцінка тривоги, бали	5 [1,5; 10,3]	3 [1; 5,3]	5 [1,5; 7]	4 [1,5; 7,5]	5 [2,5; 9,5]
Соціальні фактори впливу на здоров'я, бали	2 [1,3; 5,3]	3 [2; 7]	2 [1; 3]	3 [1,5; 5]	3 [1; 8]
PHQ-9, бали	3 [1; 6]	6,5 [2; 9]*	6,5 [2; 7]*	2,5 [0; 6,5]	6,5[3; 13,3]*
Шкала Гамільтона, бали	20 [5; 20]	13 [5; 16]	8 [2; 9]	8 [2; 17]	7 [3,8; 23,3]

ПРИМІТКА:* – різниця значима у порівнянні з групою ремісії

За фізичним функціонуванням пацієнти з системним (61,7±26,6; p<0,05) та поліартикулярним варіантом (64,4±28; p<0,05) відрізнялися від пацієнтів з ремісією (86,6±16,4). Рольове функціонування найбільше страждає при поліартикулярному варіанті (64,4±28), порівняно з пацієнтами в ремісії (86,6±16,4). Усі варіанти відрізняються за рівнем болю в тілі, та за загальним здоров'ям (всі p<0,05). Соціальне функціонування (68,3±24) найбільше страждає у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом порівняно з ремісією (p<0,05), а психічне здоров'я найбільше страждає у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом (66,5±20,5) та поліартритом (63,5±17,7) порівняно з ремісією (86,7±16,1; всі p <0,05). Тоді як функціональний стан за HAQ найгіршим є при системному варіанті (0,4 [0,1; 1]) та ентезит-асоційованому

артриті (0,4[0,1; 0,9]). За шкалою депресії PHQ-9 найбільші зміни виявлені при поліартикулярному, системному та ентезит-асоційованому варіантах ЮРА. Тоді як пацієнти з олігоартикулярним варіантом ЮРА не відрізнялися за рівнем депресії від пацієнтів в ремісії.

Отже, за результатами нашого дослідження можна зробити висновки, що у обстеженої когорти молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому з різних регіонів України ремісія була виявлена у 17,6% (найчастіше при олігоартриті персистивному – 39,3%), що свідчить про те, що в дорослому віці не досягається цілі лікування T2T. У пацієнтів з активним захворюванням на 63,6 % частіше розвивається деформація суглобів та на 26,7% – потреба в їх протезуванні, у них на 18,7% гірше фізичне благополуччя за опитувальником якості життя, ніж у пацієнтів, що досягли ремісії, хоча психічне благополуччя страждає як в пацієнтів з активним захворюванням, так і в ремісії, що може бути обумовленим високим рівнем алекситимії в обох групах. У 18 (13,4%) була виявлена субклінічна депресія, а у 35 (26,5%) пацієнтів депресія різної ступені за опитувальником PHQ-9, за її відсутності у пацієнтів в ремісії. Активне захворювання частіше асоціюється з зниженням мінеральної щільності кісткової тканини в дорослих на рівні ШСК та УВКП (на 8,1% та 10,5% відповідно), що може бути пов'язаним з частішим прийомом ГК (на 13,9%) за відсутності відмінностей щодо тривалості терапії ХМПРП. При мультиваріантному аналізі на розвиток ремісії в дорослому віці достовірно впливають з клінічних проявів наявність артриту більше 3 суглобів (ВШ=0,459; 95% ДІ 0,347-0,770; $p<0,05$), артриту кистей в дитинстві (ВШ=0,082; 95% ДІ 0,009-0,739; $p=0,001$) та величина активності за JADAS-10 в дебюті (ВШ=0,758; 95% ДІ 0,589-0,896; $p=0,001$) більше 6 балів. З лікувальних засобів – прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; $p<0,05$) та тривалість прийому ХМПРП (ВШ=0,741; 95% ДІ 0,636-0,863; $p=0,001$) більше 1,5 роки (AUC=0,695, $p=0,042$).

Основні положення і результати розділу 8 відображені в наукових публікаціях [9, 16, 11].

РОЗДІЛ 9

ЕФЕКТИВНІСТЬ ОДНОРІЧНОГО ВЕДЕННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ЮРА ТА ОБГРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ЕТАПІ ПЕРЕХОДУ ДО ДОРОСЛОЇ ЛАНКИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Затверджений наказом №832 МОЗ України “Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА” для стандартизування лікування пацієнтів включає в себе алгоритм встановлення діагнозу залежно від ILAR-варіанту ЮРА, алгоритм визначення активності ЮРА та рекомендовані протоколи лікування ЮРА залежно від кількості уражених суглобів. В схеми лікування входять НПЗП, ГК (локальні та системні), ХМПРП та інгібітори ФНП-альфа чи тоцилізумаб. Однак цей протокол включає лише рекомендації щодо лікування пацієнтів з ЮРА в дитячому віці та в ньому нема рекомендацій щодо ведення хворих етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці. Тому доцільним є дослідження ефективності ведення дорослих пацієнтів з ЮРА згідно уніфікованого клінічного протоколу з урахуванням змін клінічного та психологічного стану, якості життя, МЩКТ через 1 рік спостереження.

9.1. Клінічний, психологічний стан, ЯЖ та МЩКТ дорослих пацієнтів з ЮРА протягом однорічного ведення

За пацієнтами проводили динамічне спостереження та при необхідності – корекцію терапію згідно затверджених клінічних протоколів та через 1 рік після спостереження повторно оцінювали стан пацієнта [12]. Спостереження за пацієнтами з клінічним контролем проводилося 2 рази в місяць протягом першого місяця з наступним клініко-лабораторним контролем 1 раз в місяць протягом 3 місяці, далі проводили щомісячне телефонне опитування з контролем клініко-лабораторного стану через 6 місяців. На повторний огляд через 1 рік прийшло 56 (33,3%) пацієнтів, що пов'язано з декількома факторами.

По-перше, частина пацієнтів переїхала в інше місце проживання у зв'язку з вступом до навчальних закладів чи працевлаштуванням (34 пацієнти – 20,2%). По-друге, 17 (10,1%) пацієнтів перейшли під спостереження в ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска" НАМН України", м. Київ, у зв'язку з можливістю отримувати безкоштовну ІБТ. Також 39% не з'явилися на прийом з інших причин.

Серед обстежених було 60,7% жінок, середній вік обстежених був 24,0±7,6 роки, тривалість захворювання 15,1±7,2 роки, середній час відтермінування діагнозу – 6 місяців.

Аналізуючи отриману терапію встановлено, що пацієнти з ЮРА отримували протягом всієї історії захворювання послідовно або паралельно такі ХМПРП як: метотрексат – 32 (57,1%) пацієнтів; амінохінолінові препарати – 18 (32,1%) пацієнта, сульфосалазин – 15 (26,8%) пацієнта, лефлуномід – 4 (7,1%) пацієнтів, ендоксан – 3 (5,4%) пацієнтів, азатіоприн – 1 (1,8%) пацієнта. ІБТ отримувало 14 (25,0 %) пацієнтів – найчастіше призначали інгібітори фактору ФНП-α – 12 (21,4%) пацієнти. Встановлено, що 11 (19,6%) пацієнтів від дебюту захворювання до дорослого віку взагалі не приймали ХМПРП, та знаходилися на терапії лише НПЗП та локальними ГК, 17 (30,3%) пацієнтів приймали протягом всієї тривалості захворювання 1 хворобомодифікуючий препарат, 11 (19,6%) пацієнтів отримувало послідовно або паралельно 2 хворобомодифікуючих препаратів, 4 (7,1%) пацієнтів отримувало послідовно або паралельно 3 хворобомодифікуючих препарати, 6 (10,7%) пацієнтів отримувало 1 хворобомодифікуючий препарат та 1 препарат ІБТ, 3 (5,4%) пацієнтів отримувало 2 хворобомодифікуючих препаратів та 1 препарат ІБТ, 3 (5,4%) пацієнтів отримувало більше 3 хворобомодифікуючих препаратів або більше 2 препаратів ІБТ.

Після корекції терапії, шляхом збільшення дози ХМПРП, додавання ІБТ, зменшення дози ГК, при спостереженні за пацієнтами протягом 1 року встановлено (табл. 9.1), що достовірно зменшилася потреба в інтенсифікації терапії в т.ч. ІБТ ($p < 0,05$), зменшилась середня доза ГК ($p < 0,05$).

Таблиця 9.1

Динаміка медикаментозної терапії дорослих пацієнтів з ЮРА

Показники	Дорослі з ЮРА		p
	На момент першого огляду (n = 56)	Через 1 рік спостереження (n = 56)	
Потреба в інтенсифікації терапії (%)	26 (46,4%)	8 (15,4%)	< 0,05
Прийом ХМПРП на момент огляду, n (%)	34 (60,7%)	54 (96,4%)	< 0,05
Прийом ІБТ на момент огляду, n (%)	7 (12,5%)	9 (16,1%)	>0,05
Прийом ГК на момент огляду, n (%)	22 (39,3%)	17 (30,4%)	>0,05
Середня доза ГК, мг	8 [4; 11]	5 [4; 9]	< 0,05
Ремісія, %	9 (16,1%)	10 (17,9%)	>0,05

При динамічному спостереженні за дорослими пацієнтами з ЮРА протягом 1 року на фоні терапії згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим з ЮРА виявлено (табл. 9.2) зменшення тривалості ранкової скутості на 75% ($p < 0,05$), покращення суглобового синдрому, що проявлялося в зменшенні артриту кистей на 6,7% ($p < 0,05$), артриту більше трьох суглобів а 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 відобразилося в зниженні ($p < 0,05$) ступеню ФНС. Також при спостереженні за пацієнтами з ЮРА протягом 1 року не відмічалося рентгенологічного прогресування захворювання та не збільшилося потреби в протезуванні суглобів. Хоча не було виявлено динамічних змін (ні позитивних, ні негативних) з боку системних проявів, наявності увеїту та сакроіліїту.

Таблиця 9.2

Динаміка клінічних показників

у дорослих пацієнтів з ЮРА протягом 1 року спостереження

Клінічні прояви		**Дорослі з ЮРА**		**p**
		На момент першого огляду (n = 56)	**Через 1 рік спостереження (n = 56)**	
Вік, роки		23,0±7,6	24,0±7,6	—
Стать (ж/ч), %		34 (60,7%) / 22 (39,3%)	34 (60,7%) / 22 (39,3%)	—
Тривалість захворювання, роки		14,1±7,2	15,1±7,2	—
Час відтермінування діагнозу		6 [1,9; 24]	6 [1,9; 24]	—
Зріст, м		1,7±0,1	1,7±0,1	>0,05
Маса, кг		62,9±13,8	60,2±13,3	>0,05
ІМТ кг/м^2		21,5±3,7	20,8±4,4	>0,05
Ранкова скутість, хв		10 (5; 30]	2,5 (0; 11,2]	< 0,05
Системні прояви		9 (16,1%)	8 (14,3%)	>0,05
Артрит > 3 суглобів		23 (41,1%)	17 (30,4%)	< 0,05
Артрит кистей		17 (30,4%)	12 (21,4%)	< 0,05
Симетричний артрит		16 (28,6%)	11 (19,6%)	< 0,05
Лімфаденопатія /спленомегалія		4 (7,1%)	1 (1,8%)	>0,05
Увеїт		7 (12,5%)	9 (16,1%)	>0,05
Ентероколіт		1 (1,8%)	1 (1,8%)	>0,05
Наявність артриту	Олігоартрит	31(55,4%)	29 (51,8%)	>0,05
	Моноартрит	2 (3,6%)	2 (3,6%)	
	Поліартрит	14 (25,0%)	15 (26,8%)	
	Відсутній артрит	9 (16,1%)	10 (17,9%)	
Ентезит		10 (17,9%)	4 (7,1%)	< 0,05
Дактиліти		2 (3,6%)	1 (1,8%)	>0,05
Сакроіліт		12 (21,4%)	8 (14,3%)	>0,05
Біль у хребті		26 (46,4%)	13 (23,2%)	< 0,05
Потреба в протезуванні		14 (25,0%)	13 (23,2%)	>0,05
Болючі суглоби (кількість)		2 [0; 4]	2 [0; 2,5]	>0,05

Продовження табл. 9.2

Клінічні прояви		Дорослі з ЮРА		p
		На момент першого огляду (n = 56)	Через 1 рік спостереження (n = 56)	
Деформовані суглоби, анкілози / протези (кількість)		0 [0; 2]	0 [0; 2]	>0,05
Припухлі суглоби (кількість)		0 [0; 2]	0 [0; 1,5]	>0,05
Рентгенологічна стадія		1 [0; 2]	2 [0; 3]	>0,05
Функціональна недостатність суглобів	0	9	20	< 0,05
	1	23	16	
	2	21	19	
	3	3	1	

Таблиця 9.3

Динаміка показників активності та інших лабораторних показників у дорослих пацієнтів з ЮРА протягом одного року спостереження

Показники	На момент першого огляду (n = 56)	Через 1 рік спостереження (n = 56)	p
ШОЕ, мм/год	11 (5; 25,3) [1; 70]	10 (5; 21,5) [2; 64]	>0,05
DAS28, бали	3,2±1,5	2,7±1,3	>0,05
JADAS-10, бали	8 (3; 13) [0; 34]	6 (4; 10,8) [0; 25]	>0,05
ВАШ пацієнт, мм	35 (20; 50) [0; 90]	30 (10; 45) [0; 80]	>0,05
ВАШ лікар, мм	30 (10; 50) [0; 90]	20 (10; 40) [0; 60]	< 0,05
С-РБ, мг/л	4 (4; 24) [0; 284]	4 (2; 11) [1; 192]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,6±1,1	2,9±1,3	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,5±1,1	4,5±1,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,6	4,6±0,5	>0,05
Вітамін 25-(OH)D, нг/мл	18,9 (14,7; 24,4) [6,1; 121]	28 (22,9; 34,6) [12,1; 57,9]	< 0,05
Кальцій загальний, ммоль/л	2,4 (2,3; 2,4) [1,2; 2,9]	2,4 (2,3; 2,5) [2,3; 2,5]	>0,05

Не зважаючи на зменшення клінічних проявів ЮРА, виявлено відсутність позитивної динаміки лабораторних показників активності ЮРА в дорослому

віці (табл. 9.3) за DAS28 та JADAS-10, ШОЕ, С-РБ, хоча є тенденція до їх зменшення. Як видно з табл. 9.3, у пацієнтів з ЮРА залишаєтья активність захворювання через 1 рік спостереження в дорослому віці. Однак, за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) виявлено покращення стану за оцінкою лікаря ($p < 0,05$), тоді як за ВАШ пацієнта динаміки не відмічено.

Таблиця 9.4

Динаміка мінеральної щільності кісткової тканини у дорослих пацієнтів з ЮРА

Показники	Здорові[1] (n = 50)	Дорослі з ЮРА	
		На момент першого огляду[2] (n = 56)	Через 1 рік спостереження[3] (n = 56)
МЩКТ ПВХ, г/см^2	1,257 [1,168; 1,355]	1,042 [0,912; 1,217]*	1,058 [0,933; 1,256]*
Т-показник в ділянці ПВХ	0,49 [-0,165; 1,19]	-1,02 [-1,5; 0,723]*	-0,8 [-1,8; 0,9]*
Z-показник в ділянці ПВХ	0,51 [-0,09; 0,965]	-0,8 [-1,8; 0,36]*	-0,94 [-1,975; 0,675]*
МЩКТ ШСК г/см^2	1,074 [0,999; 1,151]	0,937 [0,811; 1,034]*	0,818 [0,746; 1,049]*
Т-показник в ділянці ШСК	0,12 [-0,375; 0,7]	-0,8 [-1,6; -0,3]*	-1,4 [-2; 0]*
Z-показник в ділянці ШСК	0,15 [-0,355; 0,79]	-0,6 [-1,323; 0,175]*	-0,9 [-1,8; 0,2]*
МЩКТ ВС г/см^2	1,071 [1,016; 1,172]	1,031 [0,879; 1,124]*	0,82 [0,746; 1,113]*
Т-показник в ділянці ВС	0,325 [-0,23; 0,86]	-0,4 [-1,54; 0,3]*	-1,5 [-2,05; 0,55]*
Z-показник в ділянці ВС	0,365 [-0,183; 0,893]	-0,45 [-1,213; 0,323]*	-1,25 [-1,925; 0,425]*
МЩКТ УВКП, г/см^2	0,41 [0,349; 0,482]	0,409 [0,325; 0,446]	0,375 [0,263; 0,566]
Т-показник в ділянці УВКП	0,1 [-0,85; 1,17]	-1,7 [-3,55; -0,1]*	-1,6 [-3,3; -0,1]*
Z-показник в ділянці УВКП	0,1 [-0,85; 1,17]	-1,55 [-3; -0,525]*	-1,6 [-3,3; -0,1]*

ПРИМІТКИ: * $p<0,05$ порівняно зі здоровими; ** $p<0,01$ порівняно зі здоровими

Протягом року спостереження за дорослими з ЮРА не виявлено динамічних змін ні в рівні загального ХС, ні ХС ЛПНЩ та глюкози (всі $p>0,05$).

В ході комплексного обстеження дорослих пацієнтів з ЮРА оцінювали стан МЩКТ шляхом рентгенівської денситометрії (табл. 9.4) та її динаміка протягом року спостереження. В групу контролю ввійшло 50 практично здорових молодих особи відповідного віку та статі. Встановлено, що як на момент первинного огляду, так і після спостереження протягом 1 року МЩКТ в різних ділянках скелету та Z- і T-показників відповідних ділянок (крім МЩКТ УВКП) достовірно були нижчими порівняно з групою контролю (всі $p<0,05$). Однак, при оцінці МЩКТ в різних відділах скелету та Z- і T-показників відповідних ділянок не виявлено її динамічних змін протягом року спостереження за пацієнтами з ЮРА (всі $p>0,05$).

Таблиця 9.5

Динаміка показників якості життя, алекситимії та депресії у дорослих пацієнтів з ЮРА

Показники	**Дорослі з ЮРА**		**p**
	На момент першого огляду (n = 132)	**Через 1 рік спостереження (n = 56)**	
Фізичне благополуччя (PCS) за SF-36	44,7±9,9 [17,2; 64,8]	47,3±10,5 [21,4; 65]	>0,05
Психологічне благополуччя (MCS) за SF-36	45,5±11,1 [18,4; 66,4]	44,2±13,8 [13,7; 68]	>0,05
Фізичне функціонування (PF)	70,5±25,3 [0; 100]	71,9±22,8 [20; 100]	>0,05
Рольове функціонування (RF)	60±33 [0; 100]	65,4±30,2 [0; 100]	>0,05
Інтенсивність болю (BP)	55,3±26,5 [0; 100]	60,2±24,3 [22; 100]	>0,05
Загальний стан здоров'я (GH)	51,6±22,5 [5; 100]	49,4±23,2 [0; 100]	>0,05
Життєва активність (VT)	54,6±21,1 [6,3; 100]	49,7±24,8 [6,3; 93,8]	>0,05
Соціальне функціонування (SF)	71,5±23,9 [0; 100]	71,4±26,2 [12,5; 100]	>0,05
Рольове функціонування (RE)	66,2±33,4 [0; 100]	66,3±29,6 [0; 100]	>0,05
Психічне здоров'я (MH)	65,7±20 [10; 100]	60,2±21,4 [20; 95]	>0,05
Алекситимія	66,4±11,2 [41; 90]	65,3±10,9 [44; 79]	>0,05
PHQ-9	6 [2; 11]	4 [4; 7,8]	>0,05

Оскільки ВООЗ розширила визначення здоров'я як "стан фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб", цікавим є дослідження ЯЖ у дорослих пацієнтів з ЮРА.

Наша увага була звернена на оцінку ЯЖ за SF-36, рівня алекситимії та депресії. Однак, через 1 рік спостереження (табл. 9.5) за дорослими пацієнтами з ЮРА не виявлено відмінностей ні за ЯЖ та її шкалами, ні за рівнем алекситимії, ні за ступенем депресії.

При спостереженні за дорослими пацієнтами з ЮРА протягом 1 року на фоні терапії згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам з ЮРА виявлено зменшення тривалості ранкової скутості та покращення суглобового синдрому, що відобразилося в зниженні ступеню ФНС та припиненні рентгенологічного прогресування, хоча лабораторна активність утримується.

Через 1 рік спостереження за дорослими пацієнтами з ЮРА не виявлено відмінностей в ЯЖ та її шкал, алекситимії, та ступені депресії, що свідчить про необхідність корекції за участі відповідних спеціалістів.

Клінічна значущість нашої роботи полягає в тому, що в дорослих пацієнтів з ЮРА, що знаходилися під спостереженням протягом 1 року, відмічається відсутність суттєвих змін ЯЖ і психологічного стану, що потребує розробки спеціальної психотерапії. Необхідно збільшити інтенсивність терапії як ХМПРП, так і ІБТ.

Вперше проведено оцінка ефективності реалізації "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит" МОЗ України стосовно клінічного ефекту, показників лабораторної активності, мінеральної щільності кісткової тканини і психологічного статусу у дорослих пацієнтів з ЮРА на етапі перехідної медицини і виявлені його сильні та слабкі сторони.

Наше дослідження має певні обмеження: Спостереження за пацієнтами проводилося протягом 1 року, що не дає можливості оцінити довготривалий вплив терапії згідно УКПМД (наказ МОЗ України №832 від 2012 р.) на

загальний стан пацієнта в дорослому віці. Наше дослідження також має сильні сторони. Група хворих складалася з пацієнтів з ЮІА, що відповідали чітким критеріям ILAR в перехідний період.

Встановлено, що курація пацієнтів з ЮРА з реалізацією протягом 1 року уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам з ЮРА МОЗ України призвела до зменшення тривалості ранкової скутості на 75%, покращення суглобового синдрому, що відобразилося в знижені ступеня ФНС до 0-1 на 7,2 % за відсутності динаміки зі сторони лабораторних показників та JADAS-10 та змін стану мінеральної щільності кісткової тканини із застосуванням підтримуючих доз ХМПРП (в 96,4%), в тому числі ІБТ (в 16,1 %) і добавок вітаміну D (100%) пацієнтів. Потреба в інтенсифікації терапії зменшилася в 3 рази, середні дози ГК зменшилися в 1,6 рази та збільшилася частота призначення ХМПРП в 1,6 рази.

9.2. Алгоритм ведення пацієнтів етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від варіантів ЮРА, психоемоційного стану, віддалених наслідків та їх ризиків розвитку

За результатами вищенаведених даних, ми розробили алгоритми ведення дорослих пацієнтів з ЮРА залежно від наявності імунологічних маркерів та HLA-B27 (рис. 9.1-9.4 та додаток Д 7) [38].

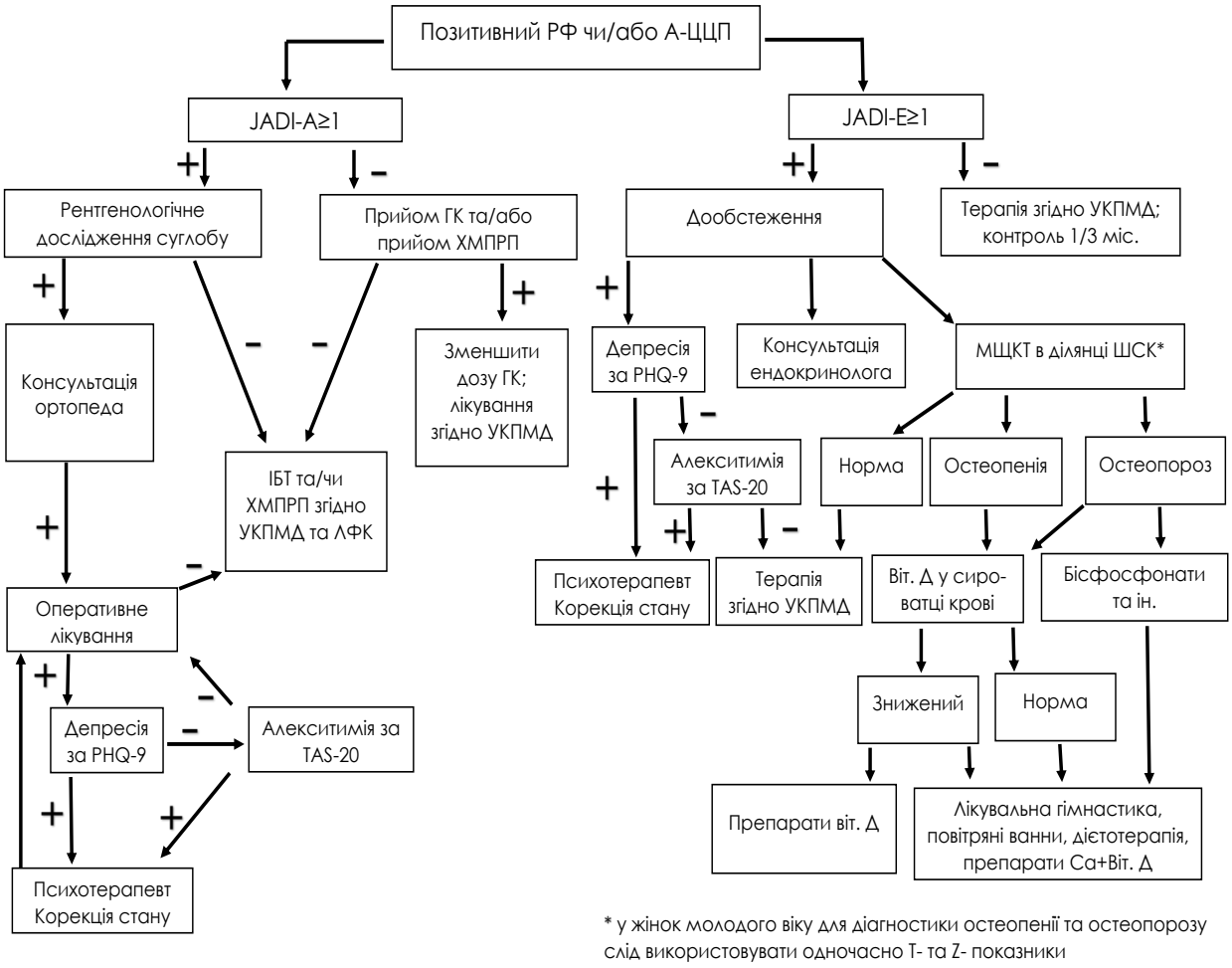


Рис. 9.1. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивним за РФ чи/або А-ЦЦП, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану

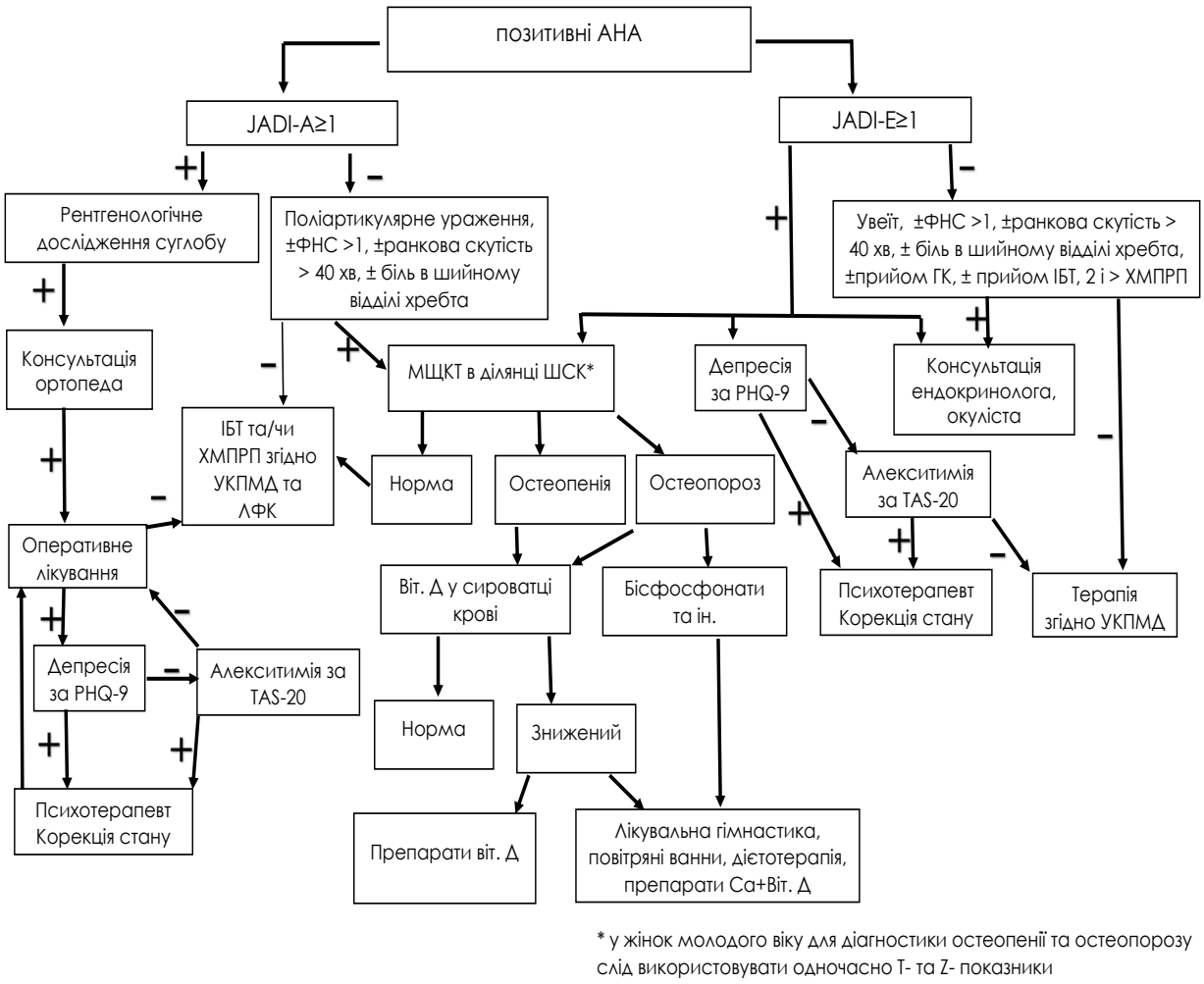


Рис. 9.2. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивним за АНА, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану

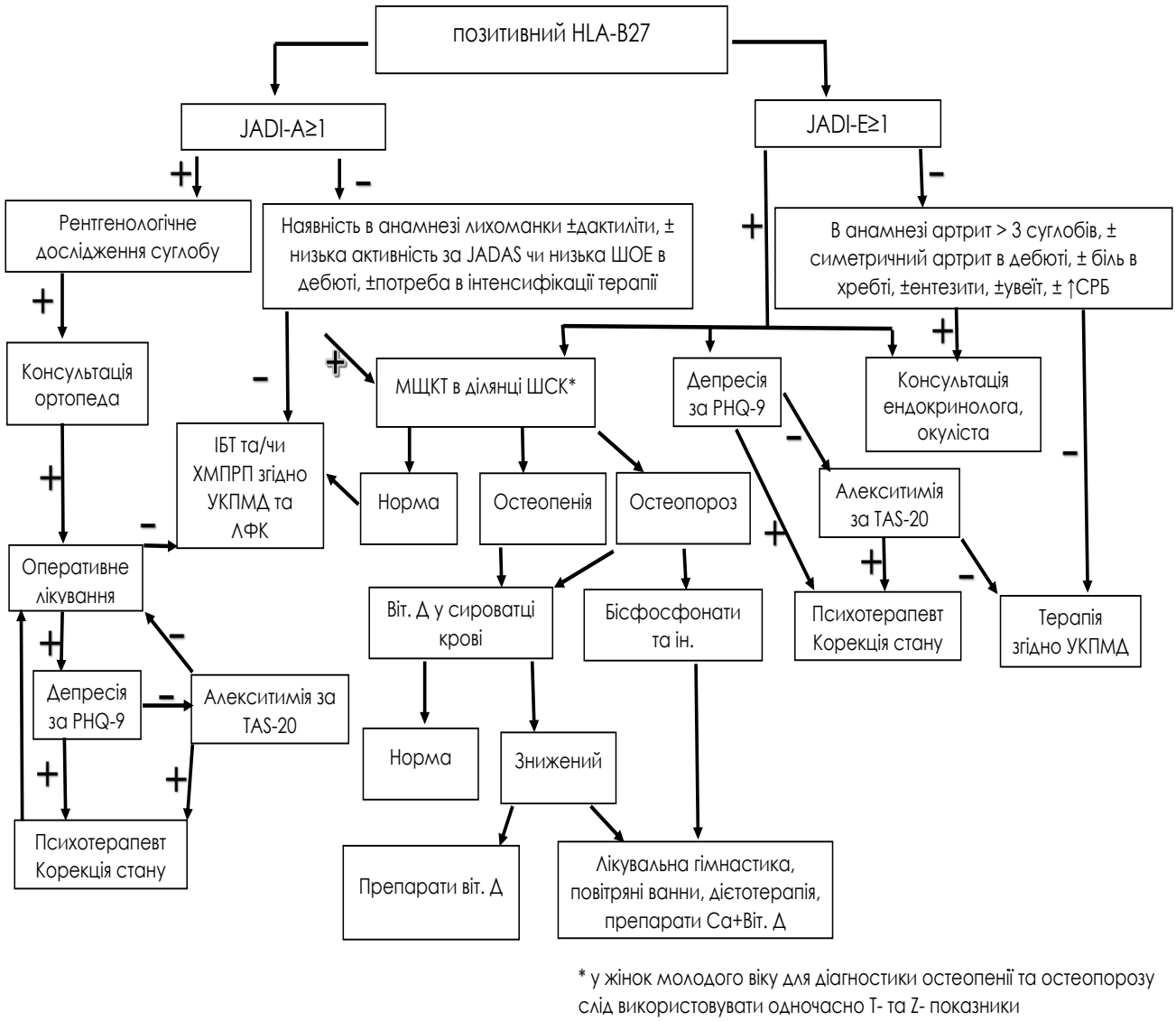


Рис. 9.3. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, позитивним за HLA-B27, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно від віддалених наслідків та психоемоційного стану

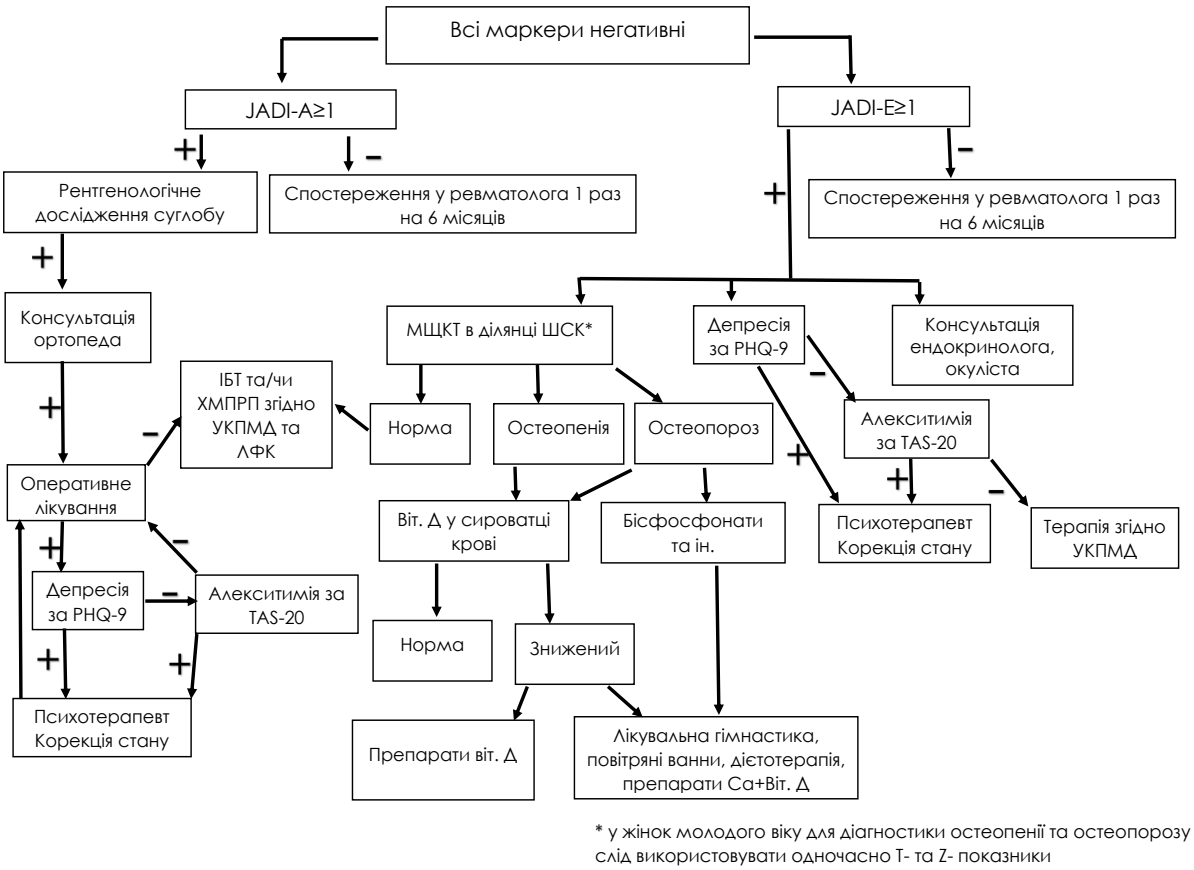


Рис. 9.4. Алгоритм ведення пацієнтів з ЮРА, негативним за всіма імунологічними маркерами та HLA-B27, на етапі переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги залежно, віддалених наслідків та психоемоційного стану

При досягненні 18 річного віку, пацієнт має бути скерованим до дорослої ревматологічної служби. Ревматолог дитячої служби охорони здоров'я має підготувати інформацію, з зазначенням варіанту ЮРА, віку дебюту захворювання, наявності імунологічних маркерів та HLA-B27, отриманої терапії (ХМПРП, ГК, ІБТ), кумулятивної дози препаратів, тривалості прийому, ефективності та причини відміни [15,13].

Оцінку активності ЮРА в дорослому віці слід проводити з використанням різних шкал залежно від варіанту: при поліартикулярному РФ(+) варіанті ЮРА слід використовувати DAS-28, а при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та олігоартриті персистивному – лише JADAS-10, оскільки згідно наших досліджень, наведених в розділі 3.2 [14], за DAS-28 на 9,1% ($p < 0,05$) частіше в дорослих пацієнтів з поліартикулярним варіантом ЮРА виявляється висока активність захворювання, ніж за JADAS-10, а ремісія

діагностується за JADAS-10 відповідно на 18,5% ($p < 0,05$) та 22,7% ($p < 0,05$) рідше, ніж за індексом DAS-28 при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та олігоартриті персистивному, що може призвести до хибного рішення в лікувальній тактиці пацієнта.

Пацієнти жіночої статі відносяться до групи підвищеного ризику розвитку віддалених суглобових наслідків (ВШ=0,461; 95% ДІ 0,111…0,812; $p<0,01$), що потребує активнішого спостереження, а саме контроль клінічних та лабораторних даних 1 раз в місяць до досягнення стійкої ремісії протягом 1 року.

Згідно аналізу проведених досліджень, на момент звернення, окрім аналізу перебігу захворювання, проведеної раніше та на момент огляду терапії, пацієнтам слід проводити додаткові дослідження з урахуванням певних клінічних проявів [13, 15, 11]. Ці додаткові дослідження включають: визначення наявності А-ЦЦП, РФ, АНА, HLA-B27, підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E, представлених в додатку В, визначення подальшого ризику виникнення цих пошкоджень за розробленою нами моделями, дослідження психічного здоров'я та рівня алекситимії за опитувальниками PHQ-9 та TAS-20, обстеження стану мінеральної щільності кісткової тканини за умови виявлення тривалого прийому ГК та тривалої персистенції активності.

Визначення А-ЦЦП, РФ, АНА, HLA-B27 є необхідним всім пацієнтам, а при наявності позитивних АНА слід ретельніше контролювати позасуглобові пошкодження, а саме – зміни зі сторони очей в окуліста (розвиток катаракти, покази до операції), наявність м’язово-скелетних (не суглобових) ураженнь таких як, значна м'язова атрофія, остеопороз з переломами або компресія хребців, аваскулярний некроз кісток, значне порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу або зміни довжини кінцівки, поява стрій чи підшкірної атрофії, внаслідок введення внутрішньо-суглобово ГК, розвиток цукрового діабету, амілоїдозу. При виявленні зниження мінеральної щільності кісткової тканини, слід до лікування додавати препарати кальцію

вітаміну Д в якості ад’ювантної терапії та при необхідності – бісфосфанати [184].

При наявності позитивних А-ЦЦП та/або РФ слід більше контролювати суглобові пошкодження, а саме – величину кута суглобів з девіаціями та контрактурами, об'єм активних рухів у шийному відділі хребта, відкривання скронево-щелепних суглобів.

Пацієнти, негативні за всіма маркерами, та HLA-B27-позитивні пацієнти частіше досягають ремісії та мають менше віддалених суглобових пошкоджень, порівняно з іншими варіантами.

Встановити характер ураження суглобів (поліартикулярний, олігоартикулярний чи ентезит-асоційований) та визначити наявність факторів ризику розвитку негативних суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці, доведених у розділі 5, після чого розрахувати індивідуальний ризик розвитку пошкоджень згідно з запропонованою прогностичною моделлю розвитку віддалених наслідків ЮРА в дорослому віці.

Основні положення і результати розділу 9 відображені в наукових публікаціях [11, 12, 13, 14, 15, 38].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами представлено спостереження за 168 дорослими пацієнтами з ЮРА (середня тривалість захворювання 12,8±8,5 років), з них 22,1% пацієнтів мають більше як 20-річний стаж тривалості захворювання. Це перше дослідження української когорти дорослих пацієнтів з ЮРА з розробленням і обґрунтуванням концепції планованого, послідовного цілісного спостереження, обстеження та лікування у період переходу до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці.

В літературі існує обмежена кількість тривалих спостережень за пацієнтами з ЮРА [256, 258, 295, 257, 259], які в переважній більшості були проведені до появи ІБТ. Хоча в нашому дослідженні більшість пацієнтів отримувало ХМПРП, однак 22,9% - мали ІБТ в дитячому або в дорослому віці.

На етапі переходу пацієнтів до дорослої ланки надання медичної допомоги та в дорослому віці існує ряд не вияснених питань. Так, часто в дорослому віці пацієнтам змінювали діагноз згідно формальних діагностичних критеріїв ревматичних хвороб дорослого віку. Однак, ЮРА в дорослому віці це окреме, унікальне захворювання зі своїми імунологічними та імуногенетичними проявами, відмінне від ревматоїдного артриту, яке потребує особливого ведення, спостереження та лікування хворого лікарем-ревматологом, обізнаним з клінічними особливостями цього захворювання, а діагноз ЮРА слід залишати у дорослому віці й не змінювати його протягом життя.

Так, в нашому дослідженні проведено співставлення відповідності ЮРА класифікаційним критеріям дорослих ревматичних захворювань. Лише 13,9% не віднесено до якогось визначеного дорослого захворювання та діагностовано недиференційований артрит незважаючи на те, що в дослідження були включені пацієнти з олігоартикулярним варіантом захворювання, які не мають свого номенклатурного аналогу в дорослій ревматологічній службі. Встановлено, що пацієнти з РФ(+) поліартритом в дитинстві у 81,8% відповідають формальним критеріям РА і 85,1% з ентезит-асоційованим

артритом – СПА в дорослому віці. Відповідно, хворі системним варіантом ЮРА в дорослому віці відповідають формальним критеріям хвороби Стілла у дорослих (27,3%), РА (27,3%), АС (22,7%), а у пацієнтів з ювенільним недиференційованим артритом в дорослому віці у 33,3% розвинулась ремісія, 33,3% - РА і лише в 16,7% – спондилоартрит. В нашому дослідженні був лише 1 пацієнт з ювенільним ПсА, що свідчить про недодіагностування в дитячому віці цього варіанту ЮРА. На момент огляду ревматологом дорослої ревматологічної служби 42,9% пацієнтів мають інвалідність з приводу ЮРА. Переважна більшість пацієнтів з РФ(–) поліартритом (68,3%), системним артритом (68,2%) та ентезит-асоційованим артритом (55,5%) мали інвалідність, пов'язану з ЮРА у нашому дослідженні, що свідчить про несприятливий перебіг та недостатню агресивність терапії при цих варіантах ЮРА.

Також існують певні обмеження щодо використання індексів активності при ЮРА як в дорослому, так і в дитячому віці. Є поодинокі дані, що при ентезит-асоційованому артриті використання шкали JADAS-10 показало низьку інформативність, що потребує його валідаціі при цьому варіанті ЮРА [384]. З іншого боку в пацієнтів з ЮРА, в яких захворювання трансформувалося в аксіальний СПА, шкала JADAS-10 не відображає рухливість хребта та не є валідною у дорослому віці. Немає достатньо даних щодо цінності кількісного індексу активності JADAS-10, який може використовується при оцінці терапевтичної ефективності ЮРА в клінічних випробуваннях та для моніторингу активності захворювання у окремих пацієнтів у стандартній клінічній практиці [155]. В роботі [131], показано, що як JADAS-71, так і cJADAS можуть бути використані в клінічній практиці для оцінки неадекватності чи недостатності лікування через 12 місяців після початку терапії метотрексатом. Автори вважають, що cJADAS можна використовувати для прийняття рішення щодо вибору лікувальної тактики для досягнення мети лікування – низької активності або ремісії при ЮРА. Тому в дослідженні ми провели оцінку активності одночасно всім хворим за шкалами JADAS та DAS-28 незалежно від варіанту захворювання, а при аналізі активності захворювання

брали до уваги показники, що свідчили про крайні точки, а саме – ремісія та висока активність, яка є поганим прогностичним маркером та потребує інтенсифікації терапії та призначення ІБТ.

За результатами наших досліджень було встановлено, що у пацієнтів з ЮРА на етапі переходу до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці доцільно диференційовано підходити до вибору методу оцінки активності. Так при поліартикулярному РФ(+) варіанті ЮРА за DAS-28 на 9,1% ($p < 0,05$) частіше в дорослих пацієнтів з ЮРА виявляється висока активність захворювання, ніж за JADAS-10. Тоді як ремісія при ентезит-асоційованому варіанті ЮРА та олігоартриті персистивному діагностується за JADAS-10 відповідно на 18,5% ($p < 0,05$) та 22,7% ($p < 0,05$) рідше, ніж за індексом DAS-28. Тому пацієнтам з поліартикулярним варіантом ЮРА активність варто оцінювати за DAS-28, а з ентезит-асоційованим та олігоартритом персистивним – за JADAS-10, що дозволяє уникнути прийняття хибних рішень в лікувальній тактиці.

При оцінці функціональної активності, встановлено, що мінімальні порушення загального стану пацієнта за опитувальником HAQ у дорослому віці виявлено при більшості ILAR-варіантах ЮРА (поширений (0,33±0,22) та персистивний олігоартрит (0,26±0,18), РФ(+) поліартрит (0,38±0,23), системний (0,28±0,16) варіант), а помірне порушення загального стану виявлено при ентезит-асоційованому артриті (0,61±0,27) та РФ(–) поліартрит (0,52±0,23). Отримані дані співпадають з результатами дослідження [256], де автори підтвердили, що у 50% хворих на ЮРА розвиваються структурні чи функціональні порушення при тривалості захворювання більше 15 років, хоча тяжка інвалідизація в наслідок ЮРА спостерігалася лише у 10% дорослих пацієнтів. Тому персистенція захворювання у дорослому віці потребує довготривалого спостереження та лікування таких хворих.

В нашому дослідженні вперше використано індекси віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень (JADI-A, JADI-E) у пацієнтів з ЮРА в дорослому віці з оцінкою зв'язку їх з активністю захворювання та з

проведеним лікуванням. Найчастіше значні суглобові ураження за JADI-A виявлено при системному (4,9 [1; 10,3]) та РФ(+) поліартикулярному (4,0 [1, 5,1]) варіантах ЮРА, а позасуглобові ураження за JADI-E найбільш виражені при системному (1,55 [0; 1,9]) порівняно з олігоартритом персистивним (0,5 [0; 1,2]) та поширеним (0,16 [0; 0,6]) і ентезит-артритом (0,35 [0; 0,67]) (всі $p < 0,05$).

При оцінці соціальної активності дорослих пацієнтів з ЮРА встановлено, що 53,6% пацієнтів навчаються у вищих навчальних закладах, а решта пацієнтів – працюють (32,7%) або не мають постійного працевлаштування (13,7%). Наші результати суперечать попереднім дослідженням [44, 295, 369, 325], де показано, що дорослі з ЮРА мають значні не лише фізичні, а й психосоціальні порушення, такі як працевлаштування та річний дохід, що пов'язано з тим, що в нашому дослідженні були включені молодші пацієнти, та ми не оцінювали річний дохід.

Дослідження різних імуногенетичних і імунологічних маркерів у дорослих пацієнтів за нашими та літературними даними показало певні особливості. Так, частота виявлення HLA-B27 в нашому дослідженні становить 28,8%, що відповідає даним дослідження для польської популяції (27,2%) [317] та для естонської популяції (28,6%) [210]; але є вищою, ніж у Великобританії (16,9%) [233] та північних країнах (21%) [91, 218]. За деякими даними, частота виявлення HLA-B27 при ентезит-асоційованому артриті становить приблизно 70% [2], що є нижчим, порівняно з нашим дослідженням (95%).

Довготривалі спостереження дітей з ентезит-асоційованим ЮРА свідчать про те, що у половини з них у подальшому виявляють сакроіліїт [392]. В нашому дослідженні у дорослому віці достовірно частіше ($p < 0,05$) розвивався сакроіліїт у HLA-B27 позитивних хворих незалежно від ILAR варіанту ЮРА. Існує обмежена кількість даних щодо зв'язку HLA-B27 з прогнозом захворювання у хворих з ЮРА. У нашому дослідженні встановлено, що наявність HLA-B27 у пацієнтів з ювенільним початком суглобового синдрому асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових пошкоджень

(за індексом JADI-A на 70,5%, порівняно з А-ЦЦП/РФ позитивними пацієнтами ($p < 0,05$), та меншої кількості позасуглобових наслідків (за індексом JADI-E на 48,0%) у дорослому віці, порівняно з АНА-позитивними пацієнтами ($p < 0,05$). Однак, інші дослідники описали у хворих з ЮРА з позитивним HLA-B27 рідше досягнення ремісії захворювання, частіший розвиток амілоідозу та значної деструкції суглобів, що потребує артропластики, хоча автори не проводили порівняння з іншими імунологічними групами ЮРА [210].

За даними літератури, у 10 – 15% хворих на ентезит-асоційований артрит і олігоартрит (персистивний та поширений) виявляють іридоцикліт чи увеїт [392], однак, у дослідженні не вказано, який відсоток з них був HLA-B27-позитивним. У наших HLA-B27-позитивних пацієнтів пошкодження очей виявлено у дещо меншому відсотку: у 3 (7,9%) хворих в дитячому віці та у 4 (10,3%) хворих у дорослому віці, хоча ця вікова відмінність не є достовірною. Отримана нижча частота розвитку увеїту пов'язана з тим, що в нашому дослідженні аналізували лише хворих з виявленим HLA-B27 та не враховували увеїти, що пов'язані з АНА. За нашими результатами, при перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, у 75,9% хворих із виявленим HLA-B27 у дорослому віці розвинувся анкілозивний спондиліт чи недиференційований спондилоартрит, у 6,9% – недиференційований артрит, у 3,4% – ПсА та у 13,8% – ремісія захворювання.

В дослідженні [234] показано, що віддалені наслідки ЮРА за індексом JADI-E не відрізнялися при різних ILAR варіантах ЮРА та не мали ніякого зв'язку з ревматичними захворюваннями при перегляді діагнозу у дорослому віці, однак, автори не проводили дослідження цих індексів у пацієнтів з ЮРА залежно від виявлених імуногенетичних і імунологічних маркерів, як це було зроблено у нашому дослідженні.

Результати нашої роботи співпадають з дослідженнями прогностично несприятливих факторів перебігу ревматоїдного артриту, до яких входять крім високої активності захворювання та наявності ранніх структурних пошкоджень, ще й позитивність за РФ та (або) А-ЦЦП [168]. Хоча ці дані стосуються

прогнозу ревматоїдного артриту, гіпотеза негативного впливу наявності РФ та (або) А-ЦЦП підтверджується і у нашому дослідженні, яке проведено у пацієнтів ЮРА та співпадає з даними [67]. Наявність HLA-B27 антигену асоціюється з розвитком на 70,5% меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ(+).

Нами вперше розроблено прогностичну модель розвитку віддалених суглобових та позасуглобових наслідків різних варіантів ЮРА в дорослому віці на основі проведеного багатофакторного аналізу клінічних та лабораторних даних пацієнтів з різними варіантами ЮРА в дебюті захворювання та в дорослому віці і виявлення факторів ризику розвитку негативних наслідків у дорослому віці. Раніше опубліковано дослідження з оцінки прогнозування перебігу ЮРА на ранньому етапі хвороби з врахуванням клінічних та лабораторних факторів ризику [35], однак воно не дає можливості прогнозувати розвиток суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮРА в дорослому віці залежно від ILAR-варіанту ЮРА, що зроблено у нашому дослідженні. В 2014 р. Бойко Я. Є. та співавтори [3] запропонували спосіб прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу. Однак, наш спосіб відрізняється тим, що використовуються прості клінічні та лабораторні маркери, які є доступними та не потребують спеціальних дорого вартісних лабораторних досліджень, та за допомогою запропонованого нами методу можна прогнозувати ризик розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці з високою специфічністю та чутливістю.

Нами вперше проведено велике дослідження ЯЖ молодих дорослих пацієнтів з ЮРА 18…40 років з різних регіонів України. Результати нашого дослідження співставні за дизайном з роботою Foster H.E. та ін (2003) [293], хоча в нашій роботі включено більшу кількість пацієнтів з ЮРА – 132 проти 82 пацієнтів та дещо молодших пацієнтів (середній вік – 23,3 роки проти 30 років) з меншою тривалістю захворювання (12,7 років проти 21 років). Однак, за ЯЖ,

ми отримали відмінні результати. Так, автори [293] стверджують, що пацієнти мали відносно задовільне фізичне благополуччя при порушеному психологічному благополуччі, що принципово відрізняється від наших результатів. За даними авторів [293], у пацієнтів з ЮРА був високий рівень безробіття, не зважаючи на відмінну освіту, що може пояснити вищий стан психологічного здоров'я пацієнтів, що були включені у наше дослідження, оскільки більшість з них були на момент обстеження студентами (58,8%) та не стикнулися ще з проблемами працевлаштування. Крім того, для оцінки ЯЖ за SF-36, ми використовували ліцензований доступ (Ліцензія QM037587) для некомерційних академічних досліджень від управління наукових грантів та досліджень (OGSR), що надається компанією OptumInsight Life Sciences, Inc, яка є більш сучасною оновленою версією SF-36, що включає нові загальні норми 2009 року для населення разом з загальними нормами населення 1998 року, що теж могло по впливати на результати досліджень. Сильними сторонами нашого дослідження є те, що воно було контрольованим, а контрольна група була узгоджена за статтю та віком. Для оцінки психічного здоров'я окрім опитувальника якості життя SF-36, використовували і анкети на виявлення тривожності та депресії. При дослідженні ЯЖ у дорослих пацієнтів з ЮРА встановлено, що вона є гіршою, ніж у контрольній групі. Наші результати підтверджують результати поодиноких досліджень, що демонструють гіршу ЯЖ в молодих людей з ЮРА, ніж у контрольній групі відповідного віку та статі [293, 295, 329]. Проте наші дані демонструють менший вплив ЮРА на ЯЖ у вибірці, ніж у попередніх опублікованих дослідженнях [293], хоча ми очікували іншого результату, тому що в Україні біологічна терапія не є доступною для багатьох пацієнтів. Є декілька можливих пояснень, зокрема: наші пацієнти частіше отримували ГК, що зменшувало активність захворювання. У нашу вибірку входили не лише пацієнти з ЮРА, які потребують постійного спостереження лікаря, а й ті, що знаходилися в повній клінічній ремісії та не потребували медикаментозної терапії.

Наші результати підтвердили, що найбільший вплив ЮРА мав на "фізичне функціонування" та "інтенсивність болю", що входять в групу фізичного благополуччя за SF-36. Таким чином, ЮРА більше впливає на фізичне, ніж на психічне здоров'я пацієнтів, що відповідає літературним даним [293, 322], та відповідно лікування ЮРА не повинно бути скерованим лише на боротьбу з запальним компонентом за допомогою НПЗП, але і на застосовування анальгетичних засобів та інших процедур, в тому числі лікувальну фізкультуру [359].

Пацієнти з ЮРА можуть також мати погану ЯЖ, перебуваючи в ремісії: у нашому досліджені виявлено, що у 3 з 33 пацієнтів з ремісії, є низьке фізичне благополуччя та у 5 з 33 пацієнтів – низьке психічне благополуччя, що співпадає з результатами [216], де виявлено, що в 8/38 пацієнтів з ЮРА, які знаходяться в ремісії мають погане фізичне благополуччя.

Ми не знайшли в доступній літературі досліджень з впливу віддалених пошкоджень (JADI-A та JADI-E) на ЯЖ та психічне здоров'я у молодих дорослих з ЮРА. Подібні дослідження були проведені Viola S. et al у дітей з ЮРА, однак, ці результати не можна порівнювати, враховуючи вікові відмінності [153].

Є дані щодо негативного зв'язку між ЯЖ і тривалістю захворювання за результатами роботи Foster et al. [293]. Однак, ми не виявили впливу тривалості захворювання на показники ЯЖ, хоча встановлено негативний вплив рентгенологічного прогресування ЮРА та функціональної активності на всі компоненти ЯЖ за SF-36. Ці результати логічно вкладаються в розуміння зв’язку віддалених суглобових наслідків (JADI-A) з ЯЖ та з переважним впливом на його фізичні компоненти.

Нами не досліджувався соціально-економічний рівень пацієнтів з ЮРА та їх батьків, хоча ці фактори можуть впливати на відповіді щодо опитувальника ЯЖ. В попередніх дослідженнях продемонстровано, що психологічні чинники, методи терапії, географічне походження та соціально-економічні відмінності можуть мати вплив на біль при ЮРА [85, 229, 236]. Хоча ряд досліджень

показали, що ЯЖ при ЮРА покращується на фоні біологічної терапії [217, 265], в нашому дослідженні не виявлено позитивної динаміки протягом року спостереження на фоні терапії згідно УКПМД.

Наші результати, отримані у дорослих, співпадають з дослідженням ЯЖ у дітей з ЮРА з різних географічних регіонів [207], в яке були включені 3167 пацієнтів з 16 країн західної Європи, 10 країн східної Європи та Латинської Америки, однак, в цю групу не входили пацієнти з України. Оцінка ЯЖ в цьому дослідженні проводилася в дитячому віці за дитячим опитувальником оцінки здоров'я (CHAQ) з аналізом фізичного та психологічного станів. Автори дійшли висновку, що інвалідність та біль – найважливіші детермінанти фізичного та психосоціального благополуччя дітей незалежно від географічної зони походження.

Однак, при використанні додаткових анкет для діагностики симптомів тривожності та депресії виявлено, що у 8,1% пацієнтів з ЮРА є субклінічна тривога, а у 20,0% – клінічно виражена тривога, а також помірна депресія за шкалою PHQ-9 виявлено у 20,0% пацієнтів, легку депресію – у 19,3% пацієнтів та мінімальну депресію – у 33,3% пацієнтів, що потребує консультацію та лікування у відповідного спеціаліста. Хоча згідно даних досліджень дітей з ЮРА [150, 221, 200] клінічно діагноз депресії або тривоги визначається часто, однак, при використанні відповідних шкал депресії і тривоги їх значення оцінювали як середні нормальні показники та не були асоційовані з інтенсивністю болю.

Вперше оцінено вплив віддалених наслідків за JADI-A та JADI-E на психічне та фізичне здоров'я пацієнтів з ЮРА. Важливою є профілактика позасуглобових пошкоджень (JADI-E), оскільки вони впливають не лише на фізичне, а й психічне здоров'я молодих людей з ЮРА, що може погіршити подальшу адаптацію молодої людини в соціумі.

У пацієнтів з ЮРА є клінічні прояви, такі як хронічний біль, значні зміни в функціональній активності та розвиток суглобових деформацій, які можуть бути ризиком розвитку в них деяких психологічних порушень. Так, депресія,

зустрічається частіше у людей із запальними захворюваннями суглобів порівняно з загальним населенням у цілому [221]. Основна психологічна відмінність між запальними захворюваннями у дорослих та в дитячому віці, полягає в тому, що в дитинстві ще не повністю розвинене вміння справлятися з власними проблемами. Тому в підлітковому та молодому дорослому віці слід приділяти особливу увагу психологічному здоров'ю пацієнта з ЮРА, оскільки хвороба може вплинути на довгострокове психологічне здоров'я пацієнтів і їх здатність впоратися з інвалідністю в дорослому житті. Є поодинокі дані, щодо психологічної варіабельності (лабільності), яка впливає на розвиток депресії та тривожності у дорослих з ЮРА та на больові відчуття більше, ніж сам запальний процес [295]. Тому ефективна психологічна допомога дає можливість справитися пацієнту з впливом на больові відчуття при хронічному артриті.

В нашій роботі показано, що інвалідизація внаслідок важких уражень суглобів, які потребують їх протезування, значно впливає на психоемоційний стан пацієнта. Це узгоджується з результатами авторів [164, 174], які показали, що не дивлячись на високоякісну освіту серед цієї когорти пацієнтів, вони мають вищий рівень безробіття порівняно з загальною популяцією у зв’язку з функціональними порушеннями. Згідно з іншими дослідженням хоча ЮРА пов'язаний з постійним болем, обмеженими фізичними можливостями і зниженням психосоціального адаптації, однак, інтенсивність болю не є предиктором тривожності чи погіршення якості життя [304]. За даними [164], частота розвитку серйозних фізичних ускладнень ЮРА (включаючи сліпоту і смерть) є менша, ніж десять років тому. При використанні традиційних методів оцінки суглобових пошкоджень (наприклад, критерії Штейнброкер), відмічено поліпшення віддалених наслідків.

Ці дані також підтверджують зростаючу кількість досліджень щодо психологічної дезадаптації і зміни психологічного стану в молодому віці з хронічним болем [24]. Відповідно до існуючих даних щодо дорослих з

хронічним болем знайдений сильний зв'язок між психологічною дезадаптацією та тривогою [32, 164].

В нашій роботі вперше було досліджено рівень алекситимії у дорослих пацієнтів з ЮРА та вивчено показники ЯЖ залежно від рівня алекситимії у пацієнтів з різними клінічними варіантами ЮРА. Встановлено, що у дорослих пацієнтів з ЮРА лише в 16 (13,5%) не виявлено ознак алекситимії, тоді як у більшості пацієнтів били (102 хворих або 86,4%) підвищенні та високі рівні алекситимії не залежно від варіанту ЮРА. В своїй роботі M. Di Tella та L. Castelli також досліджували рівень алекситимії у пацієнтів з захворюваннями, що супроводжуються хронічним болем, хоча вони не включали в обстеження дорослих пацієнтів з ЮРА. Автори показали, що пацієнти з алекситимією мають більш виражений больовий синдром [159], хоча в нашому дослідженні інтенсивність болю за SF-36 у пацієнтів з алекситимією була нижчою, ніж у пацієнтів без алекситимії. Оскільки алекситимія – це складний процес, що спостерігається при різних патологічних станах, її можна вважати дефіцитом когнітивного мислення та емоційної регуляції [55, 54]. Для неї характерні складність виявлення почуттів та розмежування емоційних та тілесних почуттів, труднощі, що характеризують суб'єктивні відчуття, обмеженням уяви [55, 54]. Відома роль психологічних чинників у розвитку персистивного больового синдрому, хоча характер цих розладів, а також високі показники психопатології у хворих з хронічним болем, до кінця не є зрозумілими [151, 199, 266, 360, 351].

Є дані, що алекситимія асоціюється з болем і пов'язаними з болем порушення функції [58]. Незважаючи на суперечливі результати [119], виявлено значні зв'язки, при яких алекситимія завжди корелювала з інтенсивністю болю. Доступні дослідження показують високу поширеність алекситимічних ознак, особливо труднощі у виявленні почуттів, при хронічному больовому синдромі. Проте зв'язок між алекситимією та інтенсивністю болю не завжди зрозумілий, і в деяких вибраних дослідженнях цей зв'язок не був знайдений [54], що відповідає результатам наших

досліджень, або ж опосередковано пов'заний з іншими негативними ефектами, зокрема депресією [54, 55, 58, 60, 61]. Попередні дослідження також підтвердили ці результати, без кореляції [196], позитивної кореляції або змішаних результатів [349].

Одне з можливих пояснень є багатовимірний характер болю, в тому числі афективний та сенсорний [271] компоненти. Сенсорний компонент пов'язаний з інтенсивністю болю, тоді як афективний – з неприємним досвідом болю. Дослідження, які врахували цю відмінність, виявили специфічний зв'язок лише між алекситимією та афективним виміром болю у пацієнтів із хронічним болем [58, 261]. Іншим можливим поясненням, зокрема посередницької ролі психологічної проблеми, може бути те, що особи з високим ступенем алекситимії мають не тільки обмежені можливості показувати емоції, але також великі труднощі у вербальній комунікації і не можуть заручатися допомогою інших людей [55]. Важливо також підкреслити, що психологічна дезадаптація і сприйняття болю були кращими предикторами якості життя, ніж сам біль [24]. Отже, активне та своєчасне лікування ЮРА з використанням сучасних методів, в тому числі ІБТ, дозволить запобігти розвитку деструктивних змін в суглобах, що в свою чергу призведе до зменшення психоемоційних розладів у дорослих пацієнтів з ЮРА. Пацієнти з агресивним деструктивним перебігом ЮРА потребують більшої соціальної адаптації, що зумовлює потребу включення медичних психологів у команду лікарів, поряд з ревматологами, ортопедами, реабілітологами, офтальмологами, для лікування дорослих з ЮРА.

В цілому, робота пов'язана з роллю психологічної дезадаптації і сприйняття болю у молодих дорослих з ЮРА є новою сферою досліджень. Ці висновки і можливі заходи, які включають в себе стратегії, спрямовані на підвищення рівня сприйнятності й психологічної гнучкості та якості життя у молодих людей з ЮРА, є головною метою дослідження. Наше дослідження може полегшити вивчення цих процесів і їхній зв'язок з різними поведінковими наслідками для психологічного здоров'я молодих дорослих з ЮРА.

При дослідженні змін стану МЩКТ в молодих осіб залежно від віку та статі встановлено, що у жінок молодого віку з ЮРА частота остеопенії у ділянках ПВХ, ШСК та ВС є достовірно вищою, ніж в контрольній групі за Т-показником: 38% проти 12% ($\chi 2$ 9,3, p=0,003) , 48% проти 14% ($\chi 2$ 14,2, p<0,001), 46% проти 14% ($\chi 2$ 12,2, p<0,001) відповідно. Тоді як за Z-показником спотерігаються такі зміни: 15% проти 3% ($\chi 2$ 4,3, p<0,05), 20% проти 7% ($\chi 2$ 5,1, p<0,05), 20% проти 5% ($\chi 2$ 6,8, p=0,01) відповідно. У молодих чоловіків з ЮРА віком 19-25 років також виявлено зниження МЩКТ у всіх відділах скелету, що може свідчити про негативний вплив захворювання на стан кісткової тканини у цієї категорії хворих порівняно зі здоровими особами відповідного віку.

Наші результати співпадають з даними [54], де показано, що у 65 пацієнтів з ЮРА обох статей, віком 32,2 роки, виявлена остеопенія на рівні ПВХ в 35,4% та на рівні ШСК – в 45,6%. Більший відсоток виявлення остеопенії можна пояснити, як старшим віком пацієнтів, так і більш раннім початком захворювання, ніж у нашому досліджені, а також використанням для оцінки зниження МЩКТ лише Т-показника. Є повідомлення, що навіть повна ремісія захворювання у молодих осіб, які досягли дорослого віку, не в змозі повністю нормалізувати МЩКТ у всіх ділянках скелета. За даними M. Haugen et al. [206], у 229 молодих осіб з ЮРА в анамнезі, в ділянці шийки стегна та в інших ділянках скелета спостерігалася стабільно низька МЩКТ. В іншому дослідженні, у 41% молодих осіб, які мали ЮРА в анамнезі виявлено остеопенію або ОП [290], що підтверджують наші результати. Терапія ГК може сповільнити формування оптимального піку кісткової маси у молодих пацієнтів. Деякі автори, стверджують, що чим менша швидкість формування піку кісткової маси, тим вищий ризик розвитку ОП і переломів у зрілому віці [124]. На відміну від здорових людей, в яких пік кісткової маси досягається у підлітковому віці, у пацієнтів з ЮРА формування піку кісткової маси пригнічується шляхом прямих і непрямих механізмів, а саме за рахунок наявності захворювання запального характеру, медикаментозної терапії та іммобілізації [206].

При порівнянні даних аналогічних досліджень зниження МЩКТ до рівня остеопенії за Z-показником та Т-показником у молодих жінок з ЮРА [201] встановлено, що остеопенія на рівні ПВХ, ШСК та УВКП у більшому відсотку виявлялась у жінок відповідного віку, тоді як на рівні ВС остеопенія за Т-показником в нашому дослідженні виявлена у 24% проти 15% у жінок за даними попередніх досліджень [29]. З одного боку, така відмінність може бути пов'язана з невеликою групою пацієнтів чоловічої статі, що включено у дослідження. З іншого боку, дослідження Національної Охорони Здоров'я і Харчування США (NHANES) III, що базується на результатах найбільших одномоментних досліджень МЩКТ ШСК у дорослих чоловіків [101, 105, 302, 382], доводить, що у чоловіків пік МЩКТ на рівні стегна та ПВХ досягається до віку 20…30 років, тоді як пік МЩКТ на рівні ВС та УВКП – після 30 років. Це може пояснити, чому у нашої групи пацієнтів, які ще могли не досягти піку МЩКТ, отримані вищі показники остеопенії. Тому наші результати слід трактувати з обережністю, оскільки в дослідження включені пацієнти віком до 30 років, які ще могли не досягти піку МЩКТ у відповідних ділянках.

Хоча за даними Ferrari S. та співавт., рекомендовано проводити оцінку ОП за показником $T < -2{,}5$ [292], у нашому дослідженні виявлено, що діагностичну цінність мали як Т-показник, так і Z-показник у молодих жінок з ЮРА, тому нами продемонстровано, що для діагностики зниження рівня МЩКТ у молодих пацієнтів з ЮРА доцільно використовувати обидва показники. Отже, зниження рівня МЩКТ більше ніж на –2 SD порівняно з референтною нормою (Z-показник від –2 до +2) потрібно інтерпретувати з обережністю для молодих осіб, оскільки неточна "діагностика" ОП може призвести до призначення непотрібного медикаментозного лікування та гіпердіагностики захворювання, тому рекомендовано ретельне обстеження з використанням не лише Z-показника, а й Т-показника та динамічне спостереження за такими хворими.

Vasdev V. et al. показали, що ОП розвивається навіть у молодих чоловіків з раннім анкілозивним спондилітом, який так само як і ЮРА, є хронічним

запальним захворюванням, а МЩКТ не залежить від активності та загальної тривалості захворювання [100], хоча за даними наших досліджень, більш виражене зниження МЩКТ виявлено в пацієнтів з високою активністю за JADAS-10, порівняно з нижчою активністю у різних ділянках скелету. Наші результати співпадають з даними досліджень [260, 206, 290], де зниження МЩКТ спостерігається в усіх ділянках скелета у дітей, підлітків, а також у дорослих з ЮРА.

Відомо, що за результатами досліджень структурно-функціонального стану кісткової тканини, в чоловіків України ОП виявлено в 1% осіб вікової групи 20…29 років [30], однак, у нашому дослідженні, хворих з ЮРА ОП виявлено від 8% до 24% залежно від ділянки скелета, що значно перевищує показники у загальній популяції.

Медикаментозна терапія ГК може підвищити ризик розвитку ОП і остеопенії. Переломи тіл хребців більш характерні для дітей, які отримують загальну дозу не менше 5 мг за преднізолоном, з тривалим ліжковим режимом, з низькою МЩКТ і з низькою концентрацією 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові. В нашому дослідженні при оцінці МЩКТ у різних відділах скелету та Z- і Т-показників відповідних ділянок не виявлено її динамічних змін протягом року спостереження за дорослими пацієнтами з ЮРА на фоні терапії згідно УКПМД, тому для профілактики ОП в комплексне лікування слід включати препарати кальцію з вітаміном Д, фізичну активність та при необхідності – бісфосфонати. Зниження фізичної активності, м'язові атрофії, викликані високою активністю захворювання і обмеження рухів, також пов'язані з втратою кісткової маси. Це все може привести до системної або сегментарної затримки росту [62]. Разом із тим за відсутності профілактичних заходів щодо розвитку остеопенічного синдрому при ЮРА переломи кісток можуть розвиватися навіть у ранньому віці [124, 276].

В нашій роботі проведено дослідження впливу лікувальних заходів на формування віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у 167 пацієнтів з ЮРА в дорослому віці. Нами показано, що більшість пацієнтів

продовжують отримувати ХМПРП або ІБТ і 60,7% - має активне захворювання. Це перевищує дані Selvaas et al., які повідомили, що 41% пацієнтів з ЮРА мають активне захворювання через 30 років спостереження та співпадає з іншим дослідженням, в якому задокументовано 37…43% пацієнтів з активним захворюванням, але співпадає з іншим дослідженням [234], де виявлено 67% пацієнтів з активним захворюванням у дорослому віці. Автори пояснюють отриманий вищий відсоток тим, що вони використовували для оцінки активності захворювання шкали, які запроваджені при відповідних ревматологічних захворюваннях в дорослому віці. Хоча, на відміну від нашої роботи, вони не проводили спостереження за пацієнтами з більш сприятливим прогнозом ЮРА - персистивним олігоартритом, при якому часто розвивається ремісія [234]. Крім того, в наше спостереження включено 16,1% пацієнтів, які знаходяться в ремісії. В своїй роботі Giancane G. et al. [161] показали, що віддалені суглобові та позасуглобові наслідки ЮРА були більш виражені у тих пацієнтів, що приймали метотрексат, порівняно з пацієнтами на ІБТ, що відповідає нашим дослідженням.

На даний момент для ЮРА не існує чітких рекомендацій щодо цілей терапії та фіксованих часових рамок (cut-offs) лікування ні в дитячому, ні в дорослому віці. В ревматологічній службі охорони здоров'я дорослого населення існують докази, що при РА вироблення лікувальної стратегії є більш важливим, ніж використання якогось конкретного біологічного препарату чи ХМПРП [308], а в оновлених рекомендаціях EULAR 2016 року щодо лікування РА (EULAR-RA), стверджується, що лікування має бути спрямоване на досягнення тривалої ремісії або низької активності захворювання у кожного пацієнта і моніторинг слід проводити кожні 1…3 місяці при активному захворюванні [183]. Трайли з дослідження РА свідчать про важливе значення періодичного кількісного моніторингу індексу активності [308], та про доцільність коригування терапії, якщо немає поліпшення не більше ніж через 3 місяці після початку лікування або якщо ціль не досягнуто через 6 місяців [183].

Отже, за результатами наших досліджень доведено, що з метою зменшення розвитку віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці слід частіше призначати ХМПРП та ІБТ, а також уникати тривалого прийому та у високих дозах ГК.

У нашому дослідженні вперше проведено оцінку ефективності курації протягом 1 року молодих дорослих пацієнтів з ЮРА згідно УКПМД, який розроблений лише для пацієнтів з ЮРА до 18 річного віку. Серед обстежених ХМПРП застосовували в 96,4%, ІБТ - в 16,1%, добавки вітаміну Д – у 100%. Встановлено, що використання затвердженого протоколу лікування пацієнтів з ЮРА призводить в дорослому віці до зменшення тривалості ранкової скутості на 75%, покращення суглобового синдрому, що відобразилося в зменшенні кількості активних суглобів на 10,7%, артриту кистей на 9,0%, болю в хребті на 23,2%. Однак не виявлено динаміки лабораторних показників, JADAS-10 та стану МЩКТ. Також не виявлено позитивної динаміки з досягнення ремісії в дорослому віці. Тому важливим є розроблення УКПМД для дорослих пацієнтів з ЮРА 18+ з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання та з розширенням терапевтичних можливостей.

За результатами нашого дослідження можна зробити висновки, що у обстеженої когорти молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці, з різних регіонів України ремісія була виявлена у 17,6% (найчастіше при олігоартриті персистивному – 39,3%), що свідчить про те, що в дорослому віці не досягається цілі лікування T2T. У пацієнтів з активним захворюванням на 63,6 % частіше розвивається деформація суглобів та на 26,7% – потреба в їх протезуванні, у них на 18,7% гірше фізичне благополуччя за опитувальником якості життя, ніж у пацієнтів, що досягли ремісії, хоча психічне благополуччя страждає як в пацієнтів з активним захворюванням, так і в ремісії, що може бути обумовленим високим рівнем алекситимії в обох групах. У 18 (13,4%) була виявлена субклінічна депресія, а у 35 (26,5%) пацієнтів депресія різної ступені за опитувальником PHQ-9, за її відсутності у пацієнтів в ремісії.

Активне захворювання частіше асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини в дорослих на рівні ШСК та УВКП (на 8,1% та 10,5% відповідно), що може бути пов'язаним з частішим прийомом ГК (на 13,9%) за відсутності відмінностей щодо тривалості терапії ХМПРП. При мультиваріантному аналізі на розвиток ремісії в дорослому віці достовірно впливають з клінічних проявів наявність артриту більше 3 суглобів (ВШ=0,459; 95% ДІ 0,347-0,770; p<0,05), артриту кистей в дитинстві (ВШ=0,082; 95% ДІ 0,009-0,739; p=0,001) та величина активності за JADAS-10 в дебюті (ВШ=0,758; 95% ДІ 0,589-0,896; p=0,001) більше 6 балів. З лікувальних засобів – прийом ІБТ в анамнезі (ВШ=0,767; 95% ДІ 0,054-0,811; p<0,05) та тривалість прийому ХМПРП (ВШ=0,741; 95% ДІ 0,636-0,863; p=0,001) більше 1,5 роки (AUC=0,695, p=0,042).

Наші дослідження відрізняються від результатів [334], де автори показали, що активність ЮРА і відвідуваність медичних закладів залишалися стабільними протягом етапу переходу до дорослої ревматологічної служби. В цьому дослідженні у період переходу від дитячої до дорослої ревматологічної служби частка пацієнтів з ЮРА на ІБТ була високою, а активність захворювання була низькою. Автори дослідження [334] показали, що частка пацієнтів на ІБТ була вищою (48%), ніж у нашій роботі (22,9%), що пояснює нижчу активність захворювання та гірше забезпечення наших пацієнтів ІБТ. Хоча результати нашої роботи відповідають іншому недавньому дослідженню, проведеному в Тампере, Фінляндія, де 29% дорослих хворих на ЮРА підлітків і молодих були на ІБТ і 58% пацієнтів мали різну ступінь активності захворювання протягом попереднього року [162].

Високі показники відвідуваності медичних закладів та ремісії і низька активність захворювання, а також хороший функціональний статус можуть бути досягнуті лише шляхом суворого контролю хвороби, вироблення стратегії лікування, яка є привабливою та зрозумілою для пацієнтів та покращеними відносинами між лікарем та пацієнтом в перехідний період пацієнтів з ЮРА до дорослої ревматологічної служби. Перспективні дослідження як і раніше

необхідні, щоб оцінити довгострокові впливи лікування ІБТ на ЮРА в дорослому віці. Наше дослідження підкреслює, що для лікування підлітків та молодих людей необхідно призначення ІБТ для контролю захворювання. З метою покращення ведення та досягнення оптимальних результатів лікування молодих пацієнтів з ЮРА в перехідний період та в подальшому в дорослій ревматологічній службі необхідні спеціальні знання та навички спілкування.

Отже, за результатами наших досліджень, доведено, що молоді люди з ЮРА у період переходу від дитячої до дорослої служби охорони здоров’я та в дорослому віці потребують ретельного спостереження ревматолога з залученням суміжних спеціалістів для корекції стану та запобігання значних суглобових та позасуглобових пошкоджень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної проблеми ревматології, а саме розроблено і обґрунтувано 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 виявленим 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 рр., 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 Т-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 скутості 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 скутості в дитинстві, наявність у дитинстві симетричного артриту, 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 Т-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.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1. Бережний В. В., Марушко Є. Ю. Стан судинної стінки та функції ендотелію у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом. *Укр. мед. часопис*. 2013. №1 (93) – I/II. С. 168–170.
2. Бойко Я. Є. HLA-B27 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом: клінічна оцінка 72 хворих. *Укр. ревматолог. журнал*. 2007. №2 (28). С. 61–65.
3. Бойко Я. Є., Омельченко Л. І., Чернишов В. П. Прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу. *Укр. ревматолог. журнал*. 2014. №58 (4). С. 50–54.
4. Випадок глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу на тлі ювенільного ревматоїдного артриту. / В.Є. Кондратюк, О.І. Івашківський, М.Б. Джус В.О. Коржук. *Укр. ревматолог. журнал*. 2015. Т. 60. № 2. С. 82-87.
5. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імунологічними/генетичнми маркерами. / М.Б. Джус, Г.В. Мостбауер, Т.А. Карасевська, О.І. Івашківський. *Галицький лік. вісник.* 2017. Т. 24. №3. С. 7-11.
6. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В., Плудовські П., Балацька Н.І. [та ін.] // Під ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014, 262 с.
7. Джус М. Б. Вплив ювенільного ідіопатичного артриту на якість життя у молодих людей в перехідний період до дорослої ревматологічної служби. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2017. Т. 2. №4. С. 1–8. Доступно на: https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/78 DOI: 10.26766/pmgp.v2i4.78

8. Джус М. Б. Психоемоційний стан у молодих дорослих з ювенільним ідіопатичним артритом. *Acta medica Leopoliensia*. 2017. Т. 23. №1-2. С. 44-51.

9. Джус М.Б. Асоціації клінічного, психоемоційного стану та характеру патогенетичної терапії з розвитком ремісії у дорослих пацієнтів з ЮРА. *Медична наука України*. 2018. Т. 14. № 1-2. С. 24-33.

10. Джус М.Б. Віддалені наслідки ювенільного ідіопатичного артриту в дорослому віці. *Здоров'я України*. 2018. Т. 2. № 57. С. 69–70.

11. Джус М.Б. Вплив терапії на розвиток віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом. "*ScienceRise: Medical Science".* 2018. V. 6 (26), С.20-26.

12. Джус М.Б. Динамічне спостереження за дорослими пацієнтами з ювенільним ревматоїдним артритом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. 3(35). С. 52-60

13. Джус М.Б. Забезпечення послідовності ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом: від дитячого до дорослого ревматолога. *Здоров'я України*. 2015. Т. 3. № 40. С. 50–51.

14. Джус М.Б. Оцінка активності захворювання у дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в анамнезі. *Укр. ревматолог. журнал*. 2017. № 67 (1). С. 56-61.

15. Джус М.Б. Проблема передачі хворого на ювенільний ревматоїдний артрит від дитячого до дорослого ревматолога. *Укр. ревматолог. журнал*. 2015. Т. 61. № 3. С. 35-39.

16. Джус М.Б. Ремісія та активне захворювання у молодих дорослих пацієнтів на етапі переходу з дитячої до дорослої служби охорони здоров'я та в дорослому віці розвитку. *Галицький лікарський вісник*. 2018. Т. 25, №3. С 12-16.

17. Джус М.Б. Розвиток остеопорозу у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Т. XLIII. Медичні науки. Лікарський збірник. Нова серія*.. 2015. Т. XXVII. С. 48-62.

18. Джус М.Б. Стандарти та рекомендації з перехідної допомоги пацієнтам молодого віку з ювенільним початком ревматичних захворювань (EULAR/PReS, листопад, 2016 р.) *Здоров'я України*. 2016. Т.6. № 49. С. 54-55.

19. Джус М.Б. Фактори ризику розвитку низького рівня якості життя у дорослих хворих з ювенільним ідіопатичним артритом. *Галицький лікарський вісник.* 2018. Т. 25. №2. С. 7-10. E2018212 DOI: 10.21802/gmj.2018.2.12

20. Джус М.Б. Якість життя та віддалені наслідки у молодих дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в Україні. Acta Medica *Leopoliensia.* 2017. Vol. XXIII. №4. С. 4-11.

21. Джус М.Б., Марушко Т.В., Носовець О.К. Прогнозування віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. *Здобутки клін. і експеримент. мед*. 2018. Т. 1. № 33. С. 80-89.

22. Джус МБ. Спосіб прогнозування віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень при різних варіантах ювенільного ревматоїдного артриту у дорослому віці. Інформаційний лист. Випуск 2 з проблеми "Ревматологія". Київ: Укрмедпатентінформ, МОЗ України; 2018. 6 с. № 292

23. Дискусійні питання обгрунтування статусу діагнозу "Ювенільний ревматоїдний артрит" в категорії дорослого населення у випадках дебюту хвороби в дитячому та підлітковому віці / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, О. Б. Яременко [та ін.]. *Укр. ревматолог. журнал*. 2016. №63. С. 5–7.

24. Каладзе Н. Н., Кабатова И. Н. Психологическое состояние больных ювенильным ревматоидным артритом в аспекте необходимости комплексного медико психологического сопровождения с

использованием арт-терапии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013. №16 (3). С. 44–47.

25. Клінічний перебіг ювенільного ідіопатичного артриту у HLA-B27-позитивних пацієнтів у дорослому віці. / М.Б. Джус, Г.В. Мостбауер, Т.А. Карасевська, О.І. Івашківський. *Медична наука України*. 2017. Т. 13. №1-2. С. 12-20

26. Мысливец М. Г., Парамонова Н. С. Ассоциации уровня витамина D с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017. №3 (53). С. 40–44.

27. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті) : у 3 т. К., 2004. 480 с.

28. Поворознюк В. В., Амосова К. М., Джус М. Б. Вікові особливості мінеральної щільності кісткової тканини у молодих жінок з ювенільним ідіопатичним артритом. *Укр. ревматолог. журнал*. 2017. Т. 3. № 69. С. 22–26.

29. Поворознюк В.В., Джус М.Б. Минеральная плотность костной ткани у женщин молодого возраста с ювенильным идиопатическим артритом. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2018; Т. 16. № 20. С. 147-51.

30. Поворознюк В. В., Орлик Т. В., Крєслов Є. О. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнень у чоловіків. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2012. №2 (06). С. 6–9.

31. Поворознюк В.В., Джус М.Б. Bone mineral density, T- and Z-scores in young men with juvenile idiopathic arthritis. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2017. Т. 7. №4. С. 10-15.

32. Популярная психиатрия: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы психиатрам / О. Чабан, Е. Хаустова, Е. Москаленко-Моспаненко [и др.]. К., 2014. 152 с.

33. Прогнозування віддалених наслідків олігоартикулярного варіанта ювенільного ідіопатичного артриту. / М.Б. Джус, Т.В. Марушко, Г.В.

Мостбауер, [та ін.] *Укр. ревматолог. журнал*. 2018. Т. 1.і №71. С. 46-54

34. Прогнозування віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. / М.Б. Джус, Т.В. Марушко, Г.В. Мостбауер, О.І.Івашківський, І.В.Курильчик, Н.А.Єгорова, О.К.Носовець. .*Медична наука України*. 2017. Т. 13. №3-4. С. 28-37

35. Спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту : пат. 43536 Україна. №2001010384 ; заявл. 18.01.2001 ; опубл. 17.12.2001, Бюл. №11. 3 с.

36. Стан артеріальної гемодинамікиза даними аналізу пульсової хвилі в молодих дорослих з ювенільним ідіопатичним артритом. / К. М. Амосова, М. Б. Джус, Т. В. Марушко, Н.В. Шишкіна, О.І.Рокита, Г.В.Мостбауер, Т.А.Карасевська, О.І.Івашківський. *Серце і судини*. 2016. Т. 4. № 56. С. 53–60

37. Традиційні та специфічні фактори ризику розвитку атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак / К. М. Амосова, О. Б. Яременко, І. Г. Матіящук [та ін.]. *Укр. ревм. журн*. 2012. №47 (1). С. 5–11.

38. Ювенільний ідіопатичний артрит /Бойко Я.Є., Чернишов В.П., Омельченко Л.І., Грицюк І.І., Романишин Я.Ю., Козак Р.П., Джус М.Б. // За ред.: Я Бойко. Львів: Світ; 2017. с. 167–173..

39. Ювенільний ідіопатичний артрит у дорослих пацієнтів: аналіз клінічних даних / М.Б. Джус, Г.В. Мостбауер, Т.А. Карасевська, О.І.Івашківський, Я.Є.Бойко. ScienceRise: *Medical Science.* 2017. Vol. 6 (14). С. 8-13.

40. Ювенільний ревматоїдний артрит, ендокринна артропатія чи гіпермобільний синдром? / М.Б. Джус, Т.В. Марушко, О.І. Івашківський [Т.А. Карасевська, В.Є. Кондратюк, О.С. Курішко.. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015. Т. 4 . № 52. С. 13-21.

41. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2010. №69 (9). P. 1580–1588. DOI : 10.1136/ard.2010.138461.

42. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features / T. Beukelman, N. M. Patkar, K. G. Saag [et al.]. *Arthritis Care Res*. 2011. Vol. 63. P. 465–482.
43. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D. C. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett [et al.]. *Circulation*. 2014. Vol. 129 (5, Suppl. 2). P. 49–73.
44. A Systematic Review of the Role of Gender in Securing and Maintaining Employment Among Youth and Young Adults with Disabilities / S. Lindsay, E. Cagliostro, M. Albarico [et al.]. *J. Occup. Rehabil*. 2018. Vol. 28 (2). P. 232–251. DOI : https://doi.org/10.1007/s10926-017-9726-x.
45. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis / R. M. R. Pereira, V. Falco, J. E. Corrente [et al.]. *Clin. and Exp. Rheum*. 1999. Vol. 17 (2). P. 251–255.
46. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis / A. Magnani, A. Pistorio, S. Magni-Manzoni [et al.]. *J. Rheumatol*. 2009. Vol. 36. P. 628–634. DOI : 10.3899/jrheum.080560.
47. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis / E. R. Weitzman, L. E. Wisk, P. K. Salimian, K. M. Magane. J. *Patient Rep. Outcomes*. 2017. Vol. 2. P. 1–11. DOI : https://doi.org/10.1186/s41687-017-0025-2.
48. Addressing Mental Health in Pediatric Rheumatology / T. B. Rubinstein, A. M. Davis, M. Rodriguez [et al.]. *Curr. Treat. Options in Rheum*. 2018. Vol. 4. P. 55. DOI : https://doi.org/10.1007/s40674-018-0092-4.
49. Adler R. A. Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2011. №3 (4). P. 191–200.

50. Adult patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective review / A. M. Kolomeyer, E. S. Crane, Y. Tu [et al.]. *Canadian J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 52. P. 458–462.
51. Ahmed S. Age at Diagnosis and Parental Involvement as Predictors of Adult Adjustment to Chronic Illness. Roosevelt University, ProQuest Dissertations Publishing, Chicago, Illinois, 2017. 10618302.
52. Al Marri M., Qari A., Al-Mayouf, S. M. Juvenile idiopathic arthritis in multiplex families: longitudinal follow-up. *Int. J. Rheum. Dis*. 2017. №20 (7). P. 898–902. DOI : 10.1111/1756-185X.13092
53. Al-Mayouf S. M., Noninflammatory disorders mimic juvenile idiopathic arthritis. *Internat. J. Ped. and Adolescent Medicine*. 2018. Vol. 5. P. 1–4. DOI : https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2018.01.004.
54. Alexithymia and chronic pain: The role of negative affectivity / S. Makino, M. P. Jensen, T. Arimura [et al.]. *Clin. J. Pain*. 2013. Vol. 29. P. 354–361.
55. Alexithymia and Early Maladaptive Schemas in chronic pain patients / A. S. Saariaho, T. H. Saariaho, A. K. Mattila [et al.]. *Scand. J. Psychol*. 2015. Vol. 56. P. 428–437.
56. Alexithymia and pain in three chronic pain samples: comparing Caucasians and African Americans. / M.A. Lumley, A.M. Radcliffe, D. J. Macklem [et al.]. *Pain. Med*. 2005. Vol. 6. P. 251–261.
57. Alexithymia does not predict the persistence of medically unexplained physical symptoms. / C. G. Kooiman, J. H. Bolk, H. G. Rooijmans [et al.] *Psychosom. Med*. 2004. Vol. 66. P. 224–32.
58. Alexithymia in fibromyalgia syndrome: associations with ongoing pain, experimental pain sen – sitivity and illness behavior / A. Huber, A. L. Suman, G. Biasi [et al.]. *J. Psychosom. Res*. 2009. Vol. 66. P. 425–33.
59. Alexithymia in somatoform disorder patients with chronic pain / B. J. Cox, K. Kuch, J. D. Parker [et al.]. J. *Psychosom. Res*. 1994. Vol. 38. P. 523–527.
60. Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: the Hisayama Study /

M. Shibata, T. Ninomiya, M. P. Jensen [et al.]. *PLoS One*. 2014. Vol. 9 (3). e90984. DOI : 10.1371/journal.pone.0090984.

61. Alexithymia, anger and psychological distress in patients with myofascial pain: a case-control study / L. Castelli, F. De Santis, I. De Giorgi [et al.]. *Front Psychol.* 2013. Vol. 4. P. 490.
62. Alsulami R. A., Alsulami A. O., Muzaffer M. A. Growth Pattern in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Study. *Open J. Rheum. and Autoimmune Dis.* 2017. Vol. 7. P. 80–95. DOI : https://doi.org/10.4236/ojra.2017.71007
63. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women / P. Segers, D. Mahieu, J. Kips [et al.]. *Hypertensio*n. 2009. Vol. 54. P. 414–420.
64. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties / T. Beck, N. Epstein, G. Brown, R. A. Steer. J. *Consulting and Clin. Psychol*. 1988. Vol. 56 (6). P. 893–897.
65. An urge for change: transitional care for young adults with juvenile idiopathic arthritis / J. W. Ammerlaan, L. W. Scholtus, H. J. Bijlsma [et al.]. *Patient. Educ. Couns*. 2013. Vol. 92. P. 127–129.
66. Analysis of disease activity. functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study / G. Z. Susic, R. M. Stojanovic, N. N. Pejnovic [et al.]. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011. Vol. 29. P. 337–344.
67. Anticitrullinated protein antibodies and radiological progression in juvenile idiopathic arthritis / J. Lipinska, H. Brózik, J. Stanczyk [et al.]. *J. Rheumatol*. 2012. Vol. 39. P. 1078–1087. DOI : 10.3899/jrheum.110879.
68. Antinuclear antibody- positive cohort constitutes homogeneous entity in juvenile idiopathic arthritis / Xiaolin Ma, Le Xin, Juan Sun [et al.]. *Modern Rheum.* 2016. 26 (1). P. 75-79. DOI: 10.3109/14397595.2015.1056993

69. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. / A. Ravelli, G.C. Varnier, S. Oliveira, [et al.] *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63 (1). P. 267-282.
70. Apkarian V., Baliki M., Geha P. Towards theory of chronic pain. *Prog. Neurobiol*. 2009. Vol. 87. P. 81–97.
71. Apkarian V., Hashmi J., Baliki M. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011. Vol. 152. P. 49–64.
72. Arterial haemodynamics and coronary artery calcification in adult patients with juvenile idiopathic arthritis / H. A. Aulie, A. M. Selvaag, A. Günther [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74 (8). P. 1515–1521.
73. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed Disease Activity Score in patients with ankylosing spondylitis / D. van der Heijde, E. Lie, T. K. Kvien [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. Vol. 68. P. 1811–1818. DOI : 10.1136/ard.2008.100826.
74. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross – sectional long-term followup study / M. Zak, C. Hassager, D. J. Lovell [et al.]. *Arth. & Rheum*. 1999. Vol. 42 (4). P. 790–798.
75. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1994. №843. P. 1–129.
76. Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom / C. Jenkinson, S. Stewart-Brown, S. Petersen, C. Paice. *J. Epidemiol. Community Health*. 1999. Vol. 53 (1). P. 46–50.
77. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study / E. M. Clark, A. R. Ness, N. J. Bishop, J. H. Tobias. J. *Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 9 (21). P. 1489–1495. DOI : doi.org/10.1359/jbmr.0601
78. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and deuced lipoprotein associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity / A.D. Tselepis, M.Elisaf, S.

Besis [et al.]. *Arthritis Rheum*. 1999. 42. P. 373-383. doi: 10.1002/1529-0131 (199902) 42:2,373:AID- ANR21.3.0.CO; 2-3.

79. Atlas da Educação – Contextos sociais e locais do sucesso e insucesso: Portugal 1991–2012 / D. Justino, L. Pascueiro, L. Franco [et al.]. URL : http://www.epis.pt/mediadores/atlas-da-educacao (accessed Jun. 2016).
80. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment / S. J. Wang, Y. H. Yang, Y. T. Lin [et al.]. *Clin. Rheum.* 2002. Vol. 21 (5). P. 363–368.
81. Avoidance and cognitive fusion-central components in pain related disability? Development and preliminary validation of the Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS). / R. K. Wicksell, J. Renöfält, G. L. Olsson [et al.]. *Eur. J. Pain.* 2008. Vol. 12 (4). P. 491-500.
82. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella, O. Herbin, J. D. Bouaziz [et al.]. *J. Exp. Med*. 2010. Vol. 207. P. 1579–1587.
83. Badley B. W., Ansell B. M. Fractures in still's disease. *An. of the Rheum. Dis*. 1960. Vol. 19 (2). P. 135–142.
84. Baja densidad mineral ósea en artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores relacionados. / Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Martín Pedraz L, et al. *An. Pediatr.* (Barc). 2017. 87. P. 218–225.
85. Baker T. A., Green C. R. Intra race differences among black and white Americans presenting for chronic pain management: the influence of age, physical health, and psychosocial factors. *Pain Med*. 2005. Vol. 6. P. 29–38.
86. Barsalou J., Bradley T. J., Silverman E. D. Cardiovascular risk in pediatric-onset rheumatological disease. *Arthritis Res & Therapy*. 2013. Vol. 15. P. 212.
87. Barth S. K. Verlauf der Juvenilen Idiopathischen Arthritis im Erwachsenenalter : Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie / Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. München, 2017. 69 s.

88. Base de dados Portugal contemporâneo–PORDATA. URL : http://www.pordata.pt/Europa/População+residente+idade+média-2265 (accessed 17 Mar. 2016).
89. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort / N. J. Goodson, D. P. Symmons, D. G. Scott [et al.]. *Arthrit and Rheum*. 2005. Vol. 52. №8. P. 2293–2299.
90. Benetos A., Thomas F., Joly L. Pulse pressure amplification: a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 1032–1037.
91. Berntson L., Nordal E., Aalto *K*. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year follow up cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2013. Vol. 40. P. 725–731.
92. Bianchi M. L. Glucorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcified Tissue International*. 2002. Vol. 5. P. 384–390.
93. Bianchi M. L. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007. Vol. 4 (41). P. 486–495. DOI : doi.org/10.1016/j.bone.2007.07.008.
94. Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. / M.G. Barnes, A.A. Grom, S.D. Thompson, [et al.] *Arthritis Rheum*. 2010. 62 (11). P. 3249-3254.
95. Bone fragility in men–where are we? / E. Seeman, G. Bianchi, S. Khosla [et al.]. *Osteoporos. Int*. 2006. Vol. 17 (11). P. 1577–1583.
96. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography / S.Stagi, L.Cavalli, C. Signorini, [et al.] *Arthr Res & Ther*. 2014. 16: R83 http://arthritis-research.com/content/16/2/R83

97. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis / M. L. Blanchi, R. Cimaz, E. Galbiati [et al.]. *Osteoporosis Internat*. 1999. Vol. 10 (1). P. 20–25.

98. Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis / M. Rooney, U. M. Davies, J. Reeve [et al.]. *J. of Rheum*. 2000. Vol. 27 (4). P. 1073–1081.

99. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study / A. Goulding, I. E. Jones, R. W. Taylor [et al.]. *J. of Pediatrics.* 2001. Vol. 139 (4). P. 509–515.

100. Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis / V. Vasdev, D. Bhakuni, M. K. Garg [et al.]. *Int. J. Rheum. Dis*. 2011. Vol. 14 (1). P. 68–73. DOI : 10.1111/j.1756-185X.2010.01577.x.

101. Bone mineral density reference ranges for Australian men: Geelong Osteoporosis Study / M. J. Henry, J. A. Pasco, S. Korn [et al.]. *Osteoporos Int*. 2010.Vol. 21 (6). P. 909–917. DOI : 10.1007/s00198–009–1042–7.

102. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis / A. Górska, M. Urban, M. Bartnicka [et al.]. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2008. Vol. 10 (1). P. 54–62.

103. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis / P. H. Pepmueller, J. T. Cassidy, S. H. Allen, L. S. Hillman. *Arth.&Rheum*. 1996. Vol. 39 (5). P. 746–757. DOI : 10.1002/art.1780390506.

104. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis / G. Simonini, T. Giani, S. Stagi [et al.]. *Rheumatol*. 2005. Vol. 44 (6). P. 777–780.

105. Bonny L. Specker, Howard E. Wey, Eric P. Smith. Rates of bone loss in young adult males. Int. *J. Clin. Rheumtol.* 2010. Vol. 5 (2). P. 215–228. DOI : 10.2217/ijr.10.7.

106. Brabnikova Maresova K. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Research. *J. of Osteoporosis*. 2011. P 1–7. DOI : 10.4061/2011/569417.

107. Bruce B., Fries J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005. Vol. 23. P. 14–18.

108. Bulatovic M., Lara D. de Vries, Vastert S. J. Interpretation of the juvenile arthritis disease activity score: responsiveness, clinically important difference and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2014. Vol. 53. 307–312. DOI : 10.1093/rheumatology/ket310

109. Burgos-Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann. Rheum. Dis*. 2002. Vol. 61. Suppl. 3. P. 33–39.

110. Campolina A. G., Ciconelli R. M. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life. *Acta Reumatol*. Port. 2008. Vol. 33 (2). P. 127–133.

111. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Current Osteoporosis Reports.* 2005. Vol. 3 (3). P. 98–102.

112. Cardio-vascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D. H. Solomon, E. W. Karlson, E. B. Rimm [et al.]. *Circulation*. 2003. Vol. 107. №9. P. 1303–1307.

113. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers, P. J. Nicola, C. S. Crowson [et al.]. *Arthritis and Rheumatism.* 2005. Vol. 52. №3. P. 722–732.

114. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / O. T. Raitakari, M. Juonala, M. Kahonen [et al.]. *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2277–2283.

115. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young,

Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics / R. E. Kavey, V. Allada, S. R. Daniels [et al.]. *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2710–2738.

116. Carle A.C., Dewitt E.M., Seid M. Measures of health status and quality of life in juvenile rheumatoid arthritis: pediatric Quality of life inventory (PedsQL) Rheumatology Module 3.0, Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ), Paediatric Rheumatology Quality of life Scale (PRQL), and childhood arthritis health profile (CAHP). *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2011. Vol. 63. P. S438–445.

117. Carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis / A. M. van Sijl, M. J. Peters, D. K. Knol [et al.]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011. Vol. 40. №5. P. 389–397.

118. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, J. Martin, M. A. Gonzalez-Gay. *Sem Arthr and Rheum*. 2009. Vol. 38. №5. P. 366–371.

119. Celikel F. C., Saatcioglu O. Alexithymia and anxiety in female chronic pain patients. *Ann Gen Psychiatry*. 2006. Vol. 5. P. 13.

120. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II / C. M. McEniery, Yasmin, B. McDonnell [et al.]. *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P. 1476–1482.

121. Central versus peripheral arterial sti ness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease / S. Tsuchikura, T. Shoji, E. Kimoto [et al.]. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 211. P. 480–485.

122. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis / A. P. Vlahos, P. Theocharis, A. Bechlioulis [et. al.]. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011. Vol. 63. P. 1736–1744.

123. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study / S. Li, W. Chen, S. R. Srinivasan [et al.]. *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2271–2276.

124. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database / J. M. Burnham, J. Shults, R. Weinstein [et al.]. *An. of the Rheum. Dis*. 2006. Vol. 65 (8). P. 1074–1079.

125. Children's experiences of living with juvenile idiopathic arthritis: a thematic synthesis of qualitative studies / A. Tong, J. Jones, J. C. Craig [et al.]. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2012. Vol. 64. P. 1392–1404.

126. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review / I. Roifman, P. L. Beck, T. J. Anderson [et al.]. *Can. J. Cardiol*. 2011. Vol. 27. P. 174–182.

127. Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity / L. Cantarini, G. Simonini, A. Fioravanti [et al.]. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011. Vol. 29. P. 1044–1048.

128. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54. P. 2665–2673. DOI : 10.1002/art.21972.

129. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, M. G. Larson, M. J. Keyes [et al.]. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 613–619.

130. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. / J. F. Swart, E.H.van Dijkhuizen, N.M.Wulffraat [et al.]. *Ann Rheum Dis.* published online First: doi:10.1136/ annrheumdis-2017-212104

131. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis / J. F. Swart, E. H.

P. van Dijkhuizen, N. M. Wulffraat [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2018. Vol. 77. P. 336–342. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212104.

132. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis / A. Consolar, G. Giancane, B. Schiappapietra [et al.]. *Pediatric Rheumatology*. 2016. Vol. 14. P. 23. DOI : doi.org/10.1186/s12969-016-0085-5.

133. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis / M. J. Eimer, W. J. Brickman, R. Seshadri [et al.]. *J. Pediatr*. 2011. Vol. 159. P. 795–801.

134. Common carotid intima- media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter / M. L. Bots, D. E. Grobbee, A. Hofman, J. C. Witteman. *Stroke.* 2005. Vol. 36. P. 762–767.

135. Conti P., Shaik-Dasthagirisaeb Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells. Cent. Eur. J. Immunol. 2015. 40 (3). P. 380–386. Published online 2015 Oct 15. doi: 10.5114/ceji.2015.54603

136. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients / J. Anderson, H. Sayles, J. R. Curtis. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2010. Vol. 62 (10). P. 1481–1488.

137. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis / M. Urban, E. Pietrewicz, A. Gorska [et al.]. *Med. Wieku Rozwoj*. 2009. Vol. 13. P. 277–282.

138. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis / M. Urban, E. Pietrewicz, A. Go ́rska [et al.]. *Med Wieku Rozwoj*. 2009. Vol. 13. №4. P. 277–282.

139. Cost of Depression in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Evidence from Administrative Data / F. Guelfucci, Y. Kaneko, J. Mahlich, R.

Sruamsiri. *Rheumatol.* Ther. 2018. Vol. 5 (1). P. 171–183. DOI : https://doi.org/10.1007/s40744-018-0096-4.

140. Cotts K. G., Jumani S. Transition Care of Teens with Chronic Health Conditions. *Handbook of Outpatient Medicine* / Eds. : Sydney E., Weinstein E., Rucker L. *Springer.* 2018. P. 27–51. DOI : https://doi.org/10.1007/978-3-319-68379-9_2

141. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis / M. Yilmaz, S. G. Kendirli, D. Altintas [et al.]. *Clin Rheum*. 2001. Vol. 20. №1. P. 30–35.

142. Dae Chul Jeong. Assessment of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 21 (6). P. 289–296. DOI : https://doi.org/10.4078/jrd.2015.19.6.289.

143. Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. / L.E. Schanberg, K. K. Anthony, K. M. Gil [et al.] *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48 (5). P. 1390-1397.

144. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis / R.G.Marangoni, A.L.Hayata, E.F. Borba [et al.]. *Clinics.* 2011. 66 (9). P. 1549-1552

145. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis / R. G. Marangoni, A. L. Hayata, E. F. Borba [et al.]. *Clinics (Sao Paulo).* 2011. Vol. 66. P. 1549–1552.

146. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis / R. Gonc¸alves Marangoni, A. L. Hayata, E. F. Borba [et al.]. *Clinics.* 2011. Vol. 66. №9. P. 1549–1552.

147. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score / A. Consolaro, N. Ruperto, G. Bracciolini [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2014. Vol. 73 (7). P. 1380–1383.

148. Del Giudice E., Swart J. F., Wulffraat N. M. Juvenile Idiopathic Arthritis. Comorbidity in Rheumatic Diseases / Ed. El Miedany Y. Springer, 2017. P. 265–288. DOI : doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2_13.

149. Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) / B. Margetić, B. Aukst-Margetić, E. Bilić [et al.]. Eur. Psychiatry. 2005. Vol. 20 (3). P. 274-276.

150. Depression, anxiety and pain in juvenile idiopathic arthritis / D. Erdogdu, O. Kasapcopur, G. Cimen [et al.]. Pediatric Rheumatology. 2008. Vol. 6 (Suppl. 1). P. 175.

151. Dersh J., Gatchel R. J., Polatin P. Chronic spinal disorders and psychopathology: Research findings and theoretical considerations. Spine. 2001. Vol. 1. P. 88–94.

152. Development and initial validation of a radiographic scoring system for the hip in juvenile idiopathic arthritis / M. Bertamino, F. Rossi, A. Pistorio [et al.]. *J. Rheumatol*. 2010. Vol. 37. P. 432–439. DOI : 10.3899/jrheum.090691

153. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis / S. Viola, E. Felici, S. Magni-Manzoni [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52. P. 2092–2102.

154. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis / A. Consolaro, N. Ruperto, A. Bazso [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 61. P. 658–666. DOI : 10.1002/art.24516.

155. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis / A. Consolaro, N. Ruperto, A. Bazso [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 61. P. 658–66. DOI : 10.1002/art.24516.

156. Development and validation of apreliminary definition of minimal disease activity in juvenile idiopathic arthritis / S. Magni-Manzoni, N. Ruperto, A. Pistorio [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59. P. 1120–1127.

157. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis / A. M. van Gestel, M.

L. L. Prevoo, M. A. van't Hof [et al.]. *Arthritis Rheum*. 1996. Vol. 39. P. 34–40.

158. Development of a clinical transition pathway for adolescents in the Netherlands / M. Walter, J. M. W. Hazes, R. J. E. M. Dolhain [et al.]. *Nursing Children and Young People.* 2017. Vol. 29 (9). P. 37–43. DOI : 10.7748/ncyp.2017.e932.

159. Di Tella M., Castelli L. Alexithymia in Chronic Pain Disorders. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2016. Vol. 18. P. 41. DOI : 10.1007/s11926-016-0592-x.

160. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Consensus development conference. *American J. Med*. 1991. Vol. 90. P. 170–210.

161. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era / G. Giancane, V. Muratore, V. Marzetti [et al.]. *Arthr Res & Ther.* 2019. Vol. 21. P. 168. DOI: 10.1186/s13075-019-1950-7

162. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. / K.L. Vidqvist., M Malin., T. Varjolahti-Lehtinen [et al.]. *Rheumatol.* 2013. Vol. 52. P. 1999–2003.

163. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort / L. Watson, V. Leone, C. Pilkington [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64. P. 2356–2365.

164. Disease Course, Outcome, and Predictors of Outcome in a Population-based Juvenile Chronic Arthritis Cohort Followed for 17 Years / L. Bertilsson, B. Andersson-Gare, A. Fasth [et al.]. *J. Rheum*. 2013. Vol. 40 (5). P. 715–724. DOI : 10.3899/jrheum.120602

165. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis / A. M. Selvaag, H. A. Aulie, V. Lilleby, B. Flatø. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75. P. 190–195. DOI : 10.1136/annrheumdis-2014-2060.

166. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis / A. Selvaag, H. Aullie, V. Lilleby [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2014. Vol. 10. p. 1–6.

167. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. / A.M. Selvaag, H.A. Aulie, V. Lilleby [et al.]. *Ann of Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75. P.190-195.

168. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPA-negative early rheumatoid arthritis? YES / G. Ferraccioli, B. Tolusso, A. L. Fedele, E. Gremese. RMD Open. 2016. Vol. 2 (1). e000263.

169. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis / N.T.Ilowite, P. Samuel, L. Beseler [et al.]. *J. Pediatrics*. 1989. 114. P. 823-826. doi: 10.1016/ S0022-3476(89)80148-9

170. Dzhus M. Alexithymia and quality of life in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Архів. клін. мед*. 2018. Т. 24. № 1. С. 16-20. E201814 DOI: 10.21802/acm.2018.1.4

171. Dzhus M., Y. Boyko. 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. Vol. 77. Suppl. P. A1660; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1248

172. Dzhus M. Juvenile Idiopathic Arthritis in Adults: Long-Term observation of Ukrainian patients. *Архів клінічної медицини*. 2017. Vol 1. No. 24. C. 10-14

173. Early predictors of longterm outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis: subset-specific correlations / K. Oen, P. N. Malleson, D. A. Cabral [et al.]. *J. Rheumatol*. 2003. Vol. 30. P. 585-593.

174. Education and employment in patients with juvenile idiopathic arthritis– a standardized comparison to the German general population / J. Schlichtiger, J. P. Haas, S. Barth [et al.]. *Pediatric Rheumatol*. 2017. Vol. 15. P. 45.

175. Effects of the use of growth hormone in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / R.Frittoli, B.Longhi, A.Silva, [et al] *Rev. Bras. Reumatol*. 2017. Vol.57 (2). São Paulo Mar./Apr. dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.009

176. Effects on bone metabolism of one year recombinant human growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis undergoing chronic steroid therapy / G. Touati, J. C. Ruiz, D. Porquet [et al.]. *J. of Rheum*. 2000. Vol. 27 (5). P. 1287–1293.

177. End User and Implementer Experiences of mHealth Technologies for Noncommunicable Chronic Disease Management in Young Adults: Systematic Review / H. Slater, J. M. Campbell, J. N. Stinson [et al.]. J. *Med. Internet Res*. 2017. Vol. 19 (12). e406.

178. Endogenous TNF-α lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic smad activation through NF – κB / Y. Li, A. Li, K. Strait [et al.]. J. *of Bone and Mineral Res.* 2007. Vol. 22 (5). P. 646–655.

179. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis / P. Weiss,. A. Klink, E. Behrens [et al.]. *Arthritis Care & Research.* 2011. Vol. 63. №9. P. 1307–1312.

180. Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth / D.A. Bailey, J.H. Wedge, R.G. McCulloch [et al.]. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1989. Vol. 8 (71-A). P. 1225–1231.

181. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M. J. Peters, D. P. Symmons, D. McCarey [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2010. Vol. 69. P. 325–331.

182. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory joint diseases : 2015/16 update / R. Agca, S. C. Heslinga, S. Rollefstad [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 76 (1). P. 17–28. DOI : 10.1136/annrheumdis–2016–209775.

183. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritiswith synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen, R. Landewé, J. Bijlsma [et al.]. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76 (6). P. 960–977. DOI : 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

184. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. /J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson, [et al.] *Osteoporos*. Int. 2012. Vol. 24 P. 23-57 DOI 10.1007/s00198-012-2074-y

185. Eurostat. URL : http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do (accessed 11 Feb. 2016).

186. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. *Eur. Heart. J.* 2006. Vol. 27 (21). P. 2588–2605.

187. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.]. *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. 445–448.

188. Favourable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood / M. Arkela-Kautiainen, J. Haapasaari, H. Kautiainen [et al.]. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 875–880.

189. Fellas A., Coda A., Hawke F. Physical and Mechanical Therapies for Lower-Limb Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis. J. of the Amer. *Podiatric Med. Ass*. 2017. Vol. 107, №5. P. 399–412. DOI : https://doi.org/10.7547/15-213.

190. Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS-10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study / M. Backstrom, P. Tynjala, H. Ylijoki [et al]. *Rheumatology (Oxford*). 2016. Vol. 55(4). P. 615-623

191. Finding specific cut-off values of JADAS-10 and JADAS3-10 for disease activity levels in juvenile idiopathic arthritis: a finnish multicenter study / M. Backström, P. Tynjälä, H. Ylijoki [et al.]. *Pediatric Rheumatology*. 2014. Vol. 12 (Suppl 1). P. 149.

192. Foeldvari I., Walscheid K., Heiligenhaus A. Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. *Z. Rheumatol*. 2017. Vol. 76. P. 664–672. DOI : https://doi.org/10.1007/s00393-017-0360-y.

193. Fracture Incidence and Characteristics in Young Adults Aged 18 to 49 Years: A Population-Based Study. / J.Farr, L. J. Melton, S. J. Achenbach [et al.]. *J.* Of *Bone and Mineral Res*. 2017. Vol. 32(12). P. 2347-2354. https://doi.org/10.1002/jbmr.3228.

194. Fransen J., Creemers M. C., Van Riel P. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the Disease Activity Score (DAS-28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford*). 2004. Vol. 43. P. 1252–1255. DOI : 10.1093/rheumatology/keh297.

195. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients / G. Lien, B. Flatø, M. Haugen [et al.]. *Arth.&Rheum*. 2003. Vol. 48 (8). P. 2214–2223. DOI : 10.1002/art.11097.

196. Friedberg F., Quick J. Alexithymia in Chronic Fatigue Syndrome: association with momentary, recall, and retrospective measures of somatic complaints and emotions. *Psychosom. Med*. 2007. Vol. 69. P. 54–60.

197. Fuchs C.E. The adolescent experience in Juvenile Idiopathic Arthritis: A narrative approach / Utrecht University Repository (Dissertation), 2013. 90 p.

198. Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre / S. Boiu, E. Marniga, B. Bader-Meunier [et al.]. *Rheumatology* (Oxford, England). 2012. Vol. 51 (7). P. 1285–1292.

199. Gatchel R. J. Perspectives on pain: A historical review. *Psychosocial Factors in Pain* / Eds. : R. J. Gatchel, D. C. Turk. New York: The Guilford Press, 1999. P. 3–17.

200. Geisser M., Roth R., Robinson M. Assessing Depression among Persons with Chronic Pain Using the Center for Epidemiological Studies-Depression

Scale and the Beck Depression Inventory: A Comparative Analysis. *Clin. J. Pain.* 1997. Vol. 13. P. 163–170.

201. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth / J. P. Bonjour, T. Chevalley, R. Rizzoli, S. Ferrari. *Med. Sport Sci*. 2007. Vol. 51. P. 64–80. DOI : doi.org/10.1159/000103005.

202. Glaros A.G., Lumley M.A. Alexithymia and pain in temporomandibular disorder. *J Psychosom Res*. 2005. Vol. 59. P. 85–88.

203. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study / M. T. Saha, J. Haapasaari, S. Hannula [et al.]. *J. of Rheum.* 2004. Vol. 31 (7). P. 1413–1417.

204. Guillaume-Czitrom S., Sibilia J., Nordal E.B. Growing up with chronic arthritis: the confusing matter of classification. *RMD Open*. 2017. Vol. 3. e000417. DOI : 10.1136/rmdopen-2016-000417.

205. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959. Vol. 32. P. 50–55.

206. Haugen M., Lien G., Flatøetal B. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arth.&Rheum.* 2000. Vol. 43 (7). P. 1504–1510.

207. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study / R. Gutiérrez-Suárez, A. Pistorio, A. Cespedes Cruz [et al.]. *Rheumatology.* 2007. Vol. 46 (2). P. 314–320. DOI : https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel218.

208. Hersh A., Scheven E., Yelin E. Adult outcome of childhood-onset rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011. Vol. 7. P. 290–295.

209. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, A. Pin˜eiro [et al.]. *J. of Rheum*. 2005. Vol. 32. №7. P. 1219–1223.

210. HLA-B27; a prognostic factor in juvenile chronic arthritis / H. A. Savolainen, M. Lehtimäki, H. Kautiainen [et al.]. *Clin. Rheumatol*. 1998. Vol. 17. P. 121–124.

211. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, M. J. Lopez-Diaz [et al.]. *Arthritis Care and Research*. 2007. Vol. 57. №1. P. 125–132.

212. Homocysteine and lipid pro le in children with Juvenile Idiopathic Arthritis / M. Goncalves, V. D'Almeida, E. M. Guerra-Shinohara [et al.]. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2007. Vol. 5. P. 2.

213. Huppertz H.-I. Oligoarthritis im Kinders und Jugendalter. *Monatsschift Kinderheilkunde*. 2002. Vol. 150. №4. P. 437–444.

214. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / S. K. Penn, A. H. Kao, L. L. Schott [et al.]. *J. Rheumatol*. 2010. Vol. 37. P. 1136–1142.

215. Hyperhomocysteinemia in children with juvenile idiopathic arthritis is not influenced by methotrexate treatment and folic acid supplementation: a pilot study / M. Huemer, M. Fodinger, C. Huemer [et al.]. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003. Vol. 21. P. 249–255.

216. Impact of juvenile idiopathic arthritis on quality of life during transition period at the era of biotherapies / J. Wipff, L. Sparsa, A. Lohse [et al.]. *Joint Bone Spine*. 2016. Vol. 83 (1). P. 69–74. DOI : 10.1016/j.jbspin.2015.03.005.

217. Improvement in Health-related Quality of Life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept / J. Klotsche, K. Minden, A. Thon [et al.]. *Arthritis Care Res. (Hoboken*). 2014. Vol. 66. P. 253–262.

218. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study / E. Nordal, V. Rypdal, K. Aalto [et al.]. *Ped. Rheumatology*. 2017. Vol. 15. P. 66. DOI : 10.1186/s12969-017-0195-8.

219. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study / S. Khosla, L. J. Melton 3rd, M. B. Dekutoski [et al.]. *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 1479–1485.

220. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus / I. B. Wilkinson, D. F. MacCallum, G. D. Rooijmans [et al.]. *QS Med.* 2000. Vol. 93. P. 441–448.

221. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. / A. M. Ruth, R. Walld, J. M. Bolton [et al.]. *J. of Psychosom Res*. 2017. Vol. 101. P. 17-23..

222. Inflammatory Markers and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis / S. Sarkar, M. M. Alam, G. Das [et al.]. *Indian J. Pediatr*. 2017. Vol. 84. P. 349–356. DOI : https://doi.org/10.1007/s12098-017-2292-6.

223. Instituto Nacional de Estatística. URL : https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid = INE&xpgid = ine_base_dados (accessed 11 Feb. 2016).

224. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche / T. Chevalley, R. Rizzoli, D. Hans [et al.]. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. Vol. 90. P. 44–51.

225. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R. E. Petty, T. R. Southwood, P. Manners [et al.]. *J. Rheumatol*. 2004. Vol. 31 (2). P. 390-392.

226. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? / F. Fantin, A. Mattocks, J. Bulpitt Christopher [et al.]. *Age and Ageing*. 2007. Vol. 36. P. 43–48.

227. Jednacz E., Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in Juvenile Idiopathic *Arthritis. Mediators of Inflammation*. Vol. 2012 (2012). 5 p. DOI : 10.1155/2012/714732.

228. Jednacz E., Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in Juvenile Idiopathic *Arthritis. Mediators of Inflammation.* Vol. 2012 (2012). 5 p. DOI : 10.1155/2012/714732.

229. Jordan J. M. Effect of race and ethnicity on outcomes in arthritis and rheumatic conditions. *Curr. Opin. Rheumatol*. 1999. Vol. 11. P. 98–103.

230. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis / Q. Wu, H. Chaplin, N. Ambrose [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75 (3). P. 635–636. DOI : 10.1136/annrheumdis – 2015 – 208462.

231. Juvenile idiopathic arthritis / A.T. Borchers, C. Selmi, G. Cheema, [et al.]. *Autoimmun Rev*. 2006. 5(4). P. 279–298.

232. Juvenile idiopathic arthritis and future risk for cardiovascular disease: a multicenter study. /J.H. Anderson, K.R. Anderson, H.A. Aulie [et al.] *Scandinavian J. Rheum*. 2016. Vol. 45 (4). P. 299-303.

233. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations In UK patients / W. Thomson, R. D. Barrett, R. Donn [et al.]. *Rheumatology*. 2002. Vol. 4. P. 1183–1189.

234. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, fun ctional status and damage / F. Oliveira-Ramos, M. Eusébio, F. Martins [et al.]. *RMD Open*. 2016. Vol. 2. e000304.

235. Juvenile idiopathic arthritis: functional outcome, educational achievement and employment / H. E. Foster, K. Martin, N. Marshall [et al.]. *Ann. Rheum. Dis.* 1999. Suppl. P. 354.

236. Kavadichanda C., Ravi K., Negi V. Academic achievement, employment status, work productivity and activity impairment in adults with juvenile idiopathic arthritis (JIA): determinants and consequences. *Ann Rheum Dis*: first published as 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5191 on 27 June 2019 . DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3938

237. Kelly Paull. Alexithymia, attachment and psychological wellbeing in young adults leaving care : Doctoral dissertation. Dissertation submitted in partial fulfilment of the D. Clin. Psy. at Cardiff University and the South Wales Doctoral Programme in Clinical Psychology, 2013. 127 p.

238. Kelt I., Uren N. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Br. J. Cardiol*. 2009. Vol. 16. P. 113–115.

239. Kiratiseavee S., Brent H. L. Spondyloarthropathies: using presentation to make the diagnosis. *Clevel. Clin. J. Med*. 2004. Vol. 71. №3. P. 184–205.

240. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research*. 2008. Vol. 79. №3. P. 360–376.

241. Klostermann N. R. An Individualized and Multi-faceted Transition Intervention is Needed for Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science. Department of Medicine, University of Alberta, 2016. 181 p. DOI : https://doi.org/10.7939/R3804XS86.

242. Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. The PHQ-9 Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J. Gen. Intern. Med.* 2001. Vol. 16 (9). P. 606–613. DOI : 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.

243. Landewe R., Van Der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23 (S. 39). P. S 63-68.

244. Langley R.G., Ellis C.N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2004. 51. P. 563-569.

245. Lawson E. F., Mellins E. D. Paediatric rheumatic diseases: Navigating the transition from paediatric to adult care. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13. P. 138–139. DOI : 10.1038/nrrheum.2017.16.

246. Lazarević D. Poliartikularni artritis – prevencija hroničnih oštećenja zglobova. *Prev. Ped*. 2017. Vol. 3 (1-2). P. 21–24.

247. Lee S. J., Im H. J., Schueller W. C. HLA-B27 positive juvenile arthritis with cardiac involvement preceding sacroiliac joint changes. *Heart.* 2001. Vol. 86. e19.

248. Li C. W., Hu J., Pi S. H. Clinical characteristics of children with enthesitis related arthritis. Chin. J. Pediatr. 2003. Vol. 41. №11. P. 835–838.

249. Lifetime risk factors and arterial pulse wave velocity in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. / H. Aatola, N. Hutri-Kahonen, M. Juonala [et al.]. *Hypertension*., 2010., 55., P. 806-811.

250. Lindehammar H., Lindvall B. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 2004. Vol. 43 (12). P. 1546–1554.

251. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids / D. Simon, C. Fernando, P. Czernichow, A. M. Prieur. *J. of Rheum*. 2002. Vol. 29 (6). P. 1296–1300.

252. Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis / M. Urban, E. Pietrewicz, A. Go ́rska, B. Głowin ́ska. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2004. Vol. 17. №99. P. 235–238.

253. Long-term effects on bone mineral density after four years of treatment with two intensive combination strategies, including initially high dose prednisolone, in early rheumatoid arthritispatients: the cobra-light trial. / M. Lucassen, M. ter Wee, D. den Uyl [et al.]. *An. Rheum. Dis*. 2018. Vol. 77. P. 290-291.

254. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status / N. Ruperto, J. E. Levinson, A. Ravelli [et al.]. *J. Rheum*atol. 1997. Vol. 24 (5). P. 945–951.

255. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome / N. Ruperto, A. Ravelli, J. E. Levinson [et al.]. *J. Rheumatol*. 1997. Vol. 24. P. 952–958.

256. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population / S. Barth, J-P. Haas, J. Schlichtiger [et al.]. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (4). e0153267. DOI : https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153267

257. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis / S. Guillaume, A. M. Prieur, J. Coste [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2000. Vol. 43. P. 1858–1865.

258. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case–control study / B. Flatø, A. M. Hoffmann-Vold, A. Reiff [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54. P. 3573–3582. DOI : 10.1002/art.22181.

259. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis / K. Minden, M. Niewerth, J. Listing [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46. P. 2392–2401. DOI : 10.1002/art.10444.

260. Low bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: Prevalence and related factors. / R. G. Zavala, E. N. Cuadros, L. M. Pedraz. [et al.] *An. de Pediatr.* (Engl. Ed.). 2017. Vol. 87 (4). P. 218-225.

261. Lumley M. A., Smith J. A., Longo D. J. The relationship of alexithymia to pain severity and impairment among patients with chronic myofascial pain: comparisons with self-efficacy, catastrophizing, and depression. *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53. P. 823–830.

262. Ma D., Jones G. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study. *J. of Bone and Mineral Research*. 2003. Vol. 18 (11). P. 1970–1977.

263. Mackenzie I. S., Wilkinson I. B., Cockcroft J. R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q. J. Med*. 2002. Vol. 95. P. 67–74.

264. MacRae V. E., Farquharson C., Ahmed S. F. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 2006. Vol. 45 (1). P. 11–19.

265. Major improvement in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis / F. H. Prince, L. M. Geerdink, G. J. Borsboom [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2010. Vol. 69. P. 138–142.

266. Manchikanti L., Fellows B., Singh V. Understanding psychological aspects of chronic pain in interventional pain management. *Pain Physician*. 2002. Vol. 5. P. 57–82.

267. Marks R. Self-Efficacy-an Important Arthritis Pain Correlate and Possible Treatment Factor General Review and Commentary. Nov. Tech. *Arthritis Bone Res.* 2017. Vol. 1 (5). 555574.

268. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann. Rheum. Dis*. 2012. Vol. 71. P. 1437–1439. DOI : 10.1136/annrheumdis-2012-201388.

269. McDowell I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006. 748 p.

270. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions / G. S. Calip, S. Adimadhyam, S. Xing [et al.]. Sem. in *Arth.&Rheum.* 2017. Vol. 47. P. 157–164. DOI : https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.010

271. Melzack R., Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. *Handbook of pain assessment* / Eds. : D. C. Turk, R. Melzack. New York: Guilford Press, 1992. P. 152–168. DOI : https://doi.org/10.1186/1546-0096-6-S1-P175.

272. Mental health care for youth with rheumatologic diseases–bridging the gap / A. M. Davis, T. B. Rubinstein, M. Rodriguez, A. M. Knight. *Pediatric Rheumatology*. 2017. Vol. 15. P. 85. DOI : https://doi.org/10.1186/s12969-017-0214-9.

273. Meta-Analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody for Juvenile Idiopathic Arthritis /Yan Wang, Fengyan Pei,

Xingjuan Wang, [et al.]. *J. of Immunol. Res.* 2015. Article ID 915276. 12 pages http://dx.doi.org/10.1155/2015/915276

274. Minden K., Niewerth M., Müther S. Berlin transition program: from adolescents to adults in rheumatology treatment. *Z. Rheumatol*. 2014. Vol. 73 (6). P. 526–531. DOI : 10.1007/s00393-014-1377-0.

275. Miyashita H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure. *Curr. Hypertens. Rev*. 2012. Vol. 8 (2). P. 80–90.

276. Murray K., Boyle R. J., Woo L. P. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arth.&Rheum*. 2000. Vol. 43. P. 119.

277. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry / J. Roth, C. Palm, I. Scheunemann [et al.]. *Arth. & Rheum*. 2004. Vol. 50 (4). P. 1277–1285.

278. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis / E. M. O. Felin, S. Prahalad, E. W. Askew, L. J. Moyer-Mileur. *Arth.&Rheum*. 2007. Vol. 56 (3). P. 984–994.

279. Nailfold videocapillaroscopy – a useful tool for screening patients with juvenile idiopathic arthritis at the risk of development of premature atherosclerosis / A. Gorska, L. Rutkowska-Sak, E. Musiej-Nowakowska [et al.]. *Postepy Hig. Med. Dosw*. (Online). 2010. Vol. 64. P. 296–302.

280. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association / E. M. Urbina, R. V. Williams, B. S. Alpert [et al.]. *Hypertension.* 2009. Vol. 54. P. 919–950.

281. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C. M. McEniery, Yasmin, I. R. Hall [et al.]. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 46. P. 1753–1760.

282. Nurmohamed M. T., Dijkmans B. A. C. Dyslipidaemia, statins and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. Vol. 68, №4. P. 453–455.

283. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference / S. Baim, N. Binkley, J. P. Bilezikian [et al.]. *J. Clin. Densitom*. 2008. Vol. 11. P. 75–91. DOI : doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.007

284. Ogedegbe G., Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol. Clin*. 2010. Vol. 28. P. 571 – 586. doi: 10.1016/j.ccl.2010.07.006

285. Oleson C.V. Primary Osteoporosis in Conditions of Pediatric Onset. *Oleson C.V. Osteoporosis Rehabilitation.* Springer, 2017. P. 391-411. DOI : https://doi.org/10.1007/978-3-319-45084-1_17.

286. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis / E. Nordal, M. Zak, K. Aalto [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63. P. 2809–2818. DOI : 10.1002/art.30426.

287. OP0183 JADAS Remission and Minimal Disease Activity upon First Biologic in JIA / G. Horneff, S. Von Stackelberg, I. Foeldvari [et al.]. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. P. 131–132. DOI : 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2336.

288. Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study / D. B. Horton, K. Haynes, M. R. Denburg [et al.]. *BMJ* Open. 2017. Vol. 7. e016788. DOI : 10.1136/bmjopen-2017-016788.

289. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nature Rev. Rheum*. 2017. Vol. 13. P. 485–493. DOI : 10.1038/nrrheum.2017.102.

290. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study / A. R. French, T. Mason, A. M. Nelson [et al.]. *J. of Rheum.* 2002. Vol. 29 (5). P. 1065–1070.

291. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / N. B. Watts, R. A. Adler, J. P. Bilezikian [et al.]. *J. Clin. Endocrinol*. Metab. 2012. Vol. 97 (6). P. 1802–1822. DOI : 10.1210/jc.2011-3045.

292. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management / S. Ferrari, M. L. Bianchi, J. A. Eisman [et al.]. *Osteoporos. Int*. 2012. Vol. 23. P. 2735–2748. DOI : 10.1007/s00198-012-2030-x.

293. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study / H. E. Foster, N. Marshall, A. Myers [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48 (3). P. 767–775. DOI : https://doi.org/10.1002/art.10863.

294. Packham J. C., Browness P. Seronegative Spondyloarthropathies. *Arth. Research Campaigh*. 2001. №4. P. 26–32.

295. Packham J. C., Hall M. A., Pimm T. J. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology.* 2002. Vol. 41 (12). P. 1444–1449. DOI : 10.1093/rheumatology/41.12.1444.

296. Pain and emotion: A biopsychosocial review of recent research / M. A. Lumley, J. Cohen, G. Borszcz [et al.]. *J. Clin. Psychol.* 2011. Vol.67. P. 942–68.

297. Pain Intensity, Psychological Inflexibility, and Acceptance of Pain as Predictors of Functioning in Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Preliminary Investigation / A. B. Feinstein, E. M. Forman, Masuda Akihiko [et al.]. J. *Clin. Psychol. Med. Settings*. 2011. Vol. 18. P. 291–298.

298. Papaioannou T. G., Protogerou A. D, Stefanadis C. What to Anticipate From Pulse Pressure Amplification. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 1038–1040.

299. Patterns of pain over time among children with juvenile idiopathic arthritis / A. Rashid, L. Cordingley, R. Carrasco [et al.]. *Arch. of Dis. in Child*. 2018. Vol. 103. P. 437–443. DOI : 10.1136/archdischild-2017-313337.

300. Pauca A. L., O'Rourke M. F., Kon N. D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001. Vol. 38. P. 932–937.

301. Paudyal B. P., Gyawalee M. Clinical profile of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. of Patan Academy of Health Sciences*. 2016. Vol. 3 (1). P. 10–14.

302. Peak bone mineral density of physically active healthy Indian men with adequate nutrition and no known current constraints to bone mineralization / R. K. Marwaha, N. Tandon, C. Shivapasad [et al.]. *J. Clin. Densitom*. 2009. Vol. 12. P. 314–321.

303. Philomine van Pelt, Nico Wulffraat. Transition of care in rheumatology: managing the rheumatic patient from childhood to adulthood. *Ins*ights and perspectives in rheumatology* / Ed. Andrew Harrison. IntechOpen, 2012. URL : http://www.intechopen.com/books/insights-andperspectives-in-rheumatology/transition-of-care-in-rheumatology-managing-the-rheumatic-patient-fromchildhood-to-adulthood (accesed Jan 13, 2012DOI: 10.5772/28809)

304. Physical Functioning, Pain and Health-Related Quality of Life in Adults with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Follow-Up Study / A. Tollisen, A. M. Selvaag, H. A. Aulie [et al.]. *Arth. Care Res. (Hoboken*). 2018. Vol. 70 (5). P. 741–749. DOI : 10.1002/acr.23327.

305. Physical Functioning, Pain, and Health-Related Quality of Life in Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Followup Study / A. Tollisen, A.M. Selvaag , H. A. Aulie [et al.]. *Arthritis Care Res (Hoboken*). 2018. 70(5). P 741-749. doi: 10.1002/acr.23327. Epub 2018 Mar 7.

306. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. Pol. Merkur. Lekarski. 2007. Vol. 22. P. 211–214.

307. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2007. Vol. 22. №129. P. 211–214.

308. Pincus T., Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDS, with protocol-driven intensication of therapy for

tight control or treat-to-target. *Bull. Hosp. Jt. Dis*. 2013. Vol. 71 (Suppl. 1). P. 33–40.

309. Povoroznyuk V., Dzhus M. Age peculiarities of bone mineral density in young female with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Vol. 77. Suppl. 2018. P. A1765; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6255

310. Povoroznyuk V., Dzhus M. Bone mineral density, T-score and Z-score in young men with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77. Suppl. P. A1765; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6288

311. 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*. 2018; 29 (Suppl.1); [cited 2018 April 19]. P.1087. Available from: https://www.wco-iof-esceo.org[/sites/all/files/wco18/WCO18-AbstractBook.pdf

312. Prakken B., Albani S., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011. 377 (9783). P. 2138–2149.].

313. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.]. *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 459–467.

314. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / P. W. Wilson, R. B. D'Agostino, D. Levy [et al.]. *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 1837–1847. DOI : 10.1161/01.CIR.97.18.1837.

315. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity / A. Bingham, G. Mamyrova, K. I. Rother [et al.]. *Medicine (Baltimore*). 2008. Vol. 87. P. 70–86.

316. Predictors of health – related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey / L.

Haverman, M. A. Grootenhuis, M. Berg [et al.]. *J. Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2012. Vol. 64. P. 694–703.

317. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis / Z. Żuber, D. Turowska-Heydel, M. Sobczyk, J. Chudek. *Reumatologia*. 2015. Vol. 53. №3. P. 125–130.

318. Prognostic factors for radiographic progression. radiographic damage and disability in juvenile idiopathic arthritis / S. Magni-Manzoni, F. Rossi, A. Pistorio [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 3509–3517. DOI : 10.1002/art.11337.

319. Progression of segment-specific carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Bogalusa Heart Study) / Q. M. Nguyen, A. Toprak, J. H. Xu [et al.]. *Am. J. Cardiol*. 2011. Vol. 107. P. 114–119.

320. Pruunsild C., Uibo K., Liivamagi H. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. Scand. *J. Rheumatol*. 2007. Vol. 36. P. 7–13.

321. Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: a meta-analytic review / J. S. LeBovidge, J. V. Lavigne, G. R. Donenberg [et al.]. *J. Pediatr. Psychol*. 2003. Vol. 28. P. 29–39.

322. Psychological functioning of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis is related to physical disability but not to disease status / T. Ding, A. Hall, K. Jacobs [et al.]. *Rheumatology (Oxford*). 2008. Vol. 47. P. 660–664.

323. Psychological Profile in Children and Adolescents with Severe Course Juvenile Idiopathic Arthritis / E. Russo, E. Trevisi, F. Zulian [et al.]. *The Scient. World J.* 2012. Vol. 2012. Article ID 841375. 7 p. DOI : 10.1100/2012/841375.

324. Psychometric characteristics of outcome measures in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / H. A. Van Mater, J. W. Williams Jr., R. R. Coeytaux [et al.]. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2012. Vol. 64. P. 554–562.

325. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study / L. S. Peterson, T. Mason, A. M. Nelson [et al.]. *Arthritis Rheum*. 1997. Vol. 12. P. 2235–2240.

326. Pulse pressure amplification in relation to body fatness / A. Wykretowicz, A. Rutkowska, T. Krauze [et al.]. *British J. of Clin. Pharm*. 2011. Vol. 73 (4). P. 546–552.

327. Rabinovich C. E. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. J. of Rheum. 2000. Vol. 27 (58). P. 34–37.

328. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis / F. De Benedetti, H. I. Brunner, N. Ruperto [et al.]. *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 367. P. 2385–2395.

329. Rapoff M. A., Lindsley C. B., Karlson C. W. Medical and Psychosocial Aspects of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Handbook of Pediatric Psychology* / Eds. : M. C. Roberts, R. G. Steele. 5th New ed. New York : Guilford Publications, 2017. P 335-345.

330. Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003. Vol. 21 (Suppl. 31). P. 89–93.

331. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 767–778.

332. Ravelli A., Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006. Vol. 24 (Suppl. 43). P. 105–110.

333. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis / F. McErlane, M. W. Beresford, E. M. Baildam [et al.]. *Rheumato*l. 2013. Vol. 52. P. 1941–1951. DOI : 10.1093/rheumatology/ket150.

334. Relas H., Luosujarvi R., Kosola S. Outcome of transition phase patients with juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatol*. 2017. Publ online: 08 Jan 2018 https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1416890.

335. Relationship between in ammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic

arthritis / L. Breda, D. Di Marzio, C. Giannini [et al.]. *Clin. Res. Cardiol*. 2013. Vol. 102. P. 63–71.

336. Relationship between inflammatory markers, oxidant–antioxidant status and intima – media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis / L. Breda, D. Di Marzio, C. Giannini [et al]. *Clin. Res. Cardiol*. 2013. №102. P. 63 – 71.

337. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score / A. Consolaro, G. Bracciolini, N. Ruperto [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64 (7). P. 2366-2374.

338. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis / A. M. Reed, M. Haugen, L. M. Pachman, C. B. Langman. *J. of Ped*. 1993. Vol. 122 (5). P. 693–696.

339. Reporting of patient-reported out – comes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review / U. Kalyoncu, M. Dougados, J. P. Daurès [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. Vol. 68. P. 183–190.

340. Reuma.pt–the rheumatic diseases Portuguese register / H. Canhão, A. Faustino, F. Martins [et al.]. *Acta Reumatol.* Port. 2011. Vol. 36. P. 45–56.

341. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / P. N. Tyrrell, J. Beyene, B. M. Feldman [et al.]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010. Vol. 30. P. 1014–1026.

342. Rheumatic Diseases Portuguese Register. URL: http://www.reuma.pt/reuma.html (accessed 3 Jul 2016).

343. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College Of Rheumatology Recommendations For Use In Clinical Practice / J. Anderson, L. Caplan, J. Yazdany [et al.]. *Arthritis Care Res*. (Hoboken). 2012. Vol. 64 (5). P. 640–647.

344. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation / V. P. Van Halm,

M. J. L. Peters, A. E. Voskuyl [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2009. Vol. 68. P. 1395–1400.

345. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. / A. Ogdie, Y. Yu, K. Haynes [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74. P. 326-332.

346. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden / B. Zoller, X. Li, J. Sundquist, K. Sundquist. PLoS One. 2012. Vol. 7. e33442.

347. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 340. P. 115–126.

348. Saariaho AS, Saariaho TH, Mattila AK, et al. Alexithymia and depression in a chronic pain patient sample. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35:239–45.

349. Sayar K., Gulec H., Topbas M. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin. Rheumatol*. 2004. Vol. 23. P. 441–448.

350. Scal P., Horvath K., Garwick A. Preparing for adulthood: health care transition counseling for youth with arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 61. P. 52–57.

351. Sharp J., Keefe B. Psychiatry in chronic pain: a review and update. *Curr. Psychiatry Rep.* 2005. Vol. 7. P. 213–219.

352. Shaw K. L., Southwood T. R., McDonagh J. E. User perspectives of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2004. Vol. 43. P. 770–778.

353. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra / L.Kearsley-Fleet, M.Beresford, R.Davies. [et al.] *Rheumatology (Oxford*). 2018. Aug 21. doi: 10.1093/rheumatology/key262. [Epub ahead of print].

354. Skare T.L., Silva M.B., Negreiros P. Lipid profile in adult patients with idiopathic juvenile arthritis. *Rev. Bras. Reumatol*. 2013. 53 (4). P. 371-374.

355. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia / K. Mandel, S. Atkinson, R. D. Barr, P. Pencharz. *J. of Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (7). P. 1215–1221.

356. Smarr K. L., Keefer A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthr. Care & Research.* 2011. Vol. 63 (Suppl. 11). P. 454–466.

357. Soponkanaporn S., Jaovisidha S., Vilaiyuk S. Long-term outcomes and predictors of biologic treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis in a single-center experience in Thailand. Indian *J. Rheumatol*. 2018. Vol. 13. P. 26-32.

358. Stańczyk J., Kierzkowska B., Podolecetal P. Polish forum for prevention guidelines on cardiovascular diseases prevention in children and adolescents. *Kardiologia Polska*. 2010. Vol. 68. №5. P. 605–608.

359. Stinson J. N., Luca N., Jibb L. A. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. Pain Res. Manag. 2012. Vol. 17 (6). P. 391-396.

360. Sullivan M. D. Finding pain between minds and bodies. *Clin. J. Pain.* 2001. Vol. 17. P. 146–156.

361. Sur L., Floca E., Sur G. Transfer of Patients with Autoimmune Diseases from the Pediatrician to Adult Health Care Service. *International J. Celiac Dis*. 2017. Vol. 5. №1. P. 33–34. DOI : 10.12691/ijcd-5-1-8.

362. Taylor G. J. Recent development in alexithymia theory and research. *Can. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 45. P. 134–142.

363. Taylor G. J., Bagby R. M., Luminet O. Assessment of alexithymia: Self-report and observer-rated measure. *The Hand-book of Emotional Intelligence: Theory, development, assessment, and application at home, school, and in the workplace* / Eds. : R. Bar-On, D. A. Parker. San Francisco, CA, US: Jossey-Bass, 2000. P. 301–319.

364. Taylor G. J., Bagby R. M., Parker J. D. A. The twenty-item Toronto alexithymia scale: IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J. Psychosomatic Res*. 2003. Vol. 55. P. 277–283.

365. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. / K. Brabnikova Maresova , K. Jarosova [et al.]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014. 15:51. doi: 10.1186/1471-2474-15-51.

366. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. / R. J. Gatchel, Y.B. Peng, M.L. Peters [et al.] *Psychol. Bull*. 2007. Vol. 133. P. 581–624.

367. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis / J. M. Burnham, J. Shults, H. Sembhi [et al.]. J. *of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2006. Vol. 6 (4). P. 351–352.

368. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide / E. M. Curtis, R. J. Moon, N. C. Harvey, C. Cooper. Intern. *J. of Orthopaed. and Trauma Nursing*. 2017. Vol. 26. P. 7–17. DOI : http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.024.

369. The relationships between adult juvenile idiopathic arthritis and employment / A. Malviya, S. P. Rushton, H. E. Foster [et al.]. *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64. P. 3016–3024. DOI : 10.1002/art.34499.

370. The role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the Data / A. Avolio, L. Van Bortel, P. Boutouyrie [et al.]. *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 375–383.

371. The transition of adolescents with juvenile idiopathic arthritis or epilepsy from paediatric health-care services to adult health-care services: A scoping review of the literature and a synthesis of the evidence / L. Burke, J. Kirkham, J. Arnott [et al.]. *J. Child Health Care*. 2018. P. 1–27. DOI : https://doi.org/10.1177/1367493517753330

372. Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care / M. Niewerth, K. Minden, J. Klotsche [et al.]. Z Rheumatol. 2014. Vol. 73. №6. P. 532-540.

373. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Flamingam and ESH/ESC risk chart / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. W. Hansen [et al.]. J. *Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. 1928–1936.

374. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors / C. J. Henderson, B. L. Specker, R. I. Sierra [et al.]. *Arth.&Rheum*. 2000. Vol. 43 (3). P. 531– 540.

375. Transitional care for rheumatic conditions in Europe: current clinical practice and available resources / D. Clemente, L. Leon, H. Foster [et al.]. *Pediatric Rheumatology.* 2017. Vol. 15, P. 49. DOI : https://doi.org/10.1186/s12969-017-0179-8

376. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits / A. Bulgarelli, A. A. Martins Dias, B. Caramelli, R. C. Maranhao. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2012. Vol. 59. P. 308–314.

377. Tucker L. Review: Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*. 2007. Vol. 16. P. 546–549.

378. Tucker Lori B., Cabral David A. Transition of the Adolescent Patient with Rheumatic Disease: Issues to Consider. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2007. Vol. 33 (3). P. 661–672.

379. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / S. L. Westlake, A. N. Colebatch, J. Baird [et al.]. *Rheumatology*. 2011. Vol. 50. P. 518–531.

380. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis*. 2004. Vol. 63. №8. P. 952–955.

381. Two-year results of Disease Activity Score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study) / L. Heimans, G. Akdemir, K. V. Boer [et al.]. *Arthritis Res. Ther*. 2016. Vol. 18. P. 23. DOI : 10.1186/s13075-015-0912-y.

382. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults / A. C. Looker, H. W. Wahner, W. L. Dunn [et al.]. *Osteoporos. Int*. 1998. Vol. 8. P. 468–474

383. Validation of administrative case ascertainment algorithms for chronic childhood arthritis in Manitoba / N. J. Shiff, K. Oen, R. Rabbani [et al.]. *Canada Rheumatol. Int*. 2017. Vol. 37. P. 1575–1584. DOI : https://doi.org/10.1007/s00296-017-3734-1.

384. Validation of JADAS in all ILAR subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the clinical setting / F. McErlane, M. W. Beresford, E. M. Baildam [et al.]. *Arch. Dis. Child.* 2012. Vol. 97. P. 124–125. DOI : 10.1136/archdischild-2012-301885.297.

385. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, G. Eberl [et al.]. *Arthritis Rheum*. 1995. Vol. 38. P. 38–43. DOI : 10.1002/art.1780380106.

386. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis / F. McErlane, M. W. Beresford, E. M. Baildam [et al.]. *Ann. Rheum. Dis*. 2013.Vol. 72. P. 1983–1988. DOI : 10.1136/annrheumdis-2012-202031.

387. Van der Helm-van Mil AH. Risk estimation in rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2014. Vol. 10. P. 171–180.

388. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984. Vol. 27. P. 361–368. DOI : 10.1002/art.1780270401.

389. Viswanathan A., Sylvester F. A. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2008. Vol. 9 (2). P. 107–122.

390. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis / S. Franco, Q. Freitas, W. Bernardo, R. Pereira. *Medicine.* 2017. Vol. 96. P. e7024.

391. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 55 (13). P. 1318–1327.

392. Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I. Rheumatische Erkrankungen im Kindes und Jugendalter. Berlin*, Springer*-Verlag, 2013. 672 p.

393. Wallace C. A., Ruperto N., Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2004. Vol. 31. P. 2290–2294.

394. What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients / L. Eyckmans, D. Hilderson, R. Westhovens [et al.]. *Clin. Rheumatol*. 2011. Vol. 30. P. 459–465.

395. Wicksell R.K., Olsson G.L, Hayes S.C. Psychological flexibility as a mediator of improvement in Acceptance and Commitment Therapy for patients with chronic pain following whiplash. *Eur. J. Pain*. 2010. Vol. 14 (10). P. 1059.e1-1059.e11. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.05.001. Epub 2010 Jun 9.

396. Withers M. H., Gonzalez L. T., Karpouzas G. A. Identification and Treatment Optimization of Comorbid Depression in Rheumatoid Arthritis. *Rheum. Ther*. 2017. Vol. 4. P. 281–291. DOI : https://doi.org/10.1007/s40744-017-0072-4.

397. Youth report of healthcare transition counseling and autonomy support from their rheumatologist / C. K. Wells, B. J. McMorris, K. J. Horvath [et al.]. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2012. Vol. 10. Issue 36. 6 p.

398. Zak M., Pedersen F. K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology* (Oxford). 2000. Vol. 39. P. 198–204. DOI : 10.1093/rheumatology/39.2.198.

399. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthr. Care & Res*. 2011. Vol. 63 (S11). P. S47–S58. DOI 10.1002/acr.20575.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

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. *Медична наука 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 зібрала 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/pmgp.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. Dzhus 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. Dzhus 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 зібрала 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 олігоартикулярного 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. *Медична наука 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, Єгорова НА, Носовець ОК. Прогнозування віддалених наслідків поліартикулярного варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. *Медична наука 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 варіанту 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 імуногенетичнми 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 ВЄ, 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 отриман,sktих 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 ВЄ, 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 ІІ, 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 рекомендції, 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

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертації доповідалися на Міжнародних і Всеукраїнських конференціях, симпозіумах, 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 "Різдвяні 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 симпозіум "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 "Спадкоємність 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).

ДОДАТОК В

ШКАЛИ ТА АНКЕТИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ У РОБОТІ

Додаток В 1

Індекс суглобових уражень при ЮРА (JADI-A)

Суглоб	Визначення		Бали	
Суглоби				
Скронево-щелепні суглоби	Мікрогнотія або асиметрія обличчя		1	
	Значне порушення відкривання роту (< 3см) з рентгенологічними змінами в суглобі		2	
Шийний відділ хребта	Розгинання < 50% від нормального об'єму або підвивихи на рентгенограмі		1	
	Анкілоз або хірургічна декомпресія в анамнезі		2	
Дистальні суглоби			***Правий***	***Лівий***
Плечові суглоби	Зовнішня ротація < 50% від нормального об'єму та (або) відведення < 180°		1	1
	Анкілоз або протез		2	2
Ліктеві суглоби	Згинальна контрактура < 30°		1	1
	Згинальна контрактура > 30°, анкілоз або протез		2	2
Променево-зап'ястні суглоби	Згинання або розгинання < 50% від нормального об'єму, ульнарна або радіальна девіація		1	1
	Анкілоз або протез		2	2
П'ястково-фалангові суглоби	Згинальна контрактура, ульнарна або радіальна девіація	I	1	1
		II	1	1
		III	1	1
		IV	1	1
		V	1	1
	Підвивих, анкілоз або протез	I	2	2
		II	2	2
		III	2	2
		IV	2	2
		V	2	2
Проксимальні міжфалангові	Згинальна контрактура	I	1	1
		II	1	1

Суглоб	Визначення		Бали	
суглоби		III	1	1
		IV	1	1
		V	1	1
	Деформація "шия лебедя" або "бутоньєрка" або анкілоз	I	2	2
		II	2	2
		III	2	2
		IV	2	2
		V	2	2
Кульшові суглоби	Внутрішня ротація < 10°		1	1
	Анкілоз або протез		2	2
Колінні суглоби	Вальгусна девіація > 15° внаслідок артриту або згинальна контрактура < 25°		1	1
	згинальна контрактура > 25° або протез		2	2
Гомілковостопні суглоби	Фіксована вальгусна деформація < 20°		1	1
	Фіксована вальгусна деформація > 20°, анкілоз або протез		2	2
Плеснофалангові суглоби	Видима деформація внаслідок артриту		1	1
	Артропластика стопи		2	2
Загальний рахунок			max 72	

Додаток В 2

Індекс позасуглобових уражень при ЮРА (JADI-E)

Ураження	Відсутні		Наявні	
очні ураження	***OD***	***OS***	***OD***	***OS***
Катаракта та (або) інші ускладнення увеїту із втратою зору	0	0	1	1
Те ж саме, при наявності операції на очах	0	0	2	2
Сліпота	0	0	3	3
м'язево-скелетні (не суглобові) ураження				
Значна м'язова атрофія	0		1	
Остеопороз з переломами або компресія хребців	0		1	
Аваскулярний некроз кісток	0		1	
Значне порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу або зміни довжини кінцівки	0		1	
Значна зміна довжини кінцівки або порушення росту сегменту кістки	0		1	
шкірні ураження				
Стрії	0		1	
Підшкірна атрофія, внаслідок введення внутрішньосуглобово ГК	0		1	
ендокринні ураження				
Порушення росту	0		1	
Відставання в пубертантному розвитку	0		1	
Цукровий діабет	0		1	
Вторинний амілоідоз	0		1	
Загальний рахунок	max 17			

Додаток В 3

Торонтська алекситимічна шкала

Інструкція: Вам буде запропоновано певну кількість питань; на питання слід відповідати по черзі, не повертаючись до попередніх відповідей. Не потрібно витрачати час на обдумування. Пропускати питання не можна. Давайте тільки одну відповідь на кожне твердження.

Бланк опитувальника

Питання	Абсолютно не згоден	Скоріше не згоден	Ні те, ні інше	Скоріше згоден	Абсолютно згоден
1. Коли я плачу, я завжди знаю, чому					
2. Мрії – це втрата часу					
3. Я хотів би бути не таким сором'язливим					
4. Мені часто важко визначити, які почуття я переживаю					
5. Я часто мрію про майбутнє					
6. Мені здається, що я здатний заводити друзів так само легко, як і інші					
7. Знати, як вирішувати проблеми, більш важливо, ніж розуміти причини цих рішень					
8. Мені важко знаходити правильні слова для моїх почуттів					
| 9. Мені подобається доводити до відома інших людей свою позицію з тих чи інших питань					

Питання	Абсолютно не згоден	Скоріше не згоден	Ні те, ні інше	Скоріше згоден	Абсолютно згоден
10. У мене бувають фізичні відчуття, які незрозумілі навіть лікарям					
11. Мені недостатньо знати, що щось привело до такого результату, мені необхідно знати, чому і як це відбувається					
12. Я здатний з легкістю описати свої почуття					
13. Я вважаю за краще аналізувати проблеми, а не просто їх описувати					
14. Коли я засмучений, я не знаю, точно, чи я засмучений, переляканий чи злий					
15. Я часто даю волю уяві					
16. Я проводжу багато часу в мріях, коли не зайнятий нічим іншим					
17. Мене часто спантеличують відчуття, що з'являються в моєму тілі					
18. Я рідко мрію					
19. Я вважаю за краще, щоб все йшло само собою, ніж розуміти, чому відбулося саме так					
20. У мене бувають почуття, яким я не можу дати цілком точне визначення					

Питання	Абсолютно не згоден	Скоріше не згоден	Ні те, ні інше	Скоріше згоден	Абсолютно згоден
21. Дуже важливо вміти розбиратися в емоціях					
22. Мені важко описувати свої почуття стосовно інших людей					
23. Люди мені говорять, щоб я більше виражав свої почуття					
24. Слід шукати більш глибокі пояснення тому, що відбувається					
25. Я не знаю, що відбувається у мене всередині					
26. Я часто не знаю, чому я серджуся					

Додаток В 4

Шкала самооцінки тривоги (Чабан О.С., Хаустова О.О.)

Інструкція: Позначте, будь ласка, твердження, які відповідали Вашому настрою протягом як мінімум 2-х останніх тижнів. Будьте відверті у своїх відповідях.

- Я відчуваю нервозність
- У мене відчуття внутрішнього тремтіння
- Я занадто полохливий
- У мене виникають раптові безпричинні страхи
- Я відчуваю тривожне і неприємне передчуття чогось неприємного
- Я не відчуваю задоволення від життя
- У мене порушений сон
- Я постійно напружений
- Через страх я уникаю певних місць або певного виду діяльності
- У мене бувають часті головні болі
- Я часто тривожуся через дрібниці
- У мене періодично виникає безпричинне серцебиття
- Мені важко зосередитися на певній діяльності
- Я став полохливим і заклопотаним
- У мене підвищена пітливість
- Мені важко прийняти рішення
- Я не можу розслабитися і відпочити
- У мене з'явилося утруднене дихання
- Я відчуваю почуття жару або холоду
- Останнім часом мені важко зосередитися на фільмах, книгах, газетах, журналах, музиці
- У мене поверхневий або короткочасний сон
- Я часто відвідую туалет
- У мене часто буває дискомфорт у животі
- У мене є проблеми з сексуальним життям
- Я відчуваю "ком" у горлі
- У мене з'явилися незрозумілі неприємні відчуття в тілі
- Моя вага змінилася
- У мене з'явилася непосидючість і метушливість
- Я постійно хвилююся і переживаю за своїх рідних
- Мені важко зосередиться на звичайних справах

Додаток В 5

Анкета визначення соціальних факторів, які ймовірно впливають на здоров'я (Чабан О.С.)

Відмічає пацієнт.

Інструкція: Відзначте ті пункти, які актуальні для Вас як мінімум в останні пів року.

- Матеріальні труднощі
- Погіршення відносин: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі
- Погіршення взаєморозуміння
- Погіршення сексуального життя
- Створення "нервової" обстановки в дома
- Жалість, співчуття, розуміння: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі
- Вкорочення спільно-проведеного часу
- Збільшення навантаження по господарству, квартирі: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі
- Погіршення якості проведення часу дозвілля
- Зменшення спілкування поза домом (церква, вихід в місто, до друзів, в кіно, театр)
- Обмеження часу перегляду телепрограм
- Створення загрози майбутньому
- Погіршення умов проживання
- Погіршення якості харчування
- Погіршення здоров'я членів родини: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі
- Погіршення відносин на роботі з начальством
- Погіршення відносин на роботі з товаришами
- Погіршення відносин з сусідами
- Зменшення кількості друзів
- Вплив навколишнього середовища
- Засоби масової інформації
- Політичні події
- Події в іншій державі
- Зміна відносин між людьми в цілому
- Відносини в організаціях, комунальних закладах
- Поїздки на заробітки (поїздки за кордон)
- Вживання алкоголю близькими і рідними: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі

- Загроза безробіття для близьких і рідних: чоловік / дружина, діти, батьки, друзі

Додаток В 6

Анкета для виявлення психосоматичних розладів (варіант для дорослих) (Чабан О.С., Хаустова О.О.)

Відмічає пацієнт.

Інструкція: Позначте, будь ласка, твердження, які відповідають Вашому настрою протягом як мінімум 2-х останніх тижнів. Будьте відверті у своїх відповідях.

- У мене буває пригнічений настрій, відчуття безнадійності
- Я часто буваю нетерпимим і дратівливим
- Я з песимізмом дивлюся в майбутнє
- Я занадто занурений у спогади минулого
- Я втратив інтерес до своєї зовнішності
- У мене поганий і неспокійний сон
- Мене відвідують тривожні думки і страхи
- Я уникаю обставин, пов'язаних зі стресом
- У мене постійна психічна та фізична стомлюваність
- Мені легко зіпсувати апетит
- Я намагаюся перебороти хворобу, працювати, як колись і навіть більше
- Я не вірю в успіх лікування
- Через свою хворобу я втратив інтерес до справ і близьким людям
- Я не задоволений своїм сексуальним життям
- Я віддаю перевагу самотності
- Хвороба робить моє майбутнє сумним і нудним
- Я не задоволений своїм становищем у суспільстві
- Я не здатний планувати майбутнє
- У мене є постійне бажання відчувати себе цінованим
- Мені властива нерішучість
- Я боюся залишатися на самоті
- Оточуючі не розуміють моєї хвороби і моїх страждань
- Я часто нервую
- Я стала частіше плакати

Додаток В 7

Шкала самооцінки депресії (Чабан О.С., Хаустова Е.А.)

Відмічає пацієнт (лікар може пояснити деякі ствердження).

Інструкція: Обведіть, будь ласка, кружечком ствердження, які відповідають Вам та Вашому настрою протягом щонайменше 2-х останніх тижнів. Будьте щирі у своїх відповідях.

- Я відчуваю сум та пригніченість
- Я краще почуваю себе вранці і гірше у вечері
- Останнім часом я часто плачу
- Мої думки працюють повільніше ніж раніше
- Я відчуваю, що став повільніший у рухах
- Я не відчуваю насолоди від життя
- У мене порушений сон
- У мене сонливість протягом дня
- Я помітно втратив вагу
- У мене постійно відсутній апетит
- Я часто тривожусь
- У мене періодично виникає безпричинне серцебиття
- Мене турбують закрепи
- Я відчуваю постійну безпричинну втому
- Я не бачу попереду нічого позитивного
- Мені важко прийняти рішення
- Я не отримую задоволення від того, що раніше мені було приємним
- Круг мого спілкування останнім часом значно обмежився
- У мене бувають думки про власну непотрібність, зайвість
- Останнім часом я перестав цікаватися фільмами, книгами, газетами, журналами, музикою
- Мені стало все байдужим
- Я відчуваю, що заважаю жити іншим
- Я часто роздумую над сенсом життя
- У мене є постійні проблеми з сексуальним життям
- Я перестав дивитися телепередачі
- У мене появилися незрозумілі неприємні відчуття у тілі
- Я помітно поправився
- У мене з'явилася непосидючість та суєтливість

- Я почав дуже рано просинатися
- Мені важко зосередитися

Додаток В 8

PHQ-9 – Анкета (опитувальник) пацієнта про стан здоров'я

Опитувальник пацієнта про стан здоров'я (Patient Health Questionnaire – PHQ-9) – шкала самооцінки депресії з дев'яти пунктів, ефективна в діагностиці ВДР, так само як і для вибору методу/засобу лікування та моніторингу результатів.

ПІБ _____ **Дата** _____

Інструкція: Як часто за останні 2 тижні Вас турбували наступні прояви (обведіть одну цифру в кожному рядку)?

Прояви	**Не турбували взагалі**	**Протягом декількох днів**	**Більше половини цього часу**	**Майже кожного дня**
Дуже низька зацікавленість або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити)	0	1	2	3
Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності	0	1	2	3
Труднощі із засинанням, переривчастий або занадто тривалий сон	0	1	2	3
Почуття втоми або знесилення (занепад сил)	0	1	2	3
Поганий апетит чи навпаки – переїдання	0	1	2	3
Погані (негативні) думки про себе. Ви вважаєте себе невдахою або розчаровані в собі, або вважаєте, що не виправдали сподівань своєї родини	0	1	2	3
Труднощі концентрації уваги (наприклад, зосередитися на читанні газети чи перегляді телепередач)	0	1	2	3
Ваші рухи або мова були настільки повільними, що оточуючі могли помітити. Або навпаки, Ви були настільки метушливі або збуджені, що рухалися більше, ніж зазвичай	0	1	2	3
Думки про те, що Вам краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином	0	1	2	3

У випадку наявності у Вас наведених вище проблем – наскільки вони ускладнили виконання Вами службових обов'язків,домашніх справ або ж спілкування з іншими людьми?

- Зовсім не ускладнили
- Дещо ускладнили
- Дуже ускладнили
- Надзвичайно ускладнили

Критерії оцінки результатів PHQ-9 *

Загальний бал	Тяжкість депресії
0-4	Депресія відсутня
5-9	Легка ("субклінічна") депресія
10-14	Помірної тяжкості депресія
15-19	Середньої тяжкості депресія
20-27	Тяжка депресія

ПРИМІТКА: * Бал ≥10 є інформативним в значенні ВДР з чутливістю та специфічністю 83%

Додаток В 9

Анкета оцінки якості життя SF-36

ПІБ _____ **Дата** _____

Інструкції:

Це опитування містить питання, що стосуються Ваших поглядів на своє здоров'я.

Дана інформація допоможе слідкувати за Вашим самопочуттям і тим, наскільки добре Ви справляєтесь зі своїми звичними навантаженнями.

Дайте відповіді на кожне питання, відмічаючи обрану Вами відповідь так, як це вказано. Якщо Ви не впевнені у тому, як відповісти на питання, будь ласка, оберіть таку відповідь, котра якомога точніше відображає Вашу думку.

1. В цілому Ви оцінюєте стан Вашого здоров'я як (обведіть одну цифру):

Відмінний..... 1

Дуже хороший.....2

Хороший.....3

Пересічний..... 4

Поганий.....5

2. Як би в цілому Ви оцінили стан Вашого здоров'я на даний момент порівняно з тим, що було рік тому (обведіть одну цифру)?

Значно краще, ніж рік тому.....1

Дещо краще, ніж рік тому.....2

Приблизно такий самий, як і рік тому..... 3

Дещо гірше, ніж рік тому.....4

Набагато гірше, ніж рік тому.....5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я на даний час, при наявності нижченаведених фізичних навантажень? Якщо так, то в якій мірі (обведіть одну цифру в кожному рядку)?

Вид фізичної активності	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
а. Важкі фізичні навантаження, такі як біг, піднімання важкого, заняття силовими видами спорту	1	2	3
б. Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, по-пилососити, збирати гриби або ягоди	1	2	3
в. Підняти чи нести сумку з продуктами	1	2	3
г. Піднятися пішки по сходах на декілька поверхів	1	2	3
д. Піднятися пішки по сходам на один поверх	1	2	3
е. Нахилитися, встати навколішки, присісти	1	2	3
ж. Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
з. Пройти відстань в декілька кварталів	1	2	3
і. Пройти відстань в один квартал	1	2	3
к. Самостійно помитись, вдягтись	1	2	3

4. Чи було, за останні 4 тижні, так, що Ваш фізичний стан викликав утруднення у Вашій робочій чи іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

Прояви	Так	Ні
а. Довелось скоротити кількість часу, що витрачається на роботу, або інші справи	1	2
б. Виконали менше, ніж планували	1	2
в. Ви були обмежені у виконанні деяких видів робіт або в будь-якій іншій діяльності	1	2
г. Були складності при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

5. Чи було, за останні 4 тижні, так, що Ваш емоційний стан спричиняв складності у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

Прояви	Так	Ні
а. Довелось скоротити кількість часу, що витрачається на роботу, або інші справи	1	2
б. Виконали менше, ніж планували	1	2
в. Виконували свою роботу або інші справи не так акуратно, як зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний або емоціональний стан, протягом останніх 4 тижнів, заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або у колективі (обведіть одну цифру)?

Зовсім не заважав..... 1

Трохи..... 2

Помірно..... 3

Сильно..... 4

Дуже сильно.....5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні (обведіть одну цифру)?

Взагалі не відчував(ла)..... 1

Дуже слабкий.....2

Слабкий..... 3

Помірний.....4

Сильний.....5

Дуже сильний..... 6

8. В якій мірі біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатись Вашою нормальною роботою, включаючи роботу поза домом та домашні справи (обведіть одну цифру)?

Взагалі не заважав..... 1

Трохи..... 2

Помірно..... 3

Сильно..... 4

Дуже сильно.....5

9. Наступні питанні стосуються того, як Ви себе почували та яким був Ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Дайте на кожне питання одну відповідь, що найбільше відповідає Вашим відчуттям.

Настільки часто протягом останніх 4 тижнів (обведіть одну цифру в кожному рядку)

Прояви	Весь час	Більшість часу	Часто	Інколи	Рідко	Жодного разу
а. Ви почувалися бадьорим (ою)?	1	2	3	4	5	6
б. Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
в. Ви почувалися таким (ою) пригніченим (ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
г. Ви почувались спокійним (ою) та утихомиреним (ою)?	1	2	3	4	5	6
д. Ви почувались сповненим (ою) сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
е. Ви почувались занепалим (ою) духом и печальним (ою)?	1	2	3	4	5	6
ж. Ви почувались змученим (ою)?	1	2	3	4	5	6
з. Ви почувались щасливим(ою)?	1	2	3	4	5	6
і. Ви почувались втомленим (ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Наскільки часто,останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам спілкуватись з людьми, навідувати друзів, родичів тощо (обведіть одну цифру) ?

Весь час..... 1

Більшість часу.....2

Інколи..... 3

Рідко..... 4

Жодного разу..... 5

11. Наскільки ВІРНИМ або НЕВІРНИМ є стосовно Вас кожне з нижченаведених тверджень (обведіть одну цифру в кожному рядку)?

Прояви	Однозначно вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному не вірно	Однозначно невірно
а. Мені здається, що я більш схильний до захворювань, ніж інші	1	2	3	4	5
б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
в. Я чекаю, що моє здоров'я скоро погіршиться	1	2	3	4	5
г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Додаток В 10

Шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A)

Складається з 14 показників, кожний з яких визначається рядом симптомів. Кожен показник оцінюється за 5-бальною шкалою від 0 (відсутній) до 4 (важкий).

Тривожний настрій	Заклопотаність, очікування найгіршого	0 1 2 3 4
Напруження	Здригування, легко виникає плаксивість, неспокій, тремтіння	0 1 2 3 4
Страхи	Боязнь темряви, незнайомих людей, самотності	0 1 2 3 4
Інсомнія	Утруднення засинання, переривчастий сон, нічні кошмари	0 1 2 3 4
Інтелектуальні порушення	Ускладнена концентрація уваги, зниження пам'яті	0 1 2 3 4
Депресивний настрій	Зниження інтересу до діяльності, ангедонія, безсоння	0 1 2 3 4
Соматичні скарги (м'язові)	Болі в м'язах, бруксизм	0 1 2 3 4
Соматичні скарги (чутливі)	Дзвін у вухах, нечіткість зору	0 1 2 3 4
Серцево-судинні симптоми	Тахікардія, серцебиття, біль у грудній клітці, відчуття предобморочного стану	0 1 2 3 4
Респіраторні симптоми	Відчуття тиску в грудній клітці, відчуття задухи, задишка	0 1 2 3 4
Шлунково-кишкові симптоми	Дисфагія, нудота або блювота, запор, зниження маси тіла, відчуття переповнення шлунку	0 1 2 3 4
Сечостатеві симптоми	Часте сечовипускання або імперативні позиви на сечовипускання, дисменорея, імпотенція	0 1 2 3 4
Вегетативні симптоми	Сухість у роті, приливи, блідість, пітливість	0 1 2 3 4
Поведінка при бесіді	Занепокоєння, тремор, неспокійна хода	0 1 2 3 4

Загальна оцінка: _____

Додаток В 11

Шкала тривожності Бека

Нижче перераховані найпоширеніші симптоми тривожності. Будь ласка, уважно прочитайте кожен пункт списку. Позначте, наскільки ви страждали від цього симптому за останній місяць, в тому числі і сьогодні. Для цього, обведіть в коло цифру у відповідній колонці напроти кожного симптому.

Прояви (симптоми)	**Не було**	**Злегка – особливо мені не заважало**	**Помірно – часом приносило неприємності**	**У великій мірі – дуже сильно мені заважало**
Оніміння або поколювання	0	1	2	3
Відчуття жару	0	1	2	3
Слабкість в ногах	0	1	2	3
Нездатність розслабитися	0	1	2	3
Страх того, що станеться щось найгірше	0	1	2	3
Запаморочення	0	1	2	3
Прискорене серцебиття	0	1	2	3
Нестійкість	0	1	2	3
Жах чи страх	0	1	2	3
Нервозність	0	1	2	3
Відчуття задухи	0	1	2	3
Тремтіння в руках	0	1	2	3
Слабкість / хиткість	0	1	2	3
Страх втратити контроль	0	1	2	3
Утруднене дихання	0	1	2	3
Страх смерті	0	1	2	3
Переляк	0	1	2	3
Розлади шлунку	0	1	2	3
Втрата свідомості (або на межі втрати)	0	1	2	3
Відчуття, що щоки "горять"	0	1	2	3
Гарячий / холодний піт	0	1	2	3
Загальна сума балів				

Додаток В 12

Поінформована згода

І. ЗАПРОШЕННЯ ДО УЧАСТІ В ДОСЛІДЖЕННІ

Ми запрошуємо Вас до участі у дослідженні, що проводиться кафедрою (назва, адреса, телефон): внутрішньої медицини №2 НМУ ім. О.О.Богомольця, вул. Шовковична 39/1, 10 корпус, тел. 38(044) 287-20-40

Ми хочемо щоб Ви знали про те, що :

- Участь в цьому дослідженні є добровільною,
- Ви можете відмовитися від участі в дослідженні або вийти з нього в будь-який момент без стягнень або втрати належних Вам пільг. В будь-якому разі Вам не відмовлять в тому, на що Ви маєте право не будучи учасником дослідження,
- Можливо, Ваша участь у дослідженні принесе особисто Вам додаткову користь.
- У результаті дослідження можливо отримати знання, які в майбутньому принесуть користь іншим людям.
- Головний дослідник, або інша уповноважена особа, може відсторонити Вас без Вашої згоди від участі у дослідженні за медичними показниками, або через недотримання Вами вимог дослідження, незвичайних або серйозних побічних явищ.

Перш, ніж Ви погодитесь на участь у дослідженні, обговоріть, не поспішаючи, все з лікарем-дослідником або іншими професіоналами, а також зі своїми родичами або друзями. Для цього Вам надається наступна інформація (розділ ІІ).

ІІ. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Інформуємо Вас про наступне:

1. **Відомості про захворювання**: ЮРА – це хронічне захворювання суглобів у дітей віком до 16 років, яке об'єднує гетерогенну групу хвороб. У дорослому віці активність захворювання утримується в 30…76% випадків. Однак, при досягненні дорослого віку, часто у пацієнтів змінюється характер перебігу захворювання, а дорослі ревматологи в ряді випадків перекласифіковують їх згідно дорослої номенклатури, що призводить до зміни лікувальної тактики, інвалідизації та до соціально-економічних втрат

2. **Діагностика та опис рутинних та сучасних методів лікування**: Основними методами дослідження є клінічні (опитування хворого, збір скарг та анамнезу захворювання, огляд хворого – пальпація, перкусія, аускультація), лабораторні методи (загальний та біохімічний аналіз крові, імунологічні маркери такі як антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, HLA-B27); інструментальні методи дослідження (рентгенологічне, ультразвукове дослідження, МРТ, ЕКГ, ЕхоКГ). Раніше

використовували традиційні методи дослідження для діагностики ЮРА, однак на сучасному етапі не достатньо лише діагностувати факт наявності захворювання. Необхідно вміти оцінювати віддалені пошкодження, що виникли внаслідок тривалого захворювання. Також слід оцінювати якість життя, функціональну активність, психоемоційний стан, наявність алекситимії. Також доцільно обстежувати стан мінеральної щільності кісткової тканини шляхом рентгенівської денситометрії для оцінки впливу проведеного лікування на стан кісткової тканини та сурогатні маркери раннього атеросклерозу методом аплантаційної сфігмографії у молодих людей з тривалим запальним захворюванням, яке є ризиком раннього атеросклерозу.

3. **Мета дослідження**: Підвищення ефективності ведення та лікування пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом на етапі перехідної медицини та в дорослому віці шляхом оцінки віддалених суглобових та позасуглобових наслідків захворювання та розробки методу прогнозування негативних наслідків при різних клінічних варіантах ЮРА

4. **Завдання дослідження** Визначити зв'язок клінічного перебігу і активності ЮРА в дитинстві як детермінанти формування негативних віддалених суглобових та позасуглобових наслідків у дорослому віці. Оцінити довгострокові наслідки ювенільного ревматоїдного артриту в дорослому віці та дослідити зв'язок різних імунологічних маркерів та HLA-B27 з віддаленими наслідками суглобових та позасуглобових пошкоджень в перехідний період до дорослої ревматологічної служби та у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом

5. **Методи дослідження**: загально-клінічні, лабораторні (гематологічні, біохімічні аналізи); двохенергетична рентгенівська денситометрія для оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини; сфігмографічний метод для оцінки швидкості поширення пульсової хвилі, як сурогатного маркера атеросклерозу; опитувальники для оцінки функціонального, фізичного та психологічного стану; медико-статистичні, моделювання, математичного аналізу.

6. **Засоби, що будуть використані при дослідженні**: опитувальники з оцінки якості життя, функціональної активності, рівня тривоги, депресії, алекситимії; визначення мінеральної щільності кісткової тканини (методом денситометрії), дослідження порушень артеріального кровотоку (методом сфігмографії).

7. **Ступінь участі суб'єктів** дослідження: пацієнти будуть брати активну участь у дослідженні – будуть оцінюватися клініко-лабораторні показники за амбулаторними картками пацієнта в дитячому віці, на момент першого візиту до ревматолога дорослої служби охорони здоров'я та через 6 міс. Також будуть оцінюватися антропометричні та інструментальні показники.

III. МОЖЛИВІ РИЗИКИ ТА ПОБІЧНІ ЯВИЩА, АБО НЕЗРУЧНОСТІ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностичні та лікувальні заходи, що проводяться під час даного дослідження не будуть супроводжуватися ризиками та побічними явищами. Методи діагностики і лікування за рівнем можливих ризиків і побічних явищ знаходяться в межах стандартних методів лікування.

IV. КОРИСТЬ ТА ПЕРЕВАГИ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнт отримає комплексне обстеження та потім буде проведена кваліфікована консультація ревматолога щодо їх стану здоров'я, будуть надаватися рекомендації по модифікації способу життя та подальшого ведення (пацієнт матиме фінансову користь після цього обстеження, враховуючи абсолютно безкоштовне дослідження). Дослідження аплантаційної сфігмографії буде проводитися безкоштовно. Пацієнт матиме усю необхідну інформацію щодо свого стану, щодо подальшого лікування, враховуючи дані обстежень, що має велику медичну та психологічну користь для нього. В ході комплексного обстеження пацієнтам висвітлюються рекомендації щодо корекції способу життя задля покращення стану здоров'я, оскільки саме модифікація способу життя є найбільш ефективним способом лікування, а особиста розмова кардіолога з пацієнтом може підвищити дотримання пацієнтами цих рекомендацій

V. ОРГАНІЗАЦІЯ, ЯКА ПРОВОДИТЬ ТА ФІНАНСУЄ ДОСЛІДЖЕННЯ (НАЗВА, АДРЕСА, ТЕЛЕФОН)

НМУ ім. О.О.Богомольця, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13, кафедра внутрішньої медицини №2, вул. Шовковична 39/1, 10 корпус, тел. 38(044)287-20-40

VI. ДОТРИМАННЯ КОНФІДЕНЦІЙНОСТІ ТА ДОЗВІЛ НА ВИКОРИСТАННЯ ПЕРСОНАЛЬНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО СТАН ЗДОРОВ'Я

Інформація, отримана від Вас, буде зібрана та проаналізована як частина цього дослідження. Ця інформація буде об'єднана з даними, отриманими від інших учасників дослідження. Будь-яка інформація, що ідентифікує Вашу особу, буде включено в Ваші медичні дані і буде зберігатися у таємниці. Ця інформація може бути переглянуто представником органів охорони здоров'я або урядових закладів з метою перевірки роботи Дослідного центру. Інформація, яка не ідентифікує Вас особисто, може бути опублікованою у наукових виданнях або використаною у майбутніх клінічних та біомедичних дослідженнях.

Якщо Ви маєте які-небудь запитання, що стосуються Ваших прав як учасника дослідження, самого дослідження, побічних ефектів, шкоди, пов'язаних з ним, або якщо Вам буде необхідна термінова медична допомога під час Вашої участі у дослідженні, Вам

належить звернутися до Головного дослідника (лікаря, що проводить дослідження або особи, що уповноважена для контактів).

VII. ЗГОДА

Щоб прийняти участь в цьому дослідженні Ви маєте особисто написати Ваші ініціали , особисто підписати та датувати цю сторінку.

Я підтверджую, що:

я прочитав та зрозумів всю інформацію і у мене був час подумати над цим;

я мав можливість задати питання, на всі мої запитання була отримана вичерпна інформація;

я розумію, що моя участь є добровільною і я маю можливість вийти з дослідження в будь-який час без пояснення причин, без шкоди для мого поточного лікування;

я отримав копію цієї Форми Поінформованої Згоди;

я погоджуюсь взяти участь у вищевказаному дослідженні.

Суб'єкт дослідження (пацієнт):

П.І.Б. (друкованими літерами)	Підпис	Контактні дані, телефон	Дата

Головний дослідник:

П.І.Б. (друкованими літерами)	Підпис	Дата

ДОДАТОК Д. ДОПОМІЖНІ ТАБЛИЦІ

Таблиця Д 1

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями поліартикулярних варіантів ЮРА (JADI-E) та без них

Дані про лікування		без JADI-E (n=29)	JADI-E≥1 (n=22)	p
Прийом ГК	В анамнезі	16 (55,2%)	19 (86,4%)	> 0,05
	На момент огляду	6 (20,7%)	12 (54,5%)	< 0,05
	Постійна доза ГК, мг	4 [0; 8]	4 [1,5; 8]	> 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	2 [0; 24]	24 [5; 99]	< 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	10 [7; 20]	8 [4; 20]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	6 [2; 15]	4 [2; 6,5]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	300 [0; 5017]	2880 [437; 15020]	< 0,05
	Необхідність в інтенсифікації терапії	16 (55,2%)	17 (77,3%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	6 (20,7%)	11 (50%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	7 (24,1%)	5 (22,7%)	
	Комбінація ХМПРП	3 (10,3%)	1 (4,5%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	4 (13,8%)	4 (18,2%)	> 0,05
	В анамнезі	4 (13,8%)	3 (13,6%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	6 (20,7%)	6 (27,3%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	2 (6,9%)	1 (4,5%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	1 (4,5%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	7 [0; 15]	9 [6; 15]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	1 [0; 1]	2 [1; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	7 (24,1%)	2 (9,1%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	9 (31%)	6 (27,3%)	
	2 ХМПРП	4 (13,8%)	1 (4,5%)	
	3 ХМПРП	1 (3,4%)	3 (13,6%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	4 (13,8%)	4 (18,2%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	2 (6,9%)	3 (13,6%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	2 (6,9%)	3 (13,6%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,2; 10]	6 [3; 12]	< 0,05

Таблиця Д 2

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими суглобовими пошкодженнями поліартикулярних варіантів ЮРА (JADI-A) та без них

Дані про лікування		без JADI-A (n=21)	З JADI-A≥1 (n=30)	p
Прийом ГК	В анамнезі	11 (52,4%)	24 (80%)	< 0,05
	На момент огляду	2 (9,5%)	16 (53,3%)	< 0,05
	Постійна доза ГК, мг	0 [0; 4]	6 [2; 8]	< 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	1 [0; 18]	24 [7; 100]	< 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	9 [1; 18]	7 [8; 18]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	4 [0; 6]	4 [2; 10]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	20 [0; 3695]	3885 [470; 18225]	< 0,05
	Необхідність в інтенсифікації терапії	10 (47,6%)	23 (76,7%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	4 (19%)	13 (43,3%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	4 (19%)	8 (26,7%)	
	Комбінація ХМПРП	2 (9,5%)	2 (6,7%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	4 (19%)	4 (13,3%)	> 0,05
	В анамнезі	3 (14,3%)	1 (3,3%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	5 (23,8%)	7 (23,3%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	3 (14,3%)	1 (3,3%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	1 (3,3%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	10 [0; 15]	7 [0; 15]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	1 [0; 2]	2 [1,5; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	4 (19%)	5 (16,7%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	7 (33,3%)	8 (26,7%)	
	2 ХМПРП	2 (9,5%)	3 (10%)	
	3 ХМПРП	0 (0%)	3 (10%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	3 (14,3%)	4 (13,3%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	1 (4,8%)	4 (13,3%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	2 (9,5%)	3 (10%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,7; 9]	6 [3; 11]	> 0,05

Таблиця Д 3

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими суглобовими пошкодженнями олігоартикулярних варіантів ЮРА (JADI-A) та без них

Дані про лікування		без JADI-A (n=48)	З JADI-A≥1 (n=15)	p
Прийом ГК	В анамнезі	24 (50%)	10 (66,7%)	> 0,05
	На момент огляду	7 (14,6%)	3 (20%)	> 0,05
	Постійна доза ГК, мг	4 [0; 8]	4 [4; 4]	> 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	1 [0; 10]	2 [1; 28]	> 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	18 [7; 27]	12 [4; 25]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	4 [0; 8]	2 [0; 5]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	110 [0; 2585]	190 [0; 2857]	> 0,05
	Необхідність в інтенсифікації терапії	17 (35,4%)	8 (53,3%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	4 (8,3%)	4 (26,7%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	15 (31,3%)	3 (20%)	
	Комбінація ХМПРП	0 (0%)	1 (6,7%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	5 (10,4%)	1 (6,7%)	> 0,05
	В анамнезі	2 (4,2%)	2 (13,3%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	6 (12,5%)	3 (20%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	1 (2,1%)	0 (0%)	
	Ритуксимаб (CD20)	1 (2,1%)	0 (0%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	0 [0; 15]	8 [0;15]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	2 [1; 2]	1 [0,2; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	11 (22,9%)	1 (6,7%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	13 (27,1%)	5 (33,3%)	
	2 ХМПРП	13 (27,1%)	5 (33,3%)	
	3 ХМПРП	3 (6,3%)	1 (6,7%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	6 (12,5%)	3 (20%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	1 (2,1%)	0 (0%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	1 (2,1%)	0 (0%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,5; 7]	5 [3; 9]	> 0,05

Таблиця Д 4

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями олігоартикулярних варіантів ЮРА (JADI-E) та без них

Дані про лікування		без JADI-E (n=49)	JADI-E≥1 (n=14)	p
Прийом ГК	В анамнезі	27 (55,1%)	10 (71,4%)	> 0,05
	На момент огляду	6 (12,2%)	4 (28,6%)	> 0,05
	Постійна доза ГК, мг	3 [0; 7]	8 [3; 8]	> 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	1 [0; 6]	1 [0; 42]	> 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	16 [7,5; 24]	15 [6; 34]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	4 [0; 5]	5 [0; 8]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	100 [0; 1010]	1100 [20; 8030]	> 0,05
	Необхідність в інтенсифікації терапії	18 (36,7%)	7 (50%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	3 (6,1%)	5 (35,7%)	< 0,05
	Інші ХМПРП	16 (32,7%)	2 (14,3%)	
	Комбінація ХМПРП	1 (2%)	0 (0%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	3 (6,1%)	3 (21,4%)	> 0,05
	В анамнезі	3 (6,1%)	1 (7,1%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	5 (10,2%)	3 (21,4%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	1 (2%)	0 (0%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	1 (7,1%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	5 [0; 15]	0 [0; 11]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	2 [0,7; 2]	2 [0,8; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	10 (20,4%)	1 (7,1%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	15 (30,6%)	3 (21,4%)	
	2 ХМПРП	14 (28,6%)	4 (28,6%)	
	3 ХМПРП	3 (6,1%)	2 (14,3%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	5 (10,2%)	4 (28,6%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	1 (2%)	0 (0%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	1 (2%)	0 (0%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	3 [0,5; 7]	5 [2; 9,5]	> 0,05

Таблиця Д 5.

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими суглобовими пошкодженнями ентезит-асоційованого ЮРА (JADI-A) та без них

Дані про лікування		без JADI-A (n=18)	З JADI-A≥1 (n=8)	p
Прийом ГК	В анамнезі	14 (77,8%)	4 (50%)	> 0,05
	На момент огляду	1 (5,6%)	0 (0%)	> 0,05
	Тривалість прийому ГК, місяці	1 [0; 12]	3 [0; 37]	> 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	12 [8; 25]	10 [6,5; 15]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	2 [1; 6]	—	—
	Кумулятивна доза ГК, мг	60 [0; 2880]	10 [0; 840]	> 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії		6 (33,3%)	5(62,5%)	> 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	4 (22,2%)	5 (62,5%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	1 (5,6%)	0 (0%)	
	Комбінація ХМПРП	0 (0%)	0 (0%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	3 (16,7%)	2 (25%)	> 0,05
	В анамнезі	0 (0%)	1 (12,5%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	2 (11,1%)	2 (25%)	> 0,05
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	0 (0%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	17 [0; 20]	15 [0; 20]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	2 [1; 3]	2 [2; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	3 (16,7%)	2 (25%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	6 (33,3%)	2 (25%)	
	2 ХМПРП	6 (33,3%)	1 (12,5%)	
	3 ХМПРП	0 (0%)	0 (0%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	0 (0%)	0 (0%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	2 (11,1%)	3 (37,5%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	0 (0%)	0 (0%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	2 [0,8; 4]	2 [3; 6]	> 0,05

Таблиця Д 6

Порівняльний аналіз терапевтичних заходів у пацієнтів з віддаленими позасуглобовими пошкодженнями ентезит- асоційованого ЮРА (JADI-E) та без них

Дані про лікування		без JADI-E (n=21)	JADI-E≥1 (n=5)	p
Прийом ГК	В анамнезі	14 (66,7%)	4 (80%)	> 0,05
	На момент огляду	1 (4,8%)	0 (0%)	> 0,05
	Постійна доза ГК, мг	4 [0; 6]	—	—
	Тривалість прийому ГК, місяці	3 [0; 10]	1 [0,5; 30]	> 0,05
	Максимальна доза ГК, мг	12 [6; 20]	12 [8; 26]	> 0,05
	Середня доза ГК, мг	2 [0; 2]	5 [2; 5]	> 0,05
	Кумулятивна доза ГК, мг	40 [0; 1640]	350 [180; 7200]	< 0,05
Необхідність в інтенсифікації терапії		5 (23,8%)	5 (100%)	< 0,05
Препарати, якими рекомендовано посилити терапію на момент огляду	ІБТ	5 (23,8%)	4 (80%)	> 0,05
	Інші ХМПРП	0 (0%)	1 (20%)	
	Комбінація ХМПРП	0 (0%)	0 (0%)	
Прийом ІБТ, n (%)	На момент огляду	4 (19%)	1 (20%)	> 0,05
	В анамнезі	1 (4,8%)	0 (0%)	
Види призначеної ІБТ	Анти-ФНП-α	4 (19%)	0 (0%)	-
	Тоцилізумаб (ІЛ-6)	0 (0%)	0 (0%)	
	Ритуксимаб (CD20)	0 (0%)	0 (0%)	
Прийом ХМПРП, n (%)	Метотрексат, мг	16 [0; 20]	18 [5; 20]	> 0,05
	Сульфасалазин, г	2 [2; 3]	2 [2; 2]	> 0,05
	Лише НПЗП	5 (23,8%)	1 (20%)	> 0,05
	1 ХМПРП+НПЗП	7 (33,3%)	1 (20%)	
	2 ХМПРП	5 (23,8%)	2 (40%)	
	3 ХМПРП	0 (0%)	0 (0%)	
	1 ХМПРП+ІБТ	0 (0%)	0 (0%)	
	2 ХМПРП+ІБТ	4 (19%)	1 (20%)	
	> 3 ХМПРП/ > 2 ІБТ	0 (0%)	0 (0%)	
	Тривалість ХМПРП, роки	2 [1,2; 4]	1 [3; 8]	> 0,05

Алгоритм Д 7

Алгоритм ведення дорослих пацієнтів з ЮРА залежно від імунологічних маркерів та HLA-B27:

I. При виявлені пацієнта з **позитивними РФ чи/або А-ЦЦП**, слід проводити підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E.

1. Якщо в пацієнта виявлено JADI-A>1, то слід провести рентгенологічне дослідження найбільш ураженого суглобу та, за необхідності, скерувати на консультацію до ортопеда.

2. При відсутності показів до оперативного втручання, слід інтенсифікувати терапію ІБТ та/чи ХМПРП згідно УКПМД та ЛФК.

3. При наявності показів до оперативного втручання, слід: а) провести анкетування на наявність депресії за PHQ-9 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану; при відсутності ознак депресії за PHQ-9, слід провести анкетування на рівень алекситимії за TAS-20 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану; б) провести оперативне втручання з наступним терапевтичним веденням пацієнта, згідно УКПМД.

4. Якщо в пацієнта виявлено JADI-A<1, то при виявленні прийому ГК та /або відсутності прийому ХМПРП, зменшити дозу ГК та призначити необхідне лікування згідно УКПМД.

5. Якщо в пацієнта виявлено JADI-E>1, то:

1) слід провести анкетування на наявність депресії за PHQ-9 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану; при відсутності ознак депресії за PHQ-9, слід провести анкетування на рівень алекситимії за TAS-20 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану;

2) провести дообстеження:

а) рентгенівська денситометрія для оцінки стану МЩКТ в ділянці ШСК з врахуванням віку та статі (у жінок молодого віку для діагностики остеопенії та

остеопорозу слід використовувати одночасно Т- та Z- показники). При виявлені ознак зниження МЩКТ нижче референтних значень, слід обстежити рівень вітаміну Д (25-ОН) в сироватці крові та при його зниженні до лікування додати препарати вітаміну Д. Крім того рекомендувати пацієнткам активну лікувальну гімнастику, тривале перебування на свіжому повітрі, дієтотерапію збагачену кальцієм та вітаміном Д, а у разі виявленого остеопорозу – розглянути питання призначення бісфосфонатів, згідно розроблених європейських рекомендацій [184];

б) консультація лікаря-ендокринолога.

5. При JADI-E<1 слід продовжувати терапію згідно УКПМД з контролем стану 1 раз в 3 місяці.

II. При виявлені пацієнта з **позитивними АНА**, слід здійснити підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E.

Якщо в пацієнта виявлено JADI-A>1, то переходимо до п. I.1-3

Якщо в пацієнта виявлено JADI-E>1, то:

3) слід провести анкетування на наявність депресії за PHQ-9 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану; при відсутності ознак депресії за PHQ-9, слід провести анкетування на рівень алекситимії за TAS-20 та при її виявлені скерувати до психотерапевта для корекції стану;

4) провести дообстеження: а) консультація окуліста; б) консультація ендокринолога; в) рентгенівська денситометрія (див. п. I.5.2а)

Якщо в пацієнта виявлено JADI-A<1 то: при виявленні поліартикулярного ураження та/або ФНС >1 та/або ранкової скутості > 40 хв та/або наявності болю в шийному відділі хребта, то переходимо до п. II.2.2в

Якщо в пацієнта виявлено JADI-E<1, то: при виявленні в анамнезі наявності увеїту та/або ранкової скутості > 40 хв та/або наявності болю в шийному відділі хребта та/або прийому ГК в дитинстві чи на момент огляду та/або прийом ІБТ в анамнезі та/або прийому 2-х і більше ХМПРП, то переходимо до п. II.2.2а та II.2.2б

III. При виявлені пацієнта з **позитивними HLA-B27**, слід здійснити підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E.

Якщо в пацієнта виявлено JADI-A>1, то: переходимо до п. I.1-3

Якщо в пацієнта виявлено JADI-E>1, то: переходимо до п. II.2. 1-2

Якщо в пацієнта виявлено JADI-A<1, то: при виявленні в анамнезі лихоманки та/або дактилітів та/або низької активності за JADAS чи низької ШОЕ в дебюті та/або потребу в інтенсифікації терапії, то переходимо до п. II.2.2в

Якщо в пацієнта виявлено JADI-E<1, то: при виявленні в анамнезі артриту > 3 суглобів та/або при наявності симетричного артриту в дебюті та/або при наявності болю в хребті та/або при наявності ентезитів та/або при наявності увеїту та/або при наявності підвищеного С-РБ, то переходимо до п. II.2.2а та II.2.2б.

III. При виявлені пацієнта з **негативними всіма маркерами**, слід здійснити підрахунок суглобових та позасуглобових пошкоджень згідно рахунку JADI-A та JADI-E та при виявлені JADI-A>1 чи JADI-E>1, переходимо до п. I.1-3 або п. II.2. 1-2 відповідно. При відсутності суглобових та позасуглобових пошкоджень та за умови наявності ремісії, спостереження у ревматолога 1 раз на 6 місяців, з корекцією частоти спостережень при необхідності.

ДОДАТОК Е

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 292 - 2018

Випуск 2 з проблеми
«Ревматологія»
Підстава: рецензія експерта з групи
експертів МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
РЕВМАТОЛОГІЯ.

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ СУГЛОБОВИХ ТА ПОЗАСУГЛОБОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

к. мед. н. ДЖУС М.Б.

м. Київ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені І.Я.
Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор М.М. Корда
(керівник установи, в якій проведено
впровадження)
«19» жовтня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

наукових результатів дисертаційної роботи у навчально-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку" впроваджено у педагогічний процес підготовки студентів 5, 6 курсів факультету іноземних студентів ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор С.І. Сміян

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Заступник головного лікаря клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами

_____ Сакун В.Ю.
«19» _____10_____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження: Удосконалення діагностики та ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом від підліткового до дорослого віку шляхом оцінки суглобових та позасуглобових віддалених наслідків, психологічного стану та клінічних особливостей перебігу ЮРА.

Установа-розробник (найменування; адреса): кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м.Київ); адреса: 01601, м Київ, бульвар Тараса Шевченка, 13, тел.. (044) 234-40-62.

Автор розробки: доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус М.Б., результати дисертаційної роботи за темою: "Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"

Джерело інформації: результати дисертаційної роботи за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"

Установа, в якій проведено впровадження (найменування; адреса): центр ревматології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143.

Дата початку впровадження: 01.09.2017 р.

Загальна кількість спостережень: 24

Результати:

позитивні (кількість спостережень)	23
невизначені (кількість спостережень)	1
негативні (кількість спостережень)	-

Ефективність впровадження (клінічна, наукова, соціальна економічна): на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.

Зауваження, пропозиції: пропонується подальше широке впровадження результатів дослідження Джус М.Б. у практику ревматологічних та терапевтичних відділень, поліклінічну ланку охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:
керівник центру ревматології
клінічної лікарні «Феофанія»,
доктор медичних наук, професор І. Ю. Головач

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ОЛЕКСАНДРІВСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ М. КИЄВА

вул. Шовковична, 39/1, м. Київ-01, 01601, тел/факс (044) 235-50-61, сайт: www.okl.kiev.ua,
e-mail: kiev_okl@ukr.net; код ЄДРПОУ 01994095

20.11.18 № 2462/01
на № _____ від

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічних відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м.Києва з лютого 2016 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Заступник головного лікаря
Олександрівської клінічної лікарні м. Києва **Атаманенко О.А.**

„ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної

роботи, міжнародних зв'язків та аспірантури

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця

д.мед.н., професор Р.Л.Скрипник

«28» 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку шляхом додаткової оцінки розвитку віддалених наслідків та **оцінки** ризику їх виникнення

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Автор пропозиції : Джус М.Б.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ. м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Джус М.Б.

(ким запропоновано і адреса,виконавець)

3. 11. Джус М.Б., Мостбауер Г.В., Карасевська Т.А., Івашківський О.І. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імунологічними/генетичнми маркерами. Галицький лікарський вісник. 2017. Т. 24. №3. С.7-11. E2017315

(джерело інформації)

4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О.Богомольця №2 від 23.10.2018 (Витяг з протоколу). засідання кафедри

5. Строки впровадження з 30.11.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 142 осіб

7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики та ведення пацієнтів з ЮРА.

8. Зауважень немає.

Пропозиції: пропонується подальше впровадження в навчальний процес підготовки студентів 5 та 6 курсів.

«28» 11 2018 р. Джус М.Б.

(відповідальний за впровадження П.І.П.)

Комунальне некомерційне підприємство
Львівської обласної ради
«ЛЬВІВСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»
79010, м. Львів, вул. Чернігівська 7, тел. (032) 275-50-20, тел./факс (032) 275-78-15
www.hospital.lviv.ua ЄДРПОУ 01996711

_____ № _____ На № _____ від 17.10.2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічному відділенні КНП ЛОР "ЛОКЛ" лютого 2005 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

В. о. Заступник генерального директора з медичної частини

КНП ЛОР "ЛОКЛ" Синенький О.В.

Зав. ревматологічним відділенням КЗ ЛОР "ЛОКЛ", кандидат медичних наук Синенький Володимирович

ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
"УКРАЇНСЬКА ЗАЛІЗНИЦЯ"
ФІЛІЯ "ЦЕНТР ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я"

Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті
79007 м.Львів, вул.Огієнка,5 тел.226-26-87; факс: 226-26-97

№ЛКЛ-ЦОЗ-20/2422 від «22» листопада 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впровадження: у діагностично-лікувальний процес І терапевтичного відділу ЛКЛ на ЗТ філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця» з січня 2017 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

В.о. головного лікаря ***Н.-О. Палій***

Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»

Україна
79035, м. Львів,
вул. Дністерська 27

Телефон: +380-322-70-34-79
Факс: +380-322-70-26-79
e-mail: zusdmc@ukr.net

19.11.18 № 1304

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічних відділеннях КНП ЛОР «Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру» з лютого 2005 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

В.о. директора З. Іваськевич

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ ЗАХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ДИТЯЧИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР • УКРАЇНА • 02007101

Львівська міська рада
Комунальне некомерційне підприємство
«4-а міська клінічна лікарня м. Львова»
79005, Львів, вул. Я.Стецька, 3, тел.: (032) 260-21-03, e-mail: 4kmkl_uoz_lviv@ukr.net

27.11.18 № 312 На № _____ від _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства "4-а МКЛ м.Львова" з лютого 2005 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Головний лікар
Комунального некомерційного
підприємства "4-а Міська клінічна
лікарня м. Львова" Чуловський Я.Б

ДНІПРОВСЬКА МІСЬКА РАДА
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ
КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ДНІПРОВСЬКА МІСЬКА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №2»
ДНІПРОВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

вул. Антоновича, 29, м. Дніпро, 49101, тел. 373-65-28, 375-99-85, факс 373-65-28, E-mail:degtyar_sp@ukr.net

21.11.2018р. №01/вих./653 На №_____ від _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічних відділеннях КЗ «Дніпровська МДКЛ №2»ДМР м. Дніпро з лютого 2005 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Заступник головного лікаря
з медичної частини **Л.І. Гамій**

Міністерство охорони здоров'я України
КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ДНІПРОВСЬКА МІСЬКА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №2" ДНІПРОВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
І.К. 01984501
місто Дніпро

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КІРОВОГРАДСЬКОЇ ОБЛДЕРЖАДМІНІСТРАЦІЇ

КІРОВОГРАДСЬКА ДИТЯЧА ОБЛАСНА ЛІКАРНЯ

вул. Преображенська, 79/35, м. Кропивницький, 25006, тел./факс 0 (522) 22-57-51, e-mail: kirdol66@gmail.com,
код ЄДРПОУ 01994921, р/р 35413001030408 в ГУ ДКС України у Кіровоградській області, МФО 823016

19.11.18 № 2181
На № _____ від _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічних відділеннях Кіровоградської дитячої обласної лікарні з лютого 2005 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Головний лікар **В.ХОРОЩАК**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ РЕАБІЛІТАЦІЇ ОСІБ З ІНВАЛІДНІСТЮ
(навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова
НДІ РОзІ (ннлк) ВНМУ
21029, Україна, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 104, тел. (0432) 511266, тел/факс (0432) 438045, e-mail: ins_reab_inv@mail.ru

«19» листопада 2018 р. №253

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи доцента кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Джус Марти Борисівни за темою: "Клініко- патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку"
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з лютого 2016 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з ювенільним ревматоїдним артритом.
5. Ефективність втілення: на основі вивчення особливостей клінічного перебігу ЮРА в дитячому віці, наявності імуно-генетичних маркерів, віддалених суглобових та позасуглобових пошкоджень, оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини, психологічного стану та якості життя в дорослому віці удосконалено алгоритм ведення хворих з ЮРА в перехідний період від дитячої до дорослої ревматологічної служби, обґрунтовано та доповнено рекомендації з лікування пацієнтів з ЮРА в дорослому віці згідно "Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ЮРА" з залученням суміжних спеціалістів.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Завідувачка ревматологічним відділенням
НДІ РозІ (ннлк) ВНМУ ім. М. І. Пирогова — Галютіна О. Ю.
к.мед.н., доцент

Директор
НДІ РозІ (ннлк) ВНМУ ім. М. І. Пирогова — Шевчук В. І.
д.мед.н., професор