НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**ГОЛУБОВСЬКА ЮЛІЯ ЄГОРІВНА**

УДК 616.72-002.77-053.37/.71-085.276.3-085.375-085.36

**ДИСЕРТАЦІЯ**

# ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК, СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПРИ ЛІКУВАННІ ІМУНОБІОЛОГІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Спеціальність: 228 «Педіатрія»
Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____Ю. Є. Голубовська
*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

Науковий керівник: Марушко Тетяна Вікторівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

# АНОТАЦІЯ

*Голубовська Ю. Є.* Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит при лікуванні імунобіологічними препаратами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертація присвячена вивченню фізичного розвитку та стану кісткової системи хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) на фоні лікування імунобіологічними препаратами. ЮРА відноситься до групи соціально значущих захворювань дитячого віку через значне поширення та можливість інвалідизації пацієнтів. Чинники, які спричиняють затримку росту й розвиток остеопорозу при ЮРА різноманітні та залежать від конституційно-генетичних особливостей дітей, патогенетичних механізмів хвороби та терапії. З огляду на активне використання блокаторів цитокінів у лікуванні пацієнтів з ревматоїдним артритом необхідним є вивчення результатів впливу різних алгоритмів лікування на ріст та мінеральну щільність кісткової системи. Також важливим аспектом для будь-якого хронічного ревматологічного захворювання є оцінка запальної активності, яка також має вплив на зростання та фізичний розвиток дитини, тому особливу цікавість представляє дослідження біологічних маркерів запалення, які мають специфічне значення, а саме в доцільності визначення вмісту мієлоїдного білка (MRP8/14) кальпротектину сироватки крові (СКП) в процесі корекції лікування. Порушення забезпеченості вітаміном D (BD) може спричиняти несприятливі наслідки для перебігу хвороби не лише через потенційний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), а й через можливе збільшення рівня прозапальних медіаторів.

Тому вивчення порушень фізичного розвитку та стану кісткової системи при ЮРА є актуальними завданнями сучасної педіатрії, так як запобігати

виникненню патологічних змін безперечно завжди краще та економічно доцільніше, ніж лікувати вже сформовані ускладнення.

З огляду на вищенаведене, мета роботи – профілактика змін фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом визначення клініко-біохімічних та інструментально-променевих показників, при застосуванні різних схем лікування.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Оцінити фізичний розвиток та кістковий вік хворих на ЮРА на фоні базисної терапії синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом та з використанням імунобіологічних препаратів.

2. Визначити рівень сироваткового вітаміну D у хворих на ЮРА для забезпечення оптимальної профілактичної дози з метою уникнення гіповітамінозу.

3. Проаналізувати зв’язок між показниками МЩКТ та концентрації остеокальцину у хворих на ЮРА на фоні базисної терапії синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом та з використанням імунобіологічних препаратів.

4. Оцінити рівень сироваткового кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9) у хворих на ЮРА залежно від виду терапії й стадії хвороби.

5. Узагальнити дані про чинники, які спричиняють затримку росту й розвиток остеопорозу у хворих на ЮРА, аби проводити профілактику можливих патологічних порушень.

*Об’єкт дослідження:* фізичний розвиток та стан кісткової системи дітей з ЮРА.

*Предмет дослідження:* маса тіла, зріст, дані динамометрії, кісткового віку, МЩКТ, концентрації остеокальцину, 25(OH)вітаміну D, кальпротектину в сироватці крові.

Дослідження виконане за допомогою клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів.

Для вирішення поставлених задач під нашим спостереженням перебувало 142 дитини з встановленим діагнозом ЮРА, які були розділені на 2 групи, залежно від виду терапії, що проводилася. І групу склали хворі, які в які отримували синтетичний хворобомодифікуючий протиревматичний препарат (ХМПРП) метотрексат (n=70), ІІ групу – пацієнти, в комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати (ІБП) (n=72).

За результатами проведеного дослідження визначено, що на сучасному етапі розвитку вітчизняної дитячої ревматології використання імунобіологічних препаратів в лікувальному комплексі пацієнтів з ЮРА сприяло зниженню частоти порушень фізичного розвитку до рівня 8,5 % за показником лінійного зросту < -1 стандартного відхилення (SD) у порівнянні з 40,7 – 68,3 % попередніх років, що відповідає світовим тенденціям. При системній та РФ+-поліартикулярній формах хвороби найбільш часто спостерігаються затримка росту, так згідно з отриманими даними 11 з 12 дітей із затримкою зросту < -1 SD мали саме ці форми хвороби (6 системну та 5 РФ+-поліартикулярну), що становить 7,7 % та дійсно складає переважну більшість. Наявність даних варіантів перебігу ревматоїдного артриту потребує раннього призначення біологічних агентів хворим дітям за умови відсутності неактивної фази хвороби при застосуванні базисної терапії першої лінії.

Виявлено, що у дітей з середнім та тяжким ступенями затримки фізичного розвитку наявне передчасне закриття зон росту, так у 4 дітей з середнім та 1 – з тяжким ступенями затримки фізичного розвитку паспортний вік відставав від кісткового приблизно на 4 роки.

В процесі дослідження встановлено, що у хворих на ЮРА було присутнім зниження м’язової сили, особливо при поліартикулярній (49,0 %) та системній (54,5 %) формах, порівняно з однолітками. Виявлена достовірно значуща різниця ($p < 0,01$) у кількості пацієнтів з поліартритом, які мають зниження м’язової сили за даними ручної динамометрії залежно від належності до І (66,7±9,4 %) чи ІІ (32,0±9,5 %) досліджуваної групи, що пов’язане з кращим

контролем над перебігом хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у схемі лікування.

Відзначено, що у 68 % пацієнтів з ЮРА було наявним порушення забезпеченості вітаміном D за даними оцінки 25(OH)вітаміну D сироватки крові: у 52 % виявлено недостатність BD (рівень сироваткового 25(OH)BD нижче 30 нг/мл), у решти 16 % – дефіцит BD (рівень сироваткового 25(OH)BD нижче 20 нг/мл). Обґрунтовано необхідність прийому профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО на добу) усім хворим для створення оптимального BD-статусу, а при виявленні недостатності чи дефіциту кальцидіолу запропоновано проведення корекції його рівня.

За результатами аналізу даних рентгенівської денситометрії у 38 % хворих на ЮРА (51 дитина) з обох досліджуваних груп було виявлено низьку мінеральну щільність кісткової тканини для даного хронологічного віку (вторинний остеопенічний синдром) та достовірно вищі показники МЩКТ у дітей, які отримують імунобіологічні препарати в комплексному лікуванні ($\chi^2$ = 20,28; $p < 0,001$). Також в учасників II групи (25,1±0,9 нг/мл) значення рівня сироваткового остеокальцину достовірно вищі ($t = 4,22$, $p < 0,001$) у порівнянні з показниками учасників I групи (19,4±1,0 нг/мл), які приймали виключно метотрексат. Отримані дані вказують на кращий стан МЩКТ у дітей, які отримують ІБП в комплексній терапії ЮРА, що може забезпечити оптимальніший пік кісткової маси, зменшуючи цим кількість остеопорозу в майбутньому.

Вперше встановлено, що при виявленні показників сироваткового остеокальцину в межах 19,4 – 36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит виявляється мінеральна щільності кісткової тканини, що відповідає хронологічному віку за результатами рентгенівської денситометрії.

Вперше проведено порівняння рівнів сироваткового кальпротектину у хворих на ЮРА обох досліджуваних груп залежно від стадії хвороби та при

нормальних рівнях швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ) та виявлено, що достовірно вищі рівні СКП у групі пацієнтів без застосування імунобіологічних препаратів у лікувальній схемі, як при активному перебігу хвороби (p = 0,000006, U = 71,5), так і в стадії медикаментозної ремісії (p = 0,00034, U = 11), а саме медіана [5-ий; 95-ий процентилі] отриманих значень СКП у нг/мл I групи при активній стадії – 8750 [3700; 17100], при медикаментозній ремісії – 3400 [1200; 6000] та II групи – 2900 [1200; 24900] й 1000 [100; 2800] відповідно. Так при використанні у терапії дітей з ревматоїдними артритами генно-інженерних препаратів рівень СКП на 5850 нг/мл нижчий при активній стадії, на 2400 нг/мл – при МР, порівняно з використанням лише метотрексату. Також рівень СКП у 5,5 разів вищий у хворих дітей (3300 нг/мл), у порівнянні зі здоровими (600 нг/мл) (p = 0,015). Отримані дані засвідчують: рівень запалення достовірно нижчий при застосуванні ІБП, навіть при активному перебігу хвороби, а при використанні виключно метотрексату в терапії ревматологічного процесу, ступінь субклінічного запалення вищий, навіть при клінічно неактивній хворобі, що підтверджує високу ефективність біологічних агентів в лікувальній схемі ЮРА.

За результатами проведенного рангового кореляційного аналізу продемонстровано значущий прямий кореляціний зв’язок помірної сили між балами за шкалою JADAS-27 й рівнями СКП (r-Spearman's = 0,58) та обернений із значеннями МЩКТ (r-Spearman's = -0,49), показниками остеокальцину (r-Spearman's = -0,56). Отримані результати, обґрунтовують та зобов’язують до використання даної шкали у кожного хворого на ЮРА. Також вперше показано важливість оцінки запальної активності не лише на момент огляду, а й за попередній час, як мінімум 6 місяців, так як сумарний показник активності (СПА) хвороби більшою мірою корелялює як з остеокальцином (r-Spearman's = -0,69 при використанні СПА, r-Spearman's = -0,56 при JADAS-27), так із МЩКТ (r-Spearman's = -0,81 при застосуванні СПА, r-Spearman's = -0,49 при JADAS-27).

Уточнено, що покращення віддалених наслідків ЮРА можливе лише при досягненні швидкого контролю над запальною активністю та його постійному утриманні, тому що несприятливу дії на фізичний розвиток та на стан кісткової системи у хворих на ЮРА чинить персистуючий запальний процес. Так, згідно з результатами проведеного множинного регресійного аналізу саме сумарний показний активності достовірно має зворотній кореляційний зв'язок з показником зросту, що виражений в SD ($\beta$ = -0,45, p = 0,003) та показником відносної швидкості росту за рік ($\beta$ = -0,62, p = 0,000009). Приведені дані повторно підтверджують важливість оцінки запальної активності не лише на момент огляду, а й за попередній час, бо чим більший період часу хвороба перебуває в активному стані, тим більша затримка в швидкості зростання та рості.

Результати дослідження доповнили наукові знання щодо чинників, які порушують фізичний розвиток та стан кісткової системи хворих на ЮРА, що має не лише теоретичну цінність для науково-освітньої галузі, а й вагоме значення для практичної медицини. Впровадження результатів досліджень у практику вирішує важливе питання – профілактика порушень фізичного розвитку та кісткової системи при ЮРА. Отримані дані можуть бути використані для покращення медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, фізичний розвиток, кісткова система, імунобіологічні препарати.

## ABSTRACT

*Holubovska Yu. Ye.* Physical development, the skeletal system condition in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving immunobiological therapy. – Qualifying scientific work, manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health care on a specialty 228 “Pediatrics” – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to study of physical development and condition of the skeletal system of patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) against the background of on the background of the treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). JRA belongs to the group of socially significant diseases in childhood due to the significant prevalence and possibility of disability of patients. Factors that cause growth retardation and the development of osteoporosis in JRA patients are diverse and depend on the constitutional and genetic characteristics of children, pathogenetic mechanisms of the disease and therapy. In view of the active usage of cytokine inhibitors in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, it is necessary to study the results of different treatment algorithms on the growth and bone mineral density (BMD). The assessment of inflammatory activity is an important aspect for any chronic rheumatic disease because inflammation affects the children’s physical development. So, of particular interest is the study of biological markers of inflammation that have specific significance, namely the feasibility of determining myeloid-related protein (MRP8/14), serum calprotectin (sCal) in the process of correction of treatment. Impaired vitamin D (VD) supply can have adverse effects on the course of the disease not only because of the potential impact on bone mineral density, but also because of the possible increase in the level of pro-inflammatory mediators. Therefore, the study of physical development disorders and the state of the skeletal system in patients with JRA are urgent tasks of modern pediatrics, as to prevent pathological changes is always better and more cost-effective than to treat already existing complications.

Aim of the study: prevention of changes in physical development and the state of the skeletal system in patients with juvenile rheumatoid arthritis by determining the clinical, biochemical and instrumental radiological parameters, using different treatment regimens.

To achieve this aim, the objectives of the study were identified:

1. To evaluate the physical development and the bone age of patients with JRA against the background of a synthetic disease-modifying antirheumatic drug with the use of biologic DMARDs.

2. To determine the level of serum vitamin D of patients with JRA to ensure the optimal prophylactic dose in order to avoid hypovitaminosis.

3. To analyze the relationship between BMD and osteocalcin concentration of patients with JRA against the background of a synthetic disease-modifying antirheumatic drug with the use of biologic DMARDs.

4. To assess the levels of serum calprotectin (MRP8/14 (S100A8/9) in patients with JRA depending on the type of therapy and stage of the disease.

5. To summarize the data on the factors that cause growth retardation and the development of osteoporosis in patients with JRA, in order to prevent possible pathological disorders.

Object of research: physical development and the bone system status in children with JRA.

Subject of research: weight, height, dynamometry data, bone age, and BMD, concentrations of osteocalcin, 25(OH)vitamin D, serum calprotectin.

The study was performed using clinical, laboratory, instrumental and statistical methods.

We examined 142 children with JRA, who were divided into 2 groups, depending on the type of therapy. Group I consisted of patients who received a synthetic disease-modifying antirheumatic drug (sDMARD) methotrexate (n = 70), group II – patients whose treatment included biological DMARDs (n = 72).

According to the study results, it is determined that at the present stage of development of Ukrainian pediatric rheumatology, the use biological DMARDs in the treatment of patients with JRA helped reduce the incidence of physical development to 8.5 % in terms of growth < -1 standard deviation (SD) compared to 40.7-68.3 % of previous years, which is in line with global trends. Growth retardation

in systemic and RF+-polyarticular forms of the disease are most often observed, so according to the obtained data, 11 out of 12 children with growth retardation < -1 SD had these forms of the disease (6 systemic and 5 RF+-polyarticular), which is 7.7 % and really makes up the vast majority. The presence of these variants of JRA requires early appointment of biological DMARDs for those patients in the absence of an inactive phase of the disease when using basic first-line therapy.

It was found that children with moderate and severe physical retardation have premature closure of growth zones, so 4 children with moderate and 1 - with severe physical retardation lagged behind the bone age of bone age by about 4 years.

The study found that patients with JRA had a decrease in muscle strength, especially in polyarticular (49.0 %) and systemic (54.5 %) forms, compared with peers. There was a significant difference ($p < 0.01$) in the number of patients with polyarthritis who have a decrease in muscle strength according to manual dynamometry, depending on whether I (66.7±9.4 %) or II (32.0±9.5 %) of the study group, which is associated with better control over the course of the disease when using biological DMARDs in the treatment regimen.

It was noted that 68% of patients with JRA had a vitamin D supply deficiency according to the assessment of 25(OH)VD serum: 52 % had insufficient VD (serum 25(OH)VD below 30 ng/ml), the remaining 16 % – VD deficiency (serum 25(OH)VD level below 20 ng/ml). The necessity of taking a prophylactic dose of cholecalciferol (1000 IU per day) for all patients to create the optimal VD-status was substantiated, and in case of insufficiency or deficiency of calcidiol, correction of its level was suggested.

The analysis of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) data in 38 % of patients with JRA (51 children) from both groups revealed low bone mineral density for this chronological age (secondary osteopenic syndrome) and significantly higher BMD in children receiving biological DMARDs in their treatment ($\chi 2 = 20.28$; $p < 0.001$). Also, participants in II group (25.1±0.9 ng/ml) values of serum osteocalcin were significantly higher ($t = 4.22$, $p < 0.001$) compared with participants in I group

(19.4±1.0 ng/ml) who took only methotrexate. The data obtained indicate a better BMD condition in children receiving bDMARDs in JRA complex therapy, which may provide a more optimal peak in bone mass, thereby reducing the osteoporosis burden in the future.

For the first time it was found that the detection of serum osteocalcin in the range of 19.4 – 36.9 ng/ml with a sensitivity of 86 % and a specificity of 87.8 % in patients with JRA revealed bone mineral density, which corresponds to the chronological age according to DXA.

For the first time, a comparison the levels of serum calprotectin in patients with JRA of both study groups depending on the stage of the disease and at normal levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). It was found that significantly higher levels of sCal in the group of patients without the use of biological DMARDs in the treatment regimen, both in the active course of the disease (p = 0,000006, U = 71,5) and in the stage of clinical pharmacologic remission (p = 0,00034, U = 11), namely the median [5th; 95th percentile] obtained values of sCal in ng/ml of I group in the active stage – 8,750 [3,700; 17,100], with drug remission – 3,400 [1,200; 6,000] and II group – 2,900 [1,200; 24,900] and 1,000 [100; 2,800] respectively. Thus, when biological DMARDs were used in the treatment of JRA, the level of sCal is 5,850 ng/ml lower in the active stage, 2,400 ng/ml – in the stage of clinical pharmacologic remission, compared with the use of methotrexate alone. Also, the level of sCal is 5.5 times higher in patients with JIA (3,300 ng/ml), compared with healthy children (600 ng/ml) (p = 0.015). The data show that the level of inflammation is significantly lower with the use of biological DMARDs, even in the active course of the disease, and when using only methotrexate in the treatment of rheumatological process, the degree of subclinical inflammation is higher, even in clinically inactive disease, which confirms the high effectiveness of biological agents in JRA patients.

The results of the Spearman rank analysis showed a significant direct correlation of moderate strength between JADAS-27 and the levels of sCal (r-

Spearman's = 0.58) and inverse correlation with the values of BMD (r-Spearman's = -0.49), and concentration of osteocalcin (r-Spearman's = -0.56). The obtained results substantiate and oblige the use of this score in each patient with JRA. Also, for the first time, the importance of assessing inflammatory activity not only at the time of examination, but also for the previous time, at least 6 months, as the total activity index (TAI) of the disease is more correlated with osteocalcin (r-Spearman's = -0.69 when TAI was used, r-Spearman's = -0.56 for JADAS-27), and with BMD (r-Spearman's = -0.81 for TAI, r-Spearman's = -0.49 for JADAS-27).

It is specified that improvement of long-term consequences of JRA is possible only at achievement of fast control over inflammatory activity and its constant maintenance as adverse effects on physical development and a condition of the skeletal system in patients with JRA are made by persistent inflammatory process. Thus, according to the results of multiple regression analysis, TAI had a significant inverse correlation with the growth expressed in SD ($\beta = -0.45$, $p = 0.003$) and the relative growth rate for the year ($\beta = -0.62$, $p = 0.000009$). These data reaffirm the importance of assessing inflammatory activity not only at the time of examination, but also for the previous time, because the longer the period of time the disease is active, the greater the delay in growth rate and growth itself.

The results of the study supplemented the scientific knowledge on the factors that disrupt the physical development and condition of the skeletal system of patients with JRA, which has not only theoretical value for science and education, but also important for practical medicine. Implementation of research results in practice solves an important issue is to prevention of disorders of physical development and the bone system in JRA. The data obtained can be used to improve medical care for children with juvenile rheumatoid arthritis.

**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, physical development, the bone system, biological DMARDs.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

2. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Здоров'я дитини. 2020.3(15);8-14. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

3. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y-E. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2021Mar.20 [cited 2021Mar.24];10(1):e100140. Available from: https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100140 *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*.

4. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y, Marushko Y. Osteocalcin: assessing bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis / Pediatric Rheumatology 2020, 18(Suppl 2):P048. *(Особистий внесок: проаналізовано та інтерпретовано сучасний стан проблеми, виконано підбір хворих, статистично опрацювано, проаналізувано та узагальнено дані).*

5. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y, Marushko Y. Growth pattern in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis/ Pediatric Rheumatology 2020, 18(Suppl 2): P094. *(Особистий внесок: проаналізовано та інтерпретовано сучасний стан проблеми, виконано підбір хворих, статистично опрацювано, проаналізувано та узагальнено дані).*

**Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:**

6. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м'язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:282-96. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

7. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

8. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, Глядєлова НП, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 138891. 2019 грудень 10. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, здобувач особисто проводила набір учасників дослідження, брала участь в їхньому клінічному обстеженні, аналізі та узагальненні*

*отриманих результатів, самостійно сформулювала формулу патенту та його текст).*

9. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті. Патент України на корисну модель № 141899. 2020 квітень 27. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, здобувач особисто проводила набір учасників дослідження, брала участь в їхньому клінічному обстеженні, аналізі та узагальненні отриманих результатів, самостійно сформулювала формулу патенту та його текст).*

10. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 139190. 2019 грудень 26. *(Здобувач самостійно займалась набором учасників дослідження, брала участь в обстеженні хворих, проведенні аналізу, узагальненні отриманих результатів та написанні формули, тексту патенту).*

11. Голубовська ЮЄ. Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник матеріалів науково-практичної конференція з міжнародною участю «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України). Київ;2018:21-2. *(Здобувач виконала підбір хворих, статистично опрацювала, підготувала тези до друку).*

12. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Vitamin D level and bone mineral density in patient with juvenile rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6030. (*Здобувач особисто виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до подачі).*

13. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP14) level in patients with juvenile idiopathic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4748. (*Здобувач особисто виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до подачі)*.

# ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ……..2
ЗМІСТ……17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ……..20
ВСТУП…….……...22
РОЗДІЛ 1. ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК, СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (огляд літератури)……..30
1.1. Лікування хворих на ювенільний ревматоїдний артрит на сучасному етапі розвитку дитячої кардіоревматології……30
1.2. Фізичний розвиток та його порушення при ювенільному ревматоїдному артриті……34
1.3. Стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……..39
1.4. Контроль ефективності лікування ювенільного ревматоїдного артриту за допомогою маркерів активності запального процесу……...46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….....50
2.1. Дизайн та етичні компоненти дослідження ……...50
2.2. Методи клінічного обстеження……52
2.3. Методи лабораторних та інстрементальних обстежень……59
2.4. Методи статистичного аналізу…….……61
2.5. Клінічна характеристика хворих на ювенільний ревматоїдний артрит…62
2.5.1. Аналіз ретроспективних даних хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……..62
2.5.2. Загальна характеристика пацієнтів на момент включення в дослідження……...……65

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, КІСТКОВОГО ВІКУ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПРИ ТЕРАПІЇ СИНТЕТИЧНИМИ ХМПРП ТА З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ……...75

3.1. Характеристика порушень фізичного розвитку та кісткового віку хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……...75

3.2. Особливості даних динамометрії хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……..83

3.3. Аналіз факторів, які впливають на фізичний розвиток у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……84

РОЗДІЛ 4. ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ……..……90

4.1. Оцінка забезпеченості вітаміном D хворих на ювенільний ревматоїдний артрит……...……...90

4.2. Корекція рівня сироваткового кальцидіолу (25(OH)BD) при порушенні його забезпеченості у хворих на ювенільний ревматоїдний артирит ……94

РОЗДІЛ 5. СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПРИ ТЕРАПІЇ СИНТЕТИЧНИМИ ХМПРП ТА З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ……..98

5.1. Мінеральна щільность кісткової тканини та концентрації остеокальцину в обстежених дітей…….....98

5.2. Можливості остеокальцину як маркеру прогнозування наявності остеопенії при ювенільному ревматоїдному артриті……...101

5.3. Взаємозв’язок лабораторниих, інструментальних показників для визначення стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдий артрит……103

РОЗДІЛ 6. ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКОВОГО КАЛЬПРОТЕКТИНУ (MRP8/14 (S100A8/9)) У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ТЕРАПІЇ ТА СТАДІЇ ХВОРОБИ……107
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…….116
ВИСНОВКИ…….....126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....128
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....129
ДОДАТКИ……150
Додаток № 1. Таблиця відповідності результатів вимірювання ШОЕ методами Панченкова і методом Вестергрена……...150
Додаток № 2. Опитувальник CHAQ для оцінки індексу функціональної недостатності……...151
Додаток № 3. Копії отриманих патентів за результатами проведеного дослідження….....153
Додаток № 4. Копії актів впровадження результатів роботи у практичну діяльность .....156
Додаток № 5. Список публікацій здобувача та апробацій результатів дисертації……..158

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АХЗ – анемія хронічного захворювання

АНА – антинуклеарні антитіла

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

ВАШ – візуальна аналогова шкала

BD – вітамін D

ВОА – вторинний остеоартроз

ГК – глюкокортикоїди

ГР – гормон росту

ДВD – дефіцит вітаміну D

ЕКДК – енергетичне кольорове допплерівське кодування

КП – кальпротектин

КМДКЛ – Київська міська дитяча клінічна лікарня

ІМТ – індекс маси тіла

ІБП – імунобіологічні препарати

ІБТ – імунобіологічна терапія

ІЛ – інтерлейкін

ІФР-1– інсуліноподібним фактор росту-1

ІФН – індекс функціональної недостатності

МТ – метотрексат

МЩКТ – мінеральної щільності кісткової тканини

МР – медикаментозна ремісія

НВD – недостатність вітаміну D

ПЕД – половина мінімальної еритемної дози

ПКМ – пік кісткової маси

ОК – остеокальцин

ОРА – опорно-руховий апарат

ОП – остеопороз

РФ – ревматоїдний фактор

СКП – кальпротектин сироватки крові, мієлоїднийо білок MRP8/14

СРБ – С-реактивний білок

СПА – сумарний показник активності

$СПА_6$ – сумарний показник активності хвороби за останні 6 міс.

$СПА_{12}$ – сумарний показник активності хвороби за останні 12 міс.

УЗД – ультразвукове дослідження

ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α

ХМПРП – хворобомодифікуючі протиревматичні препарати

ЮІА – ювенільний ідіопатичний артрит

ЮРА – ювенільний ревматоїдний артрит

ЮХА– ювенільний хронічний артрит

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR – Американська колегія ревматологів

BMD – bone mineral density

ILAR – Міжнародна ліга ревматичних асоціацій

Ig – імуноглобулін

CHAQ – опитувальник для оцінки індексу функціональної недостатності

Ca++ – іонізований кальцій

JADAS-27 – показник активності хвороби у хворих на ювенільний ревматоїдний атртрит

DXA – двохенергетична рентгенівська денситометрія

SD – стандартне відхилення для даної статі, паспортного віку

SDS – шкала стандартних відхиленнь для даної статі, паспортного віку

Th-1 – Т-хелпери 1 типу

Th-2 – Т-хелпери 2 типу

T2T – стратегія «treat to target», лікування до досягнення мети

25(OH)BD – 25-гідроксивітамін D, кальцидіол

1,25(OH)BD – 1,25-дигідроксивітамін D, кальцитріол

# ВСТУП

## Обґрунтування теми дослідження

Ювенільний артрит (М 08) відноситься до групи соціально значущих захворювань дитячого віку, що пов’язано зі значним поширенням, хронічним перебігом хвороби та можливою інвалідизацією пацієнтів [27, 80].

Низькорослість та остеопороз у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) мають велике суспільне значення, тому що призводять до розвитку вторинних ускладнень, зниження якості життя, дезадаптації, які супроводжують хворих і в дорослому віці, спричиняючі значні економіко-психологічні втрати [83, 106].

За даними літератури, причини затримки росту й порушення стану кісткової системи при ЮРА різноманітні та залежать від комплексу чинників, пов'язаних із конституційно-генетичними особливостями організму хворої дитини, патогенетичними механізмами захворювання, застосованою терапією [5, 108, 154].

Протягом останніх років значно прогресувала ревматологічна фармакологія, що пов’язано із застосуванням блокаторів цитокінів та їх більш широким використанням при терапії ЮРА [123]. Саме біологічна терапія значно покращила результати лікування ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) за останні два десятиліття [56]. Проте дані про вплив як синтеничних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП), так і імунобіологічних препаратів (ІБП) на фізичний розвиток та кісткову систему хворих дітей обмежені та потребують подальшого вивчення.

Згідно даних літератури, відставання у показниках фізичного розвитку було наявним приблизно у 40 % пацієнтів з системною формою ЮРА та у 11 % – з поліартикулярною формою [106], але з використанням ІБП ці показники знизилися до 10-20% дітей, які мають важкі форми захворювання [42]. Щодо остеопенії, то орієнтовно 40 % хворих на ЮРА мають зниження мінеральної

щільності кісткової тканини (МЩКТ) за результатами рентгенівської денситометрії, що зберігається і по досягненню їми повноліття [69].

Останнім часом у літературі з'явилися дані щодо ролі мієлоїдного білка (MRP8/14) кальпротектину сироватки крові (СКП), як маркера оцінки запальної активності при ЮРА [6, 71]. Проте робіт, де б вивчалися особливості рівнів СКП залежно від виду терапії, стадії та періоду хвороби, в доспупних джерелах не знайдено.

Також доцільним вважається визначення статусу вітаміну D у дітей з ревматоїдним артритом, оскільки, як відомо, при хронічних захворюваннях спостерігаються дефіцит вітаміну Д, що може спричиняти несприятливі наслідки для перебігу хвороби [47, 133].

Отже, **саме** профілактика порушень фізичного розвитку та кісткової системи при ЮРА є актуальним питанням сучасної педіатричної науки, що обґрунтовує дослідження факторів, які впливають на ріст та мінеральну щільність кісткової системи хворих дітей. Адже профілактувати розвиток патологічних змін безперечно завжди краще та економічно доцільніше, ніж лікувати вже сформовані ускладення, такі як нанізм та остеопороз, яким часто притаманна незворотність. Окрім того, пошук ефективних маркерів активності запального процесу завжди на часі при хронічних аутоімунних хворобах, особливо при наявності субклінічного запалення, де традиційні загальнодоступні показники (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок) виявляються недостатньо чутливими.

**Зв'язок з науковими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії-2 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Медико-соціальний супровід, клініко-лабораторна та інструментальна характеристика хворих на ювенільний ідіопатичний артрит при диференційованій терапії із застосуванням генно-інженерних біологічних препаратів» (номер державної реєстрації 0118U001143, 2018-2020 рр.).

**Мета дослідження:** профілактика змін фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом визначення клініко-біохімічних та інструментально-променевих показників, при застосуванні різних схем лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити фізичний розвиток та кістковий вік хворих на ЮРА на фоні базисної терапії синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом та з використанням імунобіологічних препаратів.
2. Визначити рівень сироваткового вітаміну D у хворих на ЮРА для забезпечення оптимальної профілактичної дози з метою уникнення гіповітамінозу.
3. Проаналізувати зв'язок між показниками МЩКТ та концентрації остеокальцину у хворих на ЮРА на фоні базисної терапії синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом та з використанням імунобіологічних препаратів.
4. Оцінити рівень сироваткового кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9) у хворих на ЮРА залежно від виду терапії й стадії хвороби.
5. Узагальнити дані про чинники, які спричиняють затримку росту й розвиток остеопорозу у хворих на ЮРА, аби проводити профілактику можливих патологічних порушень.

**Об'єкт дослідження:** фізичний розвиток та стан кісткової системи дітей з ЮРА.

**Предмет дослідження:** маса тіла, зріст, дані динамометрії, кісткового віку, МЩКТ, концентрації остеокальцину, 25(OH)вітаміну D, кальпротектину в сироватці крові.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше представлені результати оцінки фізичного розвитку та стану кісткової системи хворих з ЮРА на фоні застосування імунобіологічних препаратів (інгібітори ФНП-α: адалімумаб, етанерцепт, інгібітор ІЛ-6: тоцилізумаб).

Показано важливість прийому профілактичної дози вітамін Д та оцінки його статусу у дітей з ювенільним ревматоїдим артритом з метою уникнення гіповітамінозу.

Доповнено дані стосовно факторів, які негативно впливають на фізичний розвиток, кісткову систему при ЮРА, уточнена роль хронічної запальної активності, як несприятливої прогностичної ознаки при ревматологічному процесі.

Вперше показано важливе значення контролю швидкості зросту та кісткового віку при аналізі ефективності лікувальної тактики дітей з ЮРА.

Доповнено наукові дані, які свідчать про важливість оцінки запальної активності при ЮРА в динаміці за шкалою JADAS-27, так як сумарний показник активності хвороби впливає як на зріст, так і на мінеральну щільність кісткової тканини.

Уперше показано, що показники сироваткового кальпротектину мають діагностичну значимість для характеристики запальної активності, в тому числі на субклінічному рівні, у порівнянні з традиційними маркерами, такими як швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок.

Уточнені специфічність, чутливість для медіани значень остеокальцину сироватки крові хворих на ЮРА в процесі діагностики остеопенічного синдрому.

Доповнений алгоритм профілактики та відновлення порушень фізичного розвитку, стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїний артрит.

**Практичне значення отриманих результатів**

Запропонований алгоритм своєчасного призначення імунобіологічної терапії, що попереджає відставання в процесі росту дітей з ЮРА, що дозволяє покращити прогноз кінцевого зростання, підвищуючи якість життя пацієнтів.

Розроблені рекомендації для пацієнтів з ЮРА щодо аналізу показників МЩКТ та остеокальцину, що знижує можливість розвитку остеопорозу у даної групи дітей.

Розроблено та впроваджено в практику схему оцінки росту та його швидкості у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом.

Розроблено схему корекції сироваткового рівня кальцидіолу при виявленні його недостатності чи дефіциту, доведено необхідність прийому профілактичної дози холекальциферолу усім хворим на ЮРА.

Розроблено та запропоновано для впровадження в практику способи виявлення субклінічного запалення (оцінка рівня сироваткового кальпротектину) та прогнозування розвитку остеопенії (аналіз показників остеокальцину сироватки крові) у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом.

**Впровадження результатів дослідження в практику**

Практичні рекомендації згідно з результатами дослідження впроваджено в клінічну практику відділення кардіоревматології КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1».

Також наукові та практичні положення дисертаційної роботи були внесені в навчальний процес на кафедрі педіатрії-2 Національного університету охорони здоров’я України імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Під керівництвом наукового керівника д.мед.н., професора Марушко Т.В. здобувач сформульовала мету, завдання, методологію проведення та підготувала дизайн дослідження. Дисертант самостійно провела аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, відбір тематичних хворих до груп

спостереження, розробила індивідуальну картку дослідження, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання отриманих даних, інтерпретацію результатів проведеної роботи з написанням усіх розділів дисертації та формульованням висновків. Автор безпосередньо приймала участь у клінічному веденні хворих та виконанні ультразвукового дослідження суглобів.

Положення наукової новизни, практичної значимості дисертаційного дослідження обговорені та остаточно сформульовані спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Марушко Т.В.

Способи діагностики відсутності прогресування запальної активності, проведення корекції вітаміну D та прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ревматоїдному артриті, на які були отримані Патенти України на корисну модель, розроблені дисертантом у співавторстві з д.мед.н., професором Т.В.Марушко, д.мед.н., професором Т.В. Куріліною, к.мед.н., доцентом Н.П. Глядєловою.

**Апробація результатів дослідження**

Основні положення дисертаційної роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю (присвячена 100-річчю заснування НМАПО імені П. Л. Шупика) «Складний пацієнт в практиці педіатра» (Київ, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю (присвячена 100-річчю заснування НМАПО імені П. Л. Шупика) «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE» (Київ, 2018 р.); XX (щорічній) Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», що присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова (м.Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування» (Київ, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю (присвячена 60-річчю

заснування кафедри педіатрії-2 НМАПО імені П. Л. Шупика) «Складний пацієнт в практиці педіатра» (Київ, 2019 р.); науково-практичній конференції (присвячена 90-річчю з Дня народження академіка Б.Я. Резника) «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2019 р.); науково-практичній конференції «Наукові розробки та їх використання в лабораторній діагностиці та клінічній практиці» в рамках VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2019 р.); XXI всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвячена 75-річчю кафедри педіатрії №2 НМУ (Львів, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0» (Київ, 2020 р.); 26th European Paediatric Rheumatology Congress, (PReS 2020), Virtual Platforma, September 23-25, 2020; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» у форматі онлайн (Київ, грудень 2020 р.)

**Публікації**

Результати дисертаційної роботи представлено у 13 наукових працях, із них: 4 статті у фахових наукових виданнях України, рекомендованих МОН України, 1 стаття у науковому фаховому виданні країни ЄС/ОЕСР (Італія), що індексується базою SCOPUS – Q4, 5 публікацій у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, з яких 4 є англомовними та опубліковані у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз (Scopus та/або Web of Science Core Collection), також отримано 3 патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена українською мовою за загальноприйнятою схемою на 163 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (містить 166 найменувань, з них 32 кирилицею та 134

латиницею, займаючи 21 сторінку) та додатків. Текст дисертації ілюстровано 20 таблицями та 10 рисунками.

# РОЗДІЛ 1
# ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК, СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1. Лікування хворих на ювенільний ревматоїдний артрит на сучасному етапі розвитку дитячої кардіоревматології

Ювенільний ревматоїдний артрит – хронічне аутоімунне захворювання з дебютом у віці до 16 років, переважною локалізацією деструктивно-запального процесу в опорно-руховому апараті, з можливим ураженням інших органів та систем, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена аутоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій [62]. ЮРА належить до найбільш поширених ревматологічних хвороб серед дітей [80].

У світовій літературі переважно використовується термін «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА), що визначається Міжнародною лігою ревматологічних асоціацій (ILAR) як артрит невідомої етіології з початком до 16-річного віку, тривалістю більше 6 тижнів, виключеними іншими відомими причинами ураження суглобів та поділяється на 7 варіантів (системний, поліартикулярний позитивний за ревматоїдним фактором (РФ), поліартикулярний негативний за РФ, олігоартикулярний з поділом на дві категорії: персистуючий чи поширений, псоріатичний, ентезитасоційований, інші артрити) [120]. Проте в Україні в практичній діяльності для статистичного підрахунку даної кагорти хворих за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду (МКХ-10) використовуєтьтся означення ЮРА, що знайшло відображення у Наказі МОЗ України №1422 від 29 грудня 2016 р. (Настанова 00656. Ювенільний ідіопатичний артрит (ювенільний ревматоїдний артрит)) [22].

За даними Американської колегії ревматологів (ACR) на системну, поліартикулярну та олігоартикулярну форми ЮРА припадало до 85 % підтипів

ЮІА [126]. А більшість досліджень стосовно ЮІА проводяться саме щодо даних форм хвороби. Саме тому, хоча в роботі використовується термін «ЮРА», нами наводяться дані літератури щодо хворих на ЮІА.

За даними Pediatric Rheumatology European Society, щорічна захворюваність на ЮРА в різних країнах становить близько 2 – 20 випадків на 100 000 населення та поширеність близько 16 – 150 випадків на 100 000 населення [126]. При цьому лише в Європі понад 60 000 дітей, які вражені ЮІА [151]. У нашій країні, згідно офіційних статистичних даних, захворюваність ЮРА складає 6 випадків на 100 000 дитячого населення, а поширеність за останні п’ять років становить 0,33 – 0,42 на 1000 дітей [22].

Отож, ЮРА, хоча і належить до орфанних захворювань, проте посідає перше місце за показниками захворюваності та поширеності серед усіх хронічних ревматичних хвороб дитячого віку, що обумовлює його медико-соціальну значущість.

Етіологія ЮРА залишається нез’ясованою. Однак доведено, що вагомий внесок в патогенез запальних, а згодом, і проліферативних змін в суглобах (синовіальна оболонка є основною мішенню) належить Т-клітинам і дисбалансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, тобто, ревматоїдний артрит є Т-клітинним цитокінзалежним автоімунним захворюванням із імунологічними механізмами формування [53]. Тому після встановлення діагнозу ЮРА, першочерговим є призначення патогенетичної терапії, що включає хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати, дозволяє досягнути контролю над хворобою та запобігти інвалідизації хворих.

«Золотий стандарт» базисної терапії – метотрексат (МТ), який є антиметаболітом, антагоністом фолієвої кислоти, імунодепресантом, здатним блокувати утворення аденозину імунними клітинами, що призводить до зменшення синтезу ними прозапальних цитокінів [161]. На фоні лікування МТ відбувається переключення цитокінів з Т-хелперів 1 типу (Th-1) на Т-хелпери 2 типу (Th-2), чим пояснюється виражений протизапальний та імуномодулючий

ефекти при оліго- й поліартикулярній формах ЮРА, однак не для системної форми, де переважають Th-2-залежні реакції імунітету [114]. МТ пригнічує експресію генів колагенази у біоптатах синовіальной оболонки, запобігаючи деструкції суглобів, проте не впливає на продукцію стромелізина, який руйнує протеоглікани хрящів, призводячи до прогресуючого вторинного остеоартрозу (ВОА) [114, 161].

Відомо, що при різних варіантах ЮРА відбувається достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів, що продукуються макрофагами, Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, синовіальними фібробластами, а саме інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну-17 [145, 162]. Особливої уваги заслуговують перші два, оскільки доведена їх ключова роль у патогенезі ЮРА: ІЛ-6 – при системній формі, ФНП-α – при суглобовій [56].

Відкриття та розуміння вагомої ролі цих прозапальних цитокінів в патогенезі ЮРА сприяло створенню імунобіологічних ХМПРП. Саме ІЛ-6 і ФНП-а стали першими терапевтичними мішенями при лікуванні пацієнтів з системною па суглобовлю формами хвороби, у яких застосування базисних і протизапальних препаратів не дало можливості досягти ремісії [44].

У нашій країні зареєстровані та дозволені для застосування у дітей лише деякі з існуючих на світовому ринку імунобіологічних препаратів – це етанерцепт, адалімумаб, тоцилізумаб, голімумаб, до того ж застосовуються вони відносно нещодавно (з 2009 р. адалімумаб, з 2012 р. – тоцилізумаб, з 2013 р. – етанерцепт) [22].

Адалімумаб – це рекомбінантне людське моноклональне антитіло (IgG) проти ФНП-α, що запобігає сполученню ФНП-α з його рецептором, а етанерцепт – химерний білок до людського рецептора ФНП [44]. Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6, що блокує утворення комплексу ІЛ-6 з рецептором до ІЛ-6, реалізуючи свій ефект через одночасне пригнічення мембранозв’язаної та розчинної форм

рецепторів до ІЛ-6 [112]. Тобто, дані препарати запобігають каскаду цитокінопосередкованого запального процесу прицільно, а їх ефективність доведена у ряді досліджень [44, 112]. Було показано важливу роль ІЛ-6 у патогенезі синовіїту при ЮРА [68]. Отож тоцилізумаб впливає як на системні, так і суглобові прояви хвобори.

Щодо світових тенденцій, то ACR в 2019 році опублікувала оновлені рекомендації по лікуванню ЮІА, де чітко прописано, що перевага в дебюті хвороби надається метотрексату, а при неефективності синтетичного ХМПРП чи потребі прийому оральних глюкокортикоїдів (ГК) більше 3 місяців доцільно додавати ІБП [129]. Застосування тоцилізумабу розглядається при неефективності блокаторів ФНП-α, навіть при увеїтах [129].

ІБП достовірно знижують частоту та тривалість застосування глюкокортикоїдів, зменшують функціональні порушення у хворих на тяжкі, резистентні форми хвороби, хоча близько 10 % пацієнтів як і раніше стикаються з проблемою відсутності добробуту в повсякденному житті [101].

Наразі широко використовується стратегія «treat to target» – лікування до досягнення мети, де основним є рання агресивна терапія та використання «вікна можливостей» [123].

Разом з тим, в Україні наразі не накопичено достатнього досвіду застосування імунобіологічних препаратів й надалі удосконалюються рекомендації щодо показів до призначення біологічної терапії, тривалості її проведення, критеріїв ефективності та відміни, останнє стосується як глюкокортикоїдів, так і синтетичних ХМПРП. До того ж на загальний стан хворих можуть впливати побічні ефекти препаратів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, зміни вмісту натрію в плазмі крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія), що відображається на стані м’язової, кісткової систем та фізичному розвитку дітей.

## 1.2. Фізичний розвиток та його порушення при ювенільному ревматоїдному артриті

Зростання дитини (фізичний розвиток) – складний генетично обумовлений процес збільшення лінійних, об'ємних розмірів організму при оптимальному надходженні поживних речовин та сприятливих умовах як зовнішнього, так і внутрішнього середовища [19]. Саме фізичний розвиток є водночас як досить стабільним, так і найбільш чутливим показником здоров'я, що відображає загальний стан дитячого організму [18, 19, 99].

При ЮРА може порушуватися зростання через хронічні деструктивно-запальні процеси у кістковій системі, особливо при погано контрольованому перебігу запального процесу чи неправильно підібраній лікувальній тактиці [28, 137].

Фізичний розвиток здорової дитини характеризується трьома періодами, що ще іноді називають «стрибками росту»:

- Перший період – від народження до двох років, характеризується найбільш швидкими темпами фізичного розвитку. За перший рік дитина збільшує довжину свого тіла приблизно на 25 см, за другий рік – на 10-12 см. Визначальними чинниками, які дозволяють реалізувати або порушують генетичний потенціал росту, для цієї фази є перебіг вагітності, харчовий статус дитини, відсутність тяжких органічних вад, гормональний баланс, зокрема функція щитовидної залози.
- Другий період – дошкільний та шкільний вік, з відносно рівномірною швидкістю зростання, близько 5-7 см на рік, що перебуває під впливом гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактор росту-1 (ІФР-1), який ще називають соматомедин С.
- Третій період – фаза статевого дозрівання, що обумовлена дією статевих гормонів. Для дівчаток приблизний час її початку за рік до менархе (переважно 12-13 років), для хлопців – в 14-15 років. Ця фаза арактеризується

збільшенням темпів зростання протягом 2-3 років та може досягати 8-12 см на рік [19, 105].

За умови співпадіння «стрибків росту» з активним запальним процесом можливе враження фізичного розвитку, що відображається і вдорослому житті [104].

Існують два способи росту кістки. А саме, перший – трубчасті кістки здійснюють ріст у довжину з боку метаепіфізарної пластинки [99]. Це розростання хрящової тканини з наступним заміщенням кістковою. Припинення росту є результатом злиття епіфіза з метафізом й відповідає закриттю зон роста, що відбувається після статевого дозрівання. Для хлопчиків – це 18-19 років, для дівчаток – 16-17 років [30, 99]. Саме тому визначення кісткового віку (ступінь осифікації зон росту) шляхом підрахунку ядер окостеніння за рентгенограмою кисті досліджуваного, співставляючи отримані дані зі спеціалізованими атласами, дає важливу інформацію лікарю для виявлення та прогнозування відхилень у фізичному розвитку [76].

У існуючій літературі наявні котроверсні твердження щодо впливу на процес осифікації запалення: запалення сповільнює осифікацію та запалення прискорює осифікацію [28, 137].

Другий спосіб – це розростання кістки з боку периосту чи кісткових порожнин, що пов'язаний з функцією остеобластів. Кістки здатні потовщуватись протягом усього життя, особливо губчасті, так як ГР стимулює функцію остеобластів. При застосуванні глюкокортикоїдів, які використовуються при високій запальній активності ЮРА, порушується саме остеосинтез [158].

Порушення фізичного розвитку у хворих на ЮРА можливе у вигляді [19, 28, 154]:

- зниження темпів зростання;
- затримки росту від низькорослості до нанізму;
- ожиріння, особливо при тривалому системному застосуванні ГК;

- дефіциту маси тіла;
- локальних відхилень розвитку в області суглобів, залучених у патологічний процес.

На початкових етапах розвитку аутоімунного запалення при ювенільному артриті відбувається гіперваскуляризація зон росту з наступним їх пригніченням, що може призводити до формування мікрогнатії (до 15%), асиметрії довжини кінцівок (до 30%), брахідактилії (до 20%) у хворих, залежно від локалізації процесу [154].

Причинами порушення росту при ЮРА є комплекс чинників, пов'язаних як з конституційно-генетичними особливостями дитячого організму, так із патогенетичними механізмами самого захворювання та особливостями терапії, що проводиться.

Відповідно до даних літератури прийом глюкокортикоїдів в середніх та високих дозах призводить до затримки росту у дітей [18, 28]. Існують спостереження, що навіть доза ГК 0,1 мг/кг/добу може призводити до порушення фізичного розвитку, а тривалий прийом, навіть у низьких дозах може викликати повну зупинку росту у 97% хворих [4]. За результатами інших спостережень, застосування системних ГК протягом менш 1-го року не призводить до виражених чи незворотніх порушень фізичного розвитку [32, 165].

Механізм порушення зросту у дітей при системному призначенні ГК пояснюються порушенням функціювання системи «гіпоталамус — гіпофіз — периферичні залози (наднирники, гонади)», блокуванням експресії рецепторів до ГР та ІФР-1 в зонах росту кісток, гальмуванням проліферацію стовбурових клітин [97]. Ще у 2001 році було показано, що гіперпродукція ІЛ-6 призводить до зниження рівня соматомедину С, провокуючи затримку лінійного росту при хронічних запальних захворюваннях, що особливо притаманне системній формі ЮРА [58].

У період до широкого застосування генно-інженерних препаратів (початок XX століття) фіксувалося відхилення у показниках зросту нижче -2 стандартних відхилень (SD) 25,7% хворих на ЮРА [40]. У даному дослідженні при аналізі антропометричних позакників 97 пацієнтів віком 2-18 років, більшість з яких мали поліартикулярну форму хвороби було показано, що затримка росту корелювала зі ступенем деструкції суглобів та запальною активністю.

В роботі Minden K. (2009) було продемонстровано відставання у показниках фізичного розвитку у 41% пацієнтів з системною формою ЮРА та у 11% – з поліартикулярною формою ЮРА, які отримували базисну терапію у вигляді переважно метотрексату [106]. У ретроспективному дослідженні 95 дітей з персистуючим олігоартритом виявили порушення зростання у 35% пацієнтів, при тому у 11% цих дітей показник лінійного зросту був нижче -2 SD. Збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) більш 40 мм за годину мало прямий негативний зв'язок зі ступенем прояву затримки росту [118].

З використаннях імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні показники частоти затримки зростання знизилися до 10-20% у пацієнтів з важкими формами захворювання [42]. Це обумовлено, тим що ІБП призводять до відновлення швидкості лінійного росту як за рахунок пригнічення запалення, так і через зменшення добових доз ГК [153]. Продемонстровано, що інгібітор ФНП – етанерцепт – призводить до покращення показників зростання у пацієнтів з ЮІА, не маючи залежності від пубертатного стрибка росту, тобто було доведено, що саме ІБП спричиняє швидкий ріст, а не фізіологічні процеси, притаманні віковим особливостям [156]. N. Ruperto та співавтори у своїй публікації 2013 року виявили позитивний вплив адалімумабу на ріст у дітей з поліартикулярною формою ЮІА: показано пришвидшення темпів зростання як у дітей без відхилень, так і з затримкою фізичного розвитку [96]. При терапії тоцилізумабом

щонайменше проягом 12 тижнів було показано позитивну динаміку росту в дітей з системною формою ЮІА, що проявлялася збільшенням темпів зростання, нормалізацією рівнів ІФР-1 та показників кісткового обміну [57].

У масштабному канадському проспективному дослідженні антропоментичних характеристик групи дітей з вперше діагностованим ЮІА протягом 5 років було показано, що більшість з них не мають відхилень у показниках фізичного розвитку, хоча у 1 з 10 пацієнтів, який має системну форму, неконтрольовану активність хвороби та/або потребу довготривалого вживання ГК є ризик затримки росту [79]. Схожі дані були отримані у Великобританії: за 3 роки перебігу ЮІА в середньому показники зросту зменшилися з -0,02 SD до -0,47 SD, а у 39% пацієнтів показник був меншим за - 0,5 SD [104]. Разом з тим у іншому дослідженні при ретроспективному аналізі було показано, що у 19 % пацієнтів препубертатного віку, які отримували ІБП щонайменше 6 міс) з тяжкими системними формами ЮІА, які потребували застосування навіть декількох ІБП, зберігалося відставання у зрості нижче 2 SD [153].

Щодо вітчизняних даних, то в дослідженням попередніх років було показано, що порушення росту виявлялося у 40,7 - 68,3 % пацієнтів з ЮРА, 95,1% з яких отримували тривалу терапію ГК [1, 5]. Наразі ці показники знизилися до 10,44 % [24]. Однак останнє дослідження було проведено на невеликій кількості осіб (близько 60).

Окрім надлишку маси тіла, що часто є побічним ефектом системноого застосування ГК та малорухливого способу життя, у дітей з ЮРА можливий дефіцит ваги. Білково-енергетична недостатність виникає через хронічну інтоксикацію, спричинену впливом прозапальних цитокінів на центральну нервову систему, що зумовлює апатію, млявість, втрату апетиту, поглиблюючи метаболічні порушення [141]. Також залучення в процес нижньощелепних суглобів не лише утруднює процес прийому їжі, а й може спричиняти порушення розвитку скелету обличчя [50].

Фізичний розвиток також характеризується таким показником, як м’язова сила. Існують дані про зниження м’язової сили у хворих на ревматоїдний артрит [64]. Це відбувається через пригнічення синтезу білка в м’язах, внаслідок активаціії ядерного фактора транскрипції-κβ, що додатково може ускладнювати перебіг хвороби [63, 134]. Також є свідчення, що пряма дія прозапальних цитокінів на м’язи індукує так звану «запальну міопатію» [130]. Так жінкам з ревматоїдним артритом притаманна втрата м'язової маси, що супроводжується зменшенням їх сили на 65% порівняно з контролем [31].

Отже, порушення фізичного розвитку є вагомим ускладненням перебігу ЮРА, особливо при резистентних формах хвороби, навіть при застосуванні новітніх схем лікування. Вище наведене обумовлює доцільність удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів з превенції несприятливих наслідків затримкифізичного розвитку, пов’язаних як з соматичним, так і психосоціальним самопочуттям кожного окремого пацієнта.

## 1.3. Стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Одним із серйозних ускладнень ревматологічного процесу при ЮРА – це розвиток остеопенії з можливим формуванням остеопорозу (ОП) , що може бути периартикулярним (переважно в епіфізах) та генералізованим (у всіх ділянках скелета) та призводити до переломів [43, 116]. Близько 20 % дорослих пацієнтів з переломом шийки стегна або переломом хребців помирають протягом року, а кожен другий не може пересуватись без сторонньої допомоги [74].

Порушення метаболізму кісткової тканини, тобто її ремоделювання, яке при ревматологічному процесі проявляється зменшенням чи відсутністю приросту маси кістки, спричиняється такими чинниками, як запальна активність, застосування глюкокортикоїдів, іммобілізація кінцівки, гіподинамія, низький індекс маси тіла (ІМТ), гіпогонадизм [98, 143]. Тому

забезпечення злагоджених процесів остеосинтезу та остеорезорбції для накопичення оптимальної кісткової маси в дитинстві є профілактичним заходом, що дає можливість зменшити частоту розвитку остеопорозу в дорослих, покращуючи якість їх життя. Це пов’язано з піком кісткової маси, тобто її максимальним рівнем, що в середньому досягається в перші 2 десятиліття життя. Показано, що чим вищий ПКМ досягається в молодому віці, тим менший ризик переломів з віком [100].

Вагому роль в розвитку остеопенічного синдрому відіграють прозапальні цитокіни, призводячи до стимуляції остеокластогенезу та пригнічення остеобластогенезу [87, 138]. Так ІЛ-1, ІЛ- 6, ФНП-α призводять до демінералізації скелета, в той час як протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13) пригнічують резорбцію кістки [59, 91].

Відомим та доволі вивченим процесом є розвиток остеопенії під дією глюкокортикоїдів. Насамперед, під впливом ГК уповільнюється всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті хворих, посилюється синтез паратиреоїдного гормону та пригнічується функціонування остеобластів [143, 158]. Тому в сучасних рекомендаціях по лікуванню ювенільного артриту системне використання глюкокортикоїдів дуже обмежене та нетривале, так як навіть невеликі дози ГК сприяють порушенню утворення органічного матриксу кісткової тканини через обмеження синтезу колагену 1 типу [158]. Окрім того, ГК підвищують експресію колагенази-3, посилюючи недостатність остеоїду (кісткова тканина на стадії формування, без мінералізації матриксу) [49].

Основною характеристикою міцності кісткової тканини є маса кістки, еквівалентом якої є її мінеральна щільність [139]. Дуже важливо своєчасно виявити порушення міцності кісткової тканини, щоб запобігти розвитку як остеопенічного синдрому, так і порушенню фізичного розвитку дитини у період зростання. Встановлено, що лінійний ріст й накопичення мінералу в кістках скелета взаємопов'язані [29]. Стандартна рентгенографія дозволяє виявити порушення при втраті кісткової маси понад 30-40% [29, 139].

Золотим стандартом для визначення мінеральної щільності кісткової тканини є двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual-energy X-ray absorptiometry - DXA). DXA має наступні переваги: неінвазивність, швидке отримання результатів, відносна безпечність, висока точність кількісного аналіза, відсутність необхідності в ході обстеження активної участі пацієнта.

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) оцінюють по відношенню до паспортного (хронологічного) віку. T-Score (peak bone mass) у дітей не використовується, як і визначення остеопенія (Т нижче -1 та більше -2,5) та остеопороз (Т нижче -2,5). У дітей при зниження МЩКТ за Z-Score < -2 SD необхідно застосовувати термін низька МЩКТ для даного хронологічного віку [19, 29, 94, 139]. Слід зауважити, що в клінічній практиці часто звучить діагноз «остеопенічний синдром», що при ЮРА носить вторинний характер [17].

Діагностичні критерії остеопорозу для дітей відображені на рис. 1.3.1 [139], за якими для встановлення діагнозу ОП необхідним є наявність клінічно значимих переломів.

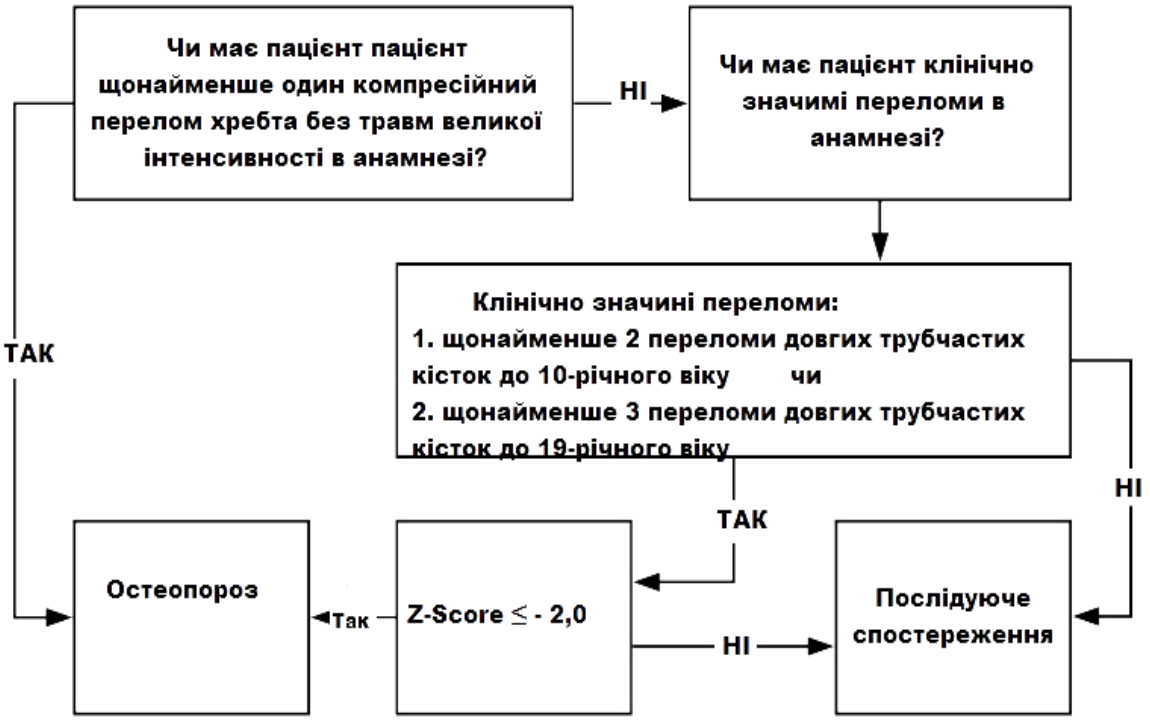

Рисунок 1.3.1. Діагностичні критерії остеопорозу для дітей (за International Society for Clinical Densitometry, 2019).

Низьку МЩКТ для даного хронологічного віку вже в дебюті артриту мають 5,5 % пацієнтів з ЮІА та 30 % після щонайменше 1 року хвороби [12]. Також показано значно більшу втрату щільності кісткової тканини у дітей з більш вираженою затримкою зросту [75]. Продемонстровано, що 41 % дорослих з ЮІА мають остеопенію за даними DXA [69]. Досліджень, присвячених вивченню мінеральної щільністі кісткової тканини у хворих на ювенільний артрит, залежно від виду терапії при сучасних схемах терапії із використанням ІБТ, у доступних джерелах не знайдено.

Хоча рентгенівська денситометрія є найбільш чутливим методом виявлення змін кісткової тканини, проте існують вікові обмеження (дозволене застосування з 5-річного віку) [29]. Тому важливим доповненням до DXA у пацієнтів з ЮРА є оцінка біохімічних маркерів, які характеризують швидкість та характер процесів метаболізму кісткової тканини.

Для оцінки стану кісткової тканини при ЮРА за допомогою біохімічних маркерів привертає увагу остеокальцин (ОК). Оскільки дослідженнями було виявлено пригнічення функції остеобластів при ревматологічному процесі, особливо при застосуванні стероїдної терапії, саме ОК вважається маркером остеосинтезу [49, 158]. Міжнародною фундацією остеопорозу наголошено на важливості визначення остеокальцину, як біомаркеру при стероїд-залежному остеопорозі [38].

Остеокальцин (Osteocalcin, GLA protein) – вітамін К-залежний, неколагеновий білок, який синтезується остеобластами та переважно міститься в міжклітинній речовині (матриксі), де зв’язує кальцій з гідроксиапатитами, забезпечуючи мінералізацію кісткової тканини [155, 159]. Певна кількість цього протеїну вивільнюється з матриксу (близько 10 %), виходить в загальний кровотік та згодом виводиться нирками.

Дані існуючих досліджень щодо рівня ОК у хворих на ЮРА суперечливі. Так, було показано, що у хворих на ЮРА значення рівня сироваткового ОК достовірно ($p < 0,001$) нижче показників здорових дітей (74,08±1,73 проти 97,15±2,89 нг/мл відповідно) [11]. Схожі дані наведені у іншому дослідженні: при системній формі хвороби показники ОК достовірно ($p < 0,05$) нижчі ніж при суглобовій формі (58,88±3,76 та 74,34±1,24 нг/мл відповідно) [122]. На підставі чого авторами зроблено висновок, що у пацієнтів з ЮРА знижена функція остеосинтезу. Разом з тим, у іншій роботі представлено рівень ОК 6,06±5,34 нг/мл [89], що є значно нижчими. У всіх дослідженнях не було проведено співставлення даних з показниками рентгенівської денситометрії [20].

Тому заплановані у дисертаційній роботі дослідження зможуть уточнити інформацію щодо можливості застосування остеокальцину, як маркеру остеоситнезу в хворих на ЮРА у практичній діяльності.

Відомо, що для гармонійного розвитку опорно-рухового апарату велике значення мають наявність достатнього рівня в організмі вітаміну D (BD), який приймає активну участь в ремоделізації кісткової тканини та обміні кальцію [33].

Добові потреби кальцію, затверджені на державному рівні, наступні: для дітей 0-6 років 400-800 мг на добу, 7-10 років – 1000 мг на добу, від 11 до 17 років – 1200 мг на добу [23]. Це приблизно тотожнє закордонним рекомендаціям щодо дотації цього макроелементу, а саме: 500 мг – для дітей 1-3 років, 800 мг – для дітей 4-8 років та 1300 мг для підлітків 9-19 років [142].

Рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D (25(OH)BD) або кальцидіолу вважається найкращим індикатором концентрації ВД в організмі, так як він має період напіввиведення з кровотоку 2–3 тижні, відображає як утворення BD у шкірі, так і надходження його з їжею [85, 121]. Згідно численним рекомендаціям дефіцит BD (ДBD) у дітей та дорослих — це клінічний синдром,

зумовлений низьким рівнем 25(OH)BD у сироватці крові (нижче від 20 нг/мл чи 50 нмоль/л) [85, 121, 147].

Як дефіцит, так і недостатність вітаміну D потребують медикаментозної корекції шляхом призначення додаткових доз холекальциферолу (вітамін Д3). В деяких дослідження показано, що падіння концентрації вітаміну D нижче 50 нг/мл значно збільшує ризик переломів кісток, особливо за наявності хронічної захворюваності [135, 160]. У дорослих кожна 1000 МО вітаміну D3 на день збільшує рівень 25(OH)D від 7 до 10 нг / мл [81].

Активна форма BD, 1,25 дигідроксивітамін D (1,25(OH)2BD) або кальцитріол, сприяє абсорбції кальцію у кишечнику, активуючи остеобласти, підсилює синтез остеокальцину, остеопонтіну, колагену, які є необхідними для мінералізації кісток [132, 147].

Низька концентрація BD призводить до збільшення рівня прозапальних медіаторів, спричиняючи посилення активності хвороби, а достатній рівень – до зменшення гіперактивації В-лімфоцитів, пригнічення антигензалежних Т-клітин [133]. Ці дані узгоджуються з результатами аналітичного системного огляду 2018 року, проведеного Finch et al., відповідно якому більшість дітей з ЮІА мають недостатню забезпеченість ВД (нижче 75 нмоль/л), що асоціюється з підвищенням ступеню активності хвороби [66], та співпадають з даними досліджень 2014 р. [45, 146].

В публікації 2020 р. продемонстровано, що 60 % хворих на ЮІА мають гіповітаміноз BD, а рівні сироваткового 25(OH)ВД достовірно менші при системній й поліартикулярній формах хвороби та мають негативний з’язок з тривалістю хвороби [148]. В іншому дослідженні виявлено, що більше ніж у 90 % дітей наявна недостатня забезпеченість вітаміном Д (лише 7,7 % пацієнтів мали рівень  вище 30 нг / мл), а значення 25(OH)BD зворотньо корелювали з рівнем високочутливого СРБ та активністю хвороби [163].

Водночас, у роботі S. A. de Sousa Studart et al. (2015) серед дітей, які проживають у екваторіальному регіоні, не було виявлено достовірної різниці

рівню 25(OH)BD у хворих на ЮІА та здорових однолітків [60]. Також у відкритому, проспективному, рандомізованому контрольваному дослідженні хворих на ЮІА було показано, що додатковий прийом холекальциферолу (2000 МО на добу протягом 24 тижнів) підвищує рівень 25(OH)BD, проте не зменшує активність хвороби та не покращує МЩКТ [149].

Таким чином твердження, що при хронічних захворюваннях, яким і є ЮІА, спостерігаються недостатність забезпечення кальцієм, дефіцит вітаміну D, зниження МЩКТ, особливо при терапії стероїдами, є загальноприйнятим [47]. Водночас, відсутні дані про особливості змін цих показників на фоні імунобіологічної терапії, що обумовлює актуальність проведення дослідження.

Перебіг ЮРА часто призводить до деструктивно-дегенеративних змін у суглобах, особливо при поліартикулярній формі з позитивним ревматоїдним фактором як у дорослих, так і у дітей [2]. Так через п’ять років від дебюту захворювання клінічна картина характеризується наявністю важких та незворотніх змін кістково-хрящових структур, які викликають розвиток вторинного остеоартрозу [54].

У діагностиці останнього важливе місце належить ультразвуковому дослідженню (УЗД) суглобів, що порівняно із рентгенологічним є більш чутливим не лише для виявлення навіть ранніх стадій вторинного остеоартрозу, а й синовіїту у хворих на ЮРА [22, 107].

При обстеженні 9874 хворих на ревматоїдний артрит з 34 країн світу у 5 % присутній ВОА, що додатково знижує якість їх життя [77]. Існують лише поодинокі дані, що близько третини хворих на ЮРА, при прогресуванні хвороби мають порушення притаманні ВОА [13].

Отже, остеопороз та вторинний остеоартроз є грізними ускладненнями ювенільного ревматоїдного артриту, які мають вплив на якість життя пацієнтів. Саме тому хворі на ЮРА потребують моніторингу мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою рентгенівської денситометрії, доповненої, за

необхідності, визначенням маркерів кісткового обміну, рівня забезпебеності вітаміном Д та планових УЗД суглобів.

## 1.4. Контроль ефективності лікування за допомогою маркерів активності запального процесу

Ще в 2003 році A. Ravelli та A. Martini визначили критерії несприятливого прогнозу ЮРА, а саме:

- важке та поширене пошкодження суглобів у дебюті хвороби,
- персистуюча активність хвороби,
- раннє залучення кистьових та кульшових суглобів у ревматологічний процес,
- наявність РФ [125].

Тобто, персистуюча активність ревматологічного запального процесу є одним з критеріїв несприятливих наслідків хвороби, а оцінка запальної активності – важливим аспектом ведення пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом.

У клінічній практиці традиційно для лабораторного контролю активності хвороби застосовують визначення рівнів С-реактивного білока (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), хоча їх чутливість та специфічність в оцінці змін запалення досить обмежені, особливо при субклінічному перебігу процесу чи його локальності (синовіальна оболонка суглоба).

У ряді досліджень останніх років відзначається, що активність артриту тісно корелює з сироватковим рівнем мієлоїдного білка MRP8/14 – кальпротектином (СКП) [6, 46, 71]. Поясненням останнього є те, що кальпротектин (КП) виробляється активованими клітинами безпосередньо в синовії та, ймовірно, краще відображає ступінь запалення в синовіальній

оболонці, ніж ШОЕ та СРБ [166]. Результати аналізу досліджень показали, що при клінічно неактивному ЮІА підвищення рівня СКП є фактором ризику загострення хвороби [67, 136], а при системному початку ЮІА його концентрація була в 20 разів вища, ніж у хворих на сепсис [70, 164]. Співвідношення рівнів кальпротектину в синовіальній рідині до рівнів у сироватці крові у хворих на ревматоїдний артрит складає 3,29, що відрізняє його від традиційних гострофазових показників, співвідношення яких в середньому становить 0,64. Тому кальпротектин вважається маркером як локального, так і системного запалення [152].

Кальпротектин є нековалентним гетеродимером з молекулярною масою 36кДа та відноситься до сімейства лейкоцитарних білків S100, складаючись з двох білкових кальцій-зв'язуючих молекул S100A8 і S100A9 (MRP8/14), які кодуються геном, розташованим на хромосомі 1q21. Молекула S100A8 називається також кальгрануліном А чи мієлоїд-зв'язуючим білком 8 (MRP8), а S100A9 – кальгрануліном В чи мієлоїд-зв'язуючим білком 14 (MRP14) [114]. КП здатний підтримувати хронічне запалення шляхом активації ендотелію з наступним посиленням міграції нейтрофілів в запалену синовію та стимулювати ендогенний Toll-подібний рецептор на клітинах, призводячи до продукції прозапальних цитокінів. [102]. Це основний внутрішній білок нейтрофілів і моноцитів, який в їх цитоплазмі становить 40-60 % від загальної кількості протеїнів та практично відсутній в цитоплазмі лімфоцитів [90].

В останні роки, крім традиційних термінів у ревматології, таких як досягнення клінічної медикаментозної ремісії (безперервно протягом 6 місяців на базисній протиревматичній терапії, без застосування нестероїдних чи стероїдних протизапальних засобів триває стан неактивної хвороби), клінічної безмедикаментозної ремісії (безперервно протягом 12 місяців без терапії триває стан неактивної хвороби), почали використовувати термін імунологічної ремісії, коли рівень КП крові відповідає нормальним значенням [111]. Так, у хворих на ЮІА при досягненні клінічної медикаментозної ремісії, якщо перед

відміною метотрексату рівень СКП був меншим від 250 нг/мл, а при відміні етанерцепту – менший ніж 505 нг/мл, то впродовж наступного року загострення хвороби не відбувалося [37, 67]. Водночас показано, що при показниках СКП понад 740 нг/мл у хворих з системною формою ЮІА, які перебувають у стані клінічної ремісії, виникає загострення хвороби [86].

В досліжненні Holzinger D., Frosch M., Kastrup A. et al. (2012) було виявлено, що діти з неактивним перебігом ЮІА мають підвищений рівень КП сироватки крові у чотири рази у порівнянні зі здоровими дітьми (відповідно 6555 нг/мл та 1737 нг/мл), а при активному перебігу ЮІА його підвищення відбувається удвічі (11403 нг/мл) у порівнянні неактивним запальним процесом [86]. Також було показано слабку кореляцію рівня СКП з показниками опитувальника CHAQ (The Childhood Health Assessment Quesnionnaire), помірну – з показниками СРБ, значний ступінь кореляції – з рівнем ШОЕ. Спостерігалась також відмінність у показниках сироваткового кальпротектину залежно від форми хвороби: при олігоартикулярній формі в стадії загострення – 7515 нг/мл, при поліартикулярній – 14714 нг/мл, при системній – 26976 нг/мл [92].

Важливе значення кальпротектину як маркера локального та системного запалення створює передумови для проведення подальших досліджень у хворих на ЮРА, особливо у тих випадках коли традиційні маркери (ШОЕ, СРБ) знаходяться в межах норми, а клінічно прогресування хвороби відбувається. Особливий інтерес наявний до питання: чи існуватимуть відмінності у рівнях СКП залежно від різних схем лікування, а саме: із застосуванням ІБП та виключно синтетичних ХМПРП (метотрексат)?

**Резюме до Розділу 1**

Таким чином, проведений аналіз сучасної літератури з досліджуваної теми показав, що саме фізичний розвиток та стан кістково-м’язової системи хворих на ЮРА є складовими факторами, які потенційно визначають частоту розвитку інвалідності даної категорії пацієнтів, призводять до зниження якості

життя, соціальної та психологічної дезадаптації, можливі втрати працездатності в дорослому віці. Зважаючи на це, покращення профілактики та корекція порушень як фізичного розвитку, так і стану кісткової системи хворих на ювенільний ревматоїдний артрит є актуальною задачею сучасної педіатрії. У вирішенні даного завдання вагомий внесок будуть мати своєчасні клінічні, лабораторні, інструментальні обстеження та розробка алгоритму превенції очікуємих порушень та вірно обрана лікувальна стратегія з наступним контролем її ефективності.

**Даний розділ частково викладений в публікаціях:**

1. [17] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14):35-40.
2. [19] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м’язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:282-96.

# РОЗДІЛ 2

# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1. Дизайн дослідження та етичні компоненти дослідження

Робота проводилася на базі КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» з 2017 по 2019 рр. (головний лікар – Кожара Ю. О.).

Було проведено обсерваційне, описове, поперечне дослідження з використанням методу підбору груп за формою хвороби та стадією запальної активності.

Етичні компоненти проведеної роботи: інформована згода, дотримання конфіденційності та правил етики, захист емоційної сфери учасників.

В кожному окремому випадку отримано індивідуальні інформовані згоди на дослідження від батьків (якщо вік дитини до 14 років) чи додатково і самих пацієнтів, що досягли 14-річного віку.

Дослідження було схвалене експертами комісії з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика, які дійшли погодженої думки, що в ході проведення цієї дисертаційної роботи передбачені заходи з дотримання безпеки та здоров’я пацієнтів, їхніх прав, людської гідності, морально-етичних норм у відповідності до Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і відповідних законів України.

Для вирішення поставлених задач під нашим спостереженням перебувало 142 дитини з встановленим діанозом ЮРА, з яких 91 дівчинка й 51 хлопчик віком від 3 до 17 років.

Критеріями включення до дослідження були:

1. Верифікований діагноз ЮРА;
2. Системна, поліартикулярна чи олігоартикулярна форми хвороби;

3. Прийом синтетичного ХМПРП у вигляді метотрексату щонайменше 1 рік до дослідження, що надавало можливість приєднання пацієнта до І досліджуваної групи;

4. Використання імунобіологічного препарату щонайменше 6 міс до збору та оцінки даних, що надавало можливість включення пацієнта до ІІ досліджуваної групи;

5. Відсутість затримки фізичного розвитку до дебюту хвороби та на початку базисної терапії;

6. Прихильне ставлення батьків та самих пацієнтів до лікувальної тактики.

Критерії невключення:

1. Наявність псоріатичного та ентезит-асоційованого артритів;

2. Недотриманнями батьками та пацієнтами рекомендацій з приводу лікування;

3. Наявність тяжкої супутньої патології, що додатково може вплинути на ріст та стан кісткової системи.

Всі діти, які були включені у дослідження, були розподілені на 2 групи, залежно від виду терапії, що проводилася. І групу склали хворі, які отримували терапію синтетичним ХМПРП у вигляді метотрексату (n=70), ІІ групу – хворі, в комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати (n=72), з них: тоцилізумаб (23), адалімумаб (47) та етанерцепт (2). На момент дослідження 32 дітей ІІ групи отримували виключно ІБП, а 34 – знаходилися в стадії неактивної хвороби (29 медикаментозної ремісії), на противагу 11 з І групи.

Дизайн дослідження схематично представлений на рис. 2.1.1.

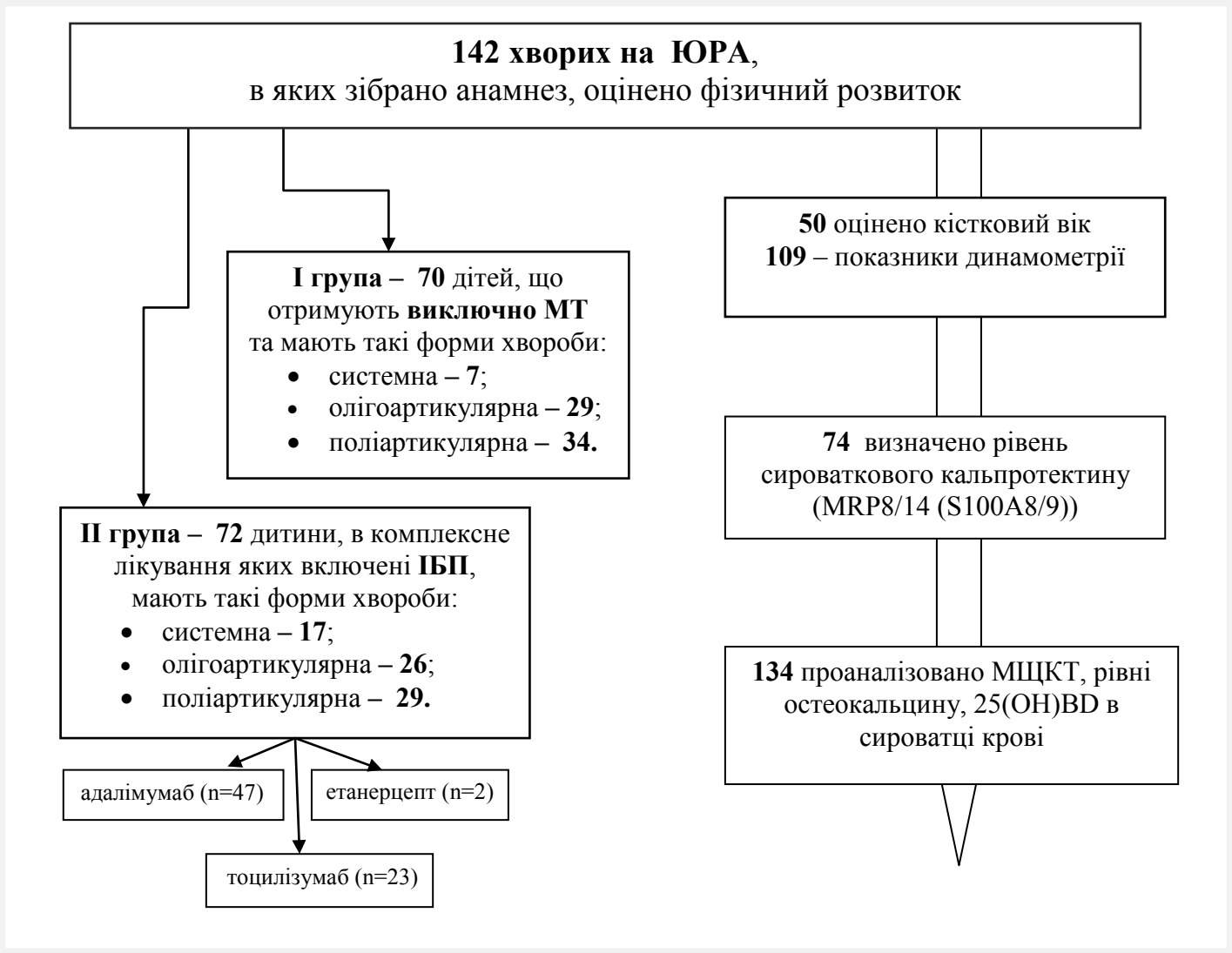


Рисунок 2.1.1. Схема дизайну дослідження.

## 2.2. Методи клінічного обстеження

Обстеження проводили за схемою індивідуальної реєстраційної карти учасника дослідження, розробленої дисертантом.

Під час збору анамнестичних відомостей з’ясовувалися дані щодо віку дебюду хвороби, тривалості хвороби, наявністі антинуклеарних антитіл (АНА) та РФ, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), суглобів, які були вражені на початку захворювання, характеру проведеної терапії, сумарної дози глюкокортикоїдів, отриманої за час хвороби та період прийому ГК.

Алгоритм клінічного обстеження кожного хворого на ЮРА включав збір

скарг, клінічний огляд із проведенням антропометрії (зріст, маса тіла), динамометрії, виявлення активних артритів, оцінку функції суглобів, визначення тривалості ранкової скутості.

Ріст визначали за допомогою ростоміра. Кожній дитині проводили три послідовні заміри, з наступним розрахунком середнього арифметичного показника. Для визначення відповідності отриманого показника зросту нормі чи оцінки ступеня відхилення вираховувався коефіцієнт стандартного відхилення зростання за шкалою стандартних відхилень (Standart Deviation Score, SDS), де SD – стандартне відхилення для даної статі та паспортного віку.

Оцінку росту проводили відповідно до загальноприйнятого діапазону: показники зросту в межах -1 та +1 SD відповідають нормі, більше +1 менше +2 SD – високорослість, більше +2 менше +3 SD – субгігантизм, більше +3 SD – гігантизм, менше -1 більше -2 SD – низькорослість, менше -2 більше -3 SD – помірна затримка росту (субнанізм), менше -3 SD – тяжка затримка росту (нанізм).

Ступінь відповідності маси тіла зросту дитини оцінювали за визначенням індекса маси тіла (ІМТ) в кг/м$^2$, згідно загальновідомої формули:

$IMT = m/h^2$, де

m - маса тіла в кілограмах,

h - зріст дитини у метрах.

Нормальною масою тіла вважають значення від 5-го до 85-го перцентилів, дефіцит маси тіла – < 5-го перцентилю, ризик ожиріння – > 85-го та < 95-го перцентилів, ожиріння – $\geq$ 95-го перцентилю. Показник швидкості росту (см / рік) визначали за даними росту, визначеного з інтервалом 1 рік між проведенням вимірів. Для обчислення орієнтовного кінцевого росту використовувалися такі формули:

- для хлопців: (ріст батька + ріст матері) : 2 + 6,5 см
- для дівчат: (ріст батька + ріст матері) : 2 - 6,5 см [127].

При динамометрії визначалася сила скорочення м'язів (в кг), що проводилася ручним динамометром, починаючи з 8 років при відсутності ознак активного артриту у робочій верхній кінцівці. Фіксувався найбільший за значенням вимір з 3 послідовних, що оцінювався за ступенем відхилення від середніх показників за шкалою стандартних відхилень (SDS). Значення в межах -1 та +1 SD є середньовіковою нормою, менше -1 SD вважається зниженням м'язової сили відносно віку та статі [3].

Показник активності хвороби визначався за 4 компонентами шкали JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), з урахуванням 27 суглобів, що позначається JADAS-27 та є арифметичною сумою балів за такими показниками [48, 55]:

1. Загальна оцінка стану пацієнта лікарем за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10, де «0» – відсутність активності хвороби, «10» – найвища активність хвороби. Лікар позначає точку на лінії, що відображається у балах від 0 до 10;

2. Загальна оцінка стану самим пацієнтом (з 8-річного віку) чи його батьками за ВАШ від 0 до 10, підхід тотожний відображеному в 1-му пункті;

3. Кількість суглобів з активним артритом з 27-ми наявних у переліку, що відображені на рис. 2.2.1 та детально у табл. 2.2.1.

4. Перераховане значення ШОЕ за шкалою від 0 до 10, що розраховується за формулою: (ШОЕ по методу Вестергрена - 20) / 10. При цьому показник ШОЕ < 20 мм/год прирівнюється до нуля, а > 120 мм/год до 120. Показник ШОЕ, визначений методом Панченкова, конвертується відповідно до спеціальної таблиці перед проведенням обчислення (додат. 1) [10].

Доведено тісну кореляції між JADAS-ШОЕ та JADAS-СРБ, тому можливе застосування, як четвертого компонента шкали JADAS кількісного показника СРБ [113].

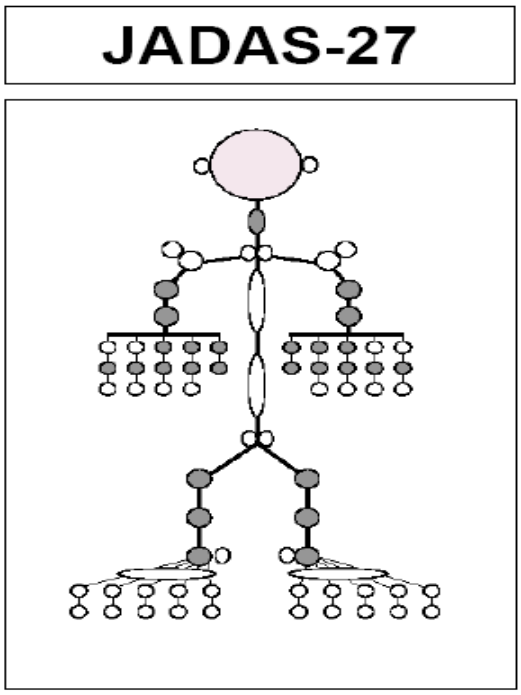


Рисунок 2.2.1. Смехатичне зображення переліку суглобів (зафарбовані сірим кольором) для підрахунку кількості тих, які мають активні артрити на момент огляду, за шкалою JADAS-27.

*Таблиця 2.2.1*

**Перелік суглобів для визначення активних артритів за шкалою JADAS-27**

| Назви суглобів | Парні ++, непарні + |
|---|---|
| Шийний відділ хребта | + |
| Ліктьовий | + + |
| Кистьовий | + + |
| П’ястно-фаланговий | |
| 1 пальця руки | + + |
| 2 пальця руки | + + |
| 3 пальця руки | + + |
| Проксимальні міжфалангові | |
| 1 пальця руки | + + |
| 2 пальця руки | + + |
| 3 пальця руки | + + |

| | |
|---|---|
| 4 пальця руки | + + |
| 5 пальця руки | + + |
| Кульшовий | + + |
| Колінний | + + |
| Гомілковостопний | + + |

Суглоб з активним артритом визначається як:

- суглоб з наявністю випоту, тобто візуальзується набряк;
- суглоб з болем при пальпації / русі та з порушенням функції;
- суглоб з наявністю випоту, болем при пальпації / русі та з порушенням функції.

Таким чином, суглоб тільки з болем або тільки з порушенням функції не вважається суглобом з активним артритом, так як це може бути наслідком перебігу хвороби та ознакою вторинного остеоартрозу.

Ступінь активності ревматологічного процесу визначається за сумою балів, отриманих за 4-ма вищенаведеними показниками, мінімально – 0, максимально – 57 балів. Порогові бали відображені в табл. 2.2.2.

*Таблиця 2.2.2*

**Порогові бали для визначення ступеню активності ювенільного ревматоїдного артриту за шкалою JADAS-27**

| Ступені активності ЮРА | Порогові значення суми Показників, бали | |
|---|---|---|
| | Олігоартрит | Поліартрит |
| Неактивна хвороба | ≤ 1 | ≤ 1 |
| Мінімальна активність хвороби | ≤ 2 | ≤ 3,8 |
| Помірна (середня) активність хвороби | 2,1-4,2 | 3,9-8,5 |
| Висока активність хвороби | > 4,2 | > 8,5 |

Для оцінки впливу активності хвороби на фізичний розвиток нами використовувався сумарний показник активності (СПА) JADAS-27 за останні 6 ($СПА_6$) чи 12 місяців ($СПА_{12}$) для більш точного відображення процесів взаємозв'язку хронічного запалення та процесів ремоделювання кісткової тканини чи швидкості зростання.

Для оцінки індексу функціональної недостатності (ІФН) хворі на ЮРА, старші 12 років, чи батьки молодших пацієнтів заповнювали спеціальний опитувальник CHAQ (The Childhood Health Assessment Quesnionnaire) (додат. 2), що пройшов процедуру валідації в Україні, підтвердивши свою надійність, чутливість, мовну адаптацію серед дітей-українців [25].

Даний опитувальник включає 30 питань, згрупованих у 8 категорій, що відображають основні труднощі в повсякденній активності дітей: «одягання та догляд», «піднімання», «прийом їжі», «ходьба», «гігієна», «радіус дії», «дрібна моторика», «доручення, хатня робота та ігри». На кожне запитання можливим є вибір 1-го з 5-ти варіантів відповідей — «без зусиль», «з деякими зусиллями», «зі значними зусиллями», «не може виконати», «не робить за віком». Останній варіант відповіді обирається при неможливість виконання певної дії через вік, а не внаслідок захворювання, що потребує виключення даного підпункту при підрахунку ІФН.

Кожна категорія опитувальника CHAQ оцінюється за трибальною шкалою Лікерта, де відповідь «без зусиль» - 0 балів, відповідь «з деякими зусиллями» - 1 бал, відповідь «зі значними зусиллями» - 2 бали, відповідь «не може виконати» - 3 бали. Потрібно обирати максимальний бал в кожній категорії.

Формула підрахунку ІФН за CHAQ:

ІФН = (К1 + К2 + К3 … + К8) / n, де:

К1, К2, К3 … К8 – бальне значення за категорію;

n – кількість категорій, що отримали бальні значення (максимально n=8).

Отримане значення округлюється до сотих. Діапазон можливих значень від 0 до 3-х. Чим менше значення, тим краща функціональна здатність пацієнта. Значення 0 свідчить про відсутність функціональних порушень; 0-0,13 наявні мінімальні функціональні порушення; 0,14-0,63 – мінімальні та помірні функціональні порушення; 0,64-1,75 – помірні функціональні порушення; > 1,75 – виражені функціональні порушення [144].

Використання опитувальника CHAQ також дає змогу визначити необхідність у використанні хворою дитиною допоміжних засобів та пристосувань, допомоги інших осіб у кожній сфері повсякденної активності.

Фінально за візуально аналоговою шкалою визначаються рівень болю протягом останнього тижня й оцінка загального стану дитини, де «0» – біль відсутній, стан дитини дуже добрий, «100» – максимальний біль, а загальний стан дуже поганий.

Для встановлення стадії неактивної хвороби у пацієнтів з ЮРА необхідним було дотриманння усіх з нижчеозначених критеріїв:

- відсутність проявів активного артриту;
- відсутність гарячки, висипу, серозитів, спленомегалії, генералізованої лімфаденопатії;
- відсутність активного увеїту;
- нормальні рівні ШОЕ, СРБ;
- відсутність активності хвороби за ВАШ, визначеною лікарем;
- тривалість ранкової скутості менше 15 хвилин [157].

Відповідність даним критеріям впродовж 6 місяців, безперервно при використанні базисної протиревматичної терапії, без застосування протизапальних засобів, як стероїдних, так і нестероїдних, давали змогу встановити стадію медикаментозної ремісії.

## 2.3. Методи лабораторних та інструментальних обстежень

Загальноклінічні та біохімічні аналізи проводилися в клініко-діагностичній лабораторії КНП «КМДКЛ №1», що має чинне свідоцтво про атестацію.

Рівні СРБ та РФ в сироватці крові хворих вимірювали напівкількісно, імунокінетичним способом. 16 пацієнтам з ЮРА, які перебували в стадій медикаментозної ремісії було визначено СРБ високочутливий кількісним методом в медичній лабораторії ТОВ « МЛ «ДІЛА».

Концентрація остеокальцину у сироватці венозної крові визначалася імунохімічним методом з електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA) аналізатором та тест-системою Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія) в медичній лабораторії «Сінево Україна», як і значення інсуліноподібного фактору росту-1, для яких був застосований аналогічний метод (ECLIA).

Концентрація 25(OH)ВД визначалася імуноферментним методом за допомогою тест-системи EUROIMMUN (Германія).

Оцінка рівня 25(OH)BD у сироватці крові проводилася за затвердженими у Європі наступними діагностичними величинами:

– рівень 25(OH)BD у сироватці крові нижчий за 20 нг/мл (50 нмоль/л), вказує на ДВD;

– рівень від 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л) свідчить про недостатність BD;

– рівень від 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л), відображає оптимальний статус BD, коли дози BD слід зберегти незмінними;

– рівень від 50 нг/мл (125 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л) вказує на високий рівень BD, при цьому дози препаратів можна не змінювати при їх нижньому рівні та знизити при верхньому;

– рівень 100 нг/мл (250 нмоль/л) та більше є небезпечним для загального стану здоров'я та потребує припинення прийому BD до зниження 25(OH)BD до цільового рівня [121].

Рівні сироваткового кальпротектину визначено за допомогою реагентів EK-MRP8/14 Buhlmann, Швейцарія, методом ELISA. Дослідження виконано у імунологічній лабораторії ННЦ "Інститут кардіології імені М. Д. Стражеско» НАМН України, м. Київ.

Для визначення кісткового віку (підрахунок ядер окостеніння) за рентгенограмою кисті досліджуваного в прямій проекцій був використаний рентгенівський діагностичний апарат «Медікс» (Україна).

Ультразвукове дослідження суглобів проводилося за допомогою ультразвукового сканера Philips EnVisor C лініним датчиком із частотою 7,5-12МГц у В-режимі, з використанням критеріїв EULAR/OMECART ultrasound group [150]. Вивчався стан суглобового хряща, а саме: його товщина, чіткість та рівність контурів. За наявності суглобового випоту, визначалася його вираженість, також оцінювався стан синовіальної оболонки. При наявності її гіпертрофії в режимі енергетичного кольорового допплерівського кодування (ЕКДК) визначався ступінь доплерівських сигналів для градації активності синовіїту [21, 131, 150].

Для оцінки мінеральної щільності кістової тканини проводилася двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) апаратом Lunar iDXA, виробник GEHealthcare, США, який оснащений педіатричною програмою. Дослідження виконані з променевим навантаженням 37,0-146,0 мкГр. Під час проведення DXA у дітей визначалися такі параметри: BMD – bone mineral density – МЩКТ поперекового відділу хребта (L1–L4), проксимального відділу стегнової кістки (Total Hip) (у г/см$^2$) та відносний показник Z-Score (Age Matched) – це кількість стандартних відхилень вище чи нижче середнього показника від середньовікової норми, де враховуються стать, зріст, маса тіла, етнічна приналежність [139].

## 2.4. Методи статистичного аналізу

Отримані в ході дослідження клініко-лабораторні та інструментальні дані оброблені загальновизнаними методами медичної статистики з використанням пакету Microsoft Excel 2010 та програми STATISTICA 10.0. Розподіл кількісних показників наведений як медіана [5-ий; 95-ий процентилі], середнє значення та стандартна похибка середнього (M ± m).

Порівняння отриманих кількісних результатів проведено з використанням як параметричних методів (t-критерій Стюдента), так і непараметричних (U-критерій Манна-Уітні) залежно від нормальності їх розподілення. Для порівняння розподілу значень якісних, негаусівських ознак було застосовано Хі-квадрат Пірсона ($\chi 2$). У всіх випадках проведення аналізу за критичний рівень достовірності було прийнято 0,05 [9].

Для дослідження чинників, що впливають на показник зросту використано множинний регресійний аналіз. Для вивчення взаємозв’язку між окремими показниками проведено ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Інтерпритація результатів зроблена на основі сили зв’язку, виходяти з отриманого рівня коефіцієнта кореляції Спірмена (r-Spearman's), а саме:

$r > 0{,}01 \leq 0{,}29$ – слабкий позитивний зв'язок,

$r > 0{,}30 \leq 0{,}69$ – помірний позитивний зв'язок,

$r > 0{,}70 \leq 1{,}00$ – сильний позитивний зв'язок,

$r > -0{,}01 \leq -0{,}29$ – слабкий негативний зв'язок,

$r > -0{,}30 \leq -0{,}69$ – помірний негативний зв'язок,

$r > -0{,}70 \leq -1{,}00$ – сильний негативний зв'язок [9].

Розрахунок специфічністі та чутливісті показника концентрації остеокальцину проведено за наступними загальноприйнятими формулами:

Чутливість = $P/(P + FN) \times 100\%$,

де P – кількість позитивних результатів у групі пацієнтів,

FN – кількість хибно негативних результатів;

Специфічність = N/(N + FP) × 100%,

де N – кількість негативних результатів у групи пацієнтів,

FP – кількість хибно позитивних результатів.

## 2.5. Клінічна характеристика хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

### 2.5.1. Аналіз ретроспективних даних хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Середній вік дебюту ювенільного ревматоїдного артириту становив 6,3±0,5 років у обох групах. Було проведено аналіз вікового розподілу пацієнтів з ЮРА на момент початку хвороби (табл. 2.5.1.1).

*Таблиця 2.5.1.1*

**Розподіл пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом за віком на момент дебюту хвороби**

| Вікові межі | Кількість дітей, n (%) | Разом по віковим категоріях % ± m |
|---|---|---|
| 1-2 роки | 20 (14,1) | дошкільнята 57,7±4,1 |
| 3-4 роки | 35 (24,6) | |
| 5-6 років | 27 (19,0) | |
| 7-8 років | 20 (14,1) | молодший шкільний 24,0±3,6* |
| 9-10 років | 14 (9,9) | |
| 11-12 років | 12 (8,5) | середній шкільний 16,2 ±3,1* |
| 13-14 років | 11 (7,7) | |
| 15 років | 3 (2,1) | |
| Всього дітей | 142 (100) | |

Примітка:

* $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками даної групи та групою дітей дошкільного віку.

Відповідно показникам, які відображені в таблиці 2.5.1.1, відмічено, що достовірно частіше хвороба дебютує в дітей дошкільного віку, особливо в період 3-4 років. Це часто ускладнює діагностику, так як дитина не може самостійно виявляти скарги. Вчасність звернення по медичну допомогу залежить від уважності та настороженості батьків чи опікунів. Найрідше початок захворювання припадає на 15-річний вік, що спостерігалося лише у 3 пацієнтів з 142 (2,1 %).

Структура та частота ураження окремих груп суглобів у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит в дебюті захворювання та на момент проведення дослідження відображена на рисунку 2.5.1.1.

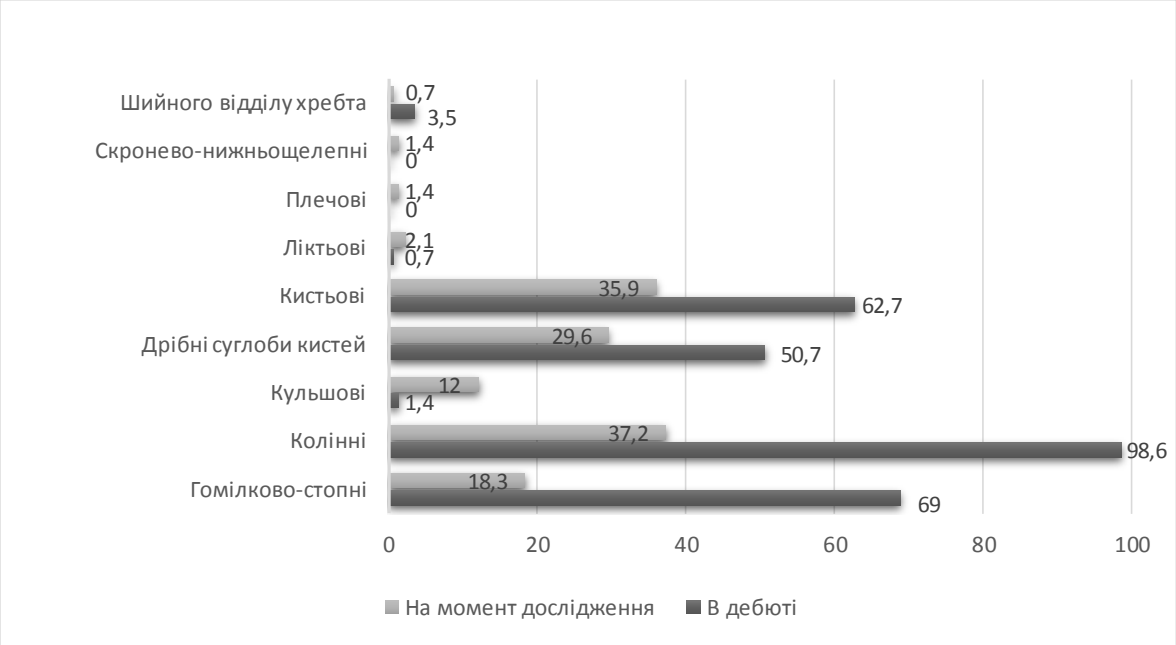


Рисунок 2.5.1.1. Структура та частота ураження окремих суглобів у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит в дебюті захворювання та на момент проведення дослідження, %.

Проведений аналіз структури ураження суглобів у пацієнтів з ЮРА на початку хвороби та на момент включення в дослідження виявив, що лідує гоніт, який спостерігався у 98,6 % дітей. Також у дебюті ЮРА найчастіше

залучаються гомілково-стопні (69 %), кистьові (62,7 %) та дрібні суглоби кистей (50,7 %) (рис. 2.5.1.1).

На момент дослідження діагностовано переважно ураження колінних (37,2 %), кистьових (35,9 %) та дрібних суглобів кистей (29,6 %). Коксит, який на момент дослідження спостерігався у 10 разів частіше (12 % проти 1,4 % відповідно у дебюті), вважають несприятливим фактором перебігу даної патології [89].

З анамнезу хвороби з'ясовано, що 12 пацієнтам у дебюті хвороби було проведено дослідження крові на наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. У 12 % дітей аналіз був позитивним та саме ці діти були серопозитивними за РФ (9 %). Останнє співпадає з даними літератури про високу частоту наявності АЦЦП як у дорослих, так і у дітей з позитивним РФ [65].

Із загальної кількості дітей 27 % (38 осіб) демонстрували АНА-позитивний статус, більша частина з них мала олігоартикулярну форму хвороби. Підвищення рівня антинуклеарних антитіл було виявлено у 15 (79,0±9,4 %) з 19 дітей, що мали іридоцикліт, лише 4 (21,0±9,4 %) з них були АНА-негативними. Виявлений достовірний зв'язок ($p < 0,001$) між підвищенням рівня даного маркеру в сироватці крові хворих на ЮРА та наявністю ревматоїдного увеїту, що відповідає даним інших дослідників [36, 82, 124, 127]. У 3 хворих на ЮРА увеїт передував появі артриту, кожен з цих пацієнтів мав ускладнення у вигляді синехій рогівки, катаракти, стрічкоподібної кератопатій, що свідчить про тяжкість хвороби та підтверджує факт, що часова першість у виникненні увеїту відзначається гіршим прогнозом [115].

### 2.5.2. Загальна характеристика пацієнтів на момент включення в дослідження

В терапії усіх хворих ІІ групи застосовувалися генно-інженерні препарати, а саме тоцилізумаб (23), адалімумаб (47) та етанерцепт (2). На момент дослідження 32 дітей ІІ групи отримували виключно ІБП, 34 – знаходилися в стадії неактивної хвороби (29 медикаментозної ремісії), на противагу 11 з І групи.

ІБП призначалися у випадку резистентних форм ЮРА, тобто при неефективності стандартної базисної терапії.

Переважну більшість серед пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом становили дівчата (64,1 %), що відповідає сучасним уявленням [22, 93, 119, 128]. Детально розподіл дітей за статтю представлено у табл. 2.5.2.1.

*Таблиця 2.5.2.1*

**Розподіл хворих на ювенільний ревматоїдний артрит за статтю**

| Стать | Групи | | Разом (n =142), абс. (% ± m) |
|---|---|---|---|
| | І-ша (n=70), абс. (%) | ІІ-га (n=72), абс. (%) | |
| Жіноча | 49 (70) | 42 (58) | 91 (64,1±4,0)* |
| Чоловіча | 21 (30) | 30 (42) | 51 (28,9±3,8) |

Примітка: * – достовірність різниці між відсотковим співвідношенням осіб жіночої та чоловічої статей щодо загальної кількості дітей обох груп; $p < 0,001$.

Розподіл хворих за варіантами перебігу хвороби та клінічна характеристика хворих на ЮРА на момент включення в дослідження представлена в таблицях 2.5.2.2 та 2.5.2.3 відповідно.

*Таблиця 2.5.2.2*

**Розподіл дітей за варіантами перебігу хвороби**

| | | | Групи, та їх показники | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I | | II | |
| Кількість хворих, n (%) | | | 70 (49,3) | | 72 (50,7) | |
| Розподіл хворих за варіантами перебігу хвороби | Системний n (%) | | 7 (10) | | 17 (23,6), з них 2 з увеїтом | |
| | Олігоартикулярний n (%), з врахуванням | | 29 (41,4 %) | | 26 (36,1 %) | |
| | олігоартикуляного поширеного | увеїту | 4 | 0 | 10 | 11 |
| | Поліартикулярний n (%), з врахуванням | | 34 (48,6) | | 29 (40,3) | |
| | РФ+ | увеїту | 4 | 0 | 5 | 6 |

*Таблиця 2.5.2.3*

**Клінічна характеристика пацієнтів на момент включення в дослідження**

| Показники | Групи хворих | |
|---|---|---|
| | I група (n=70) | II група (n=72) |
| Середнє значення віку, роки | 10,4±0,5 | 11,4±0,4 |
| Середнє значення віку дебюту хвороби | 6,3±0,5 | 6,3±0,5 |
| Середнє значення тривалості захворювання, роки | 4,2±0,4 | 5,1±0,4 |
| Хворі, що приймали ГК в анамнезі та на | 23 (33) | 57 (79) |

| | | |
|---|---|---|
| момент дослідження, n (%) | 9 (13) | 9 (12,5) |
| Середнє значення ІФН за CHAQ | 0,45±0,07 | 0,21±0,05* |
| Середнє значення показника активності JADAS-27 на момент огляду | 4,3±0,6 | 1,8±0,2** |
| Середнє значення тривалості прийому ХМПРП, роки | МТ 3,4±0,3 | МТ 3,7±0,3<br>ІБП 2,3±0,2 |

Примітки:

1. дані наведені у вигляді M±m;
2. * достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,01$;
3. ** достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,001$.

За аналізом даних таблиці 2.5.2.3 можна відмітити, що і ІФН за CHAQ, і показник активності хвороби за JADAS-27 на момент огляду достовірно нижчі у пацієтнів II групи, хоча ретроспективно вони мали вищу активність хвороби, що підтверджується більшим відсотком хворих, які приймали стероїдні протизапальні препарати в анамнезі (79 % з II групи проти 33 % з I). Це є свідченням покращення менеджменту хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮРА.

У 17 дітей з II групи верифіковано системну форму хвороби, на відміну від 7 пацієнтів з I групи, що підтверджує загальновідомий факт – системний артрит є найтяжчим та найагресивнішим варіантом перебігу ЮРА з усіх існуючий, часто потребує імунобіологічної терапії через неефективність синтетичних ХМПРП та неможливість зниження дози глюкокортикоїдів [22].

Як відомо, наявність ревматоїдного фактора у двох дослідженнях впродовж 3 місяців зобов’язує до становлення серопозитивного варіанту хвороби, що притаманне поліартриту та зустрічається відносно рідко (близько у 5-8 % пацієнтів) [62, 126]. У 9 дітей з обох груп була діагностована поліартикулярна РФ+ форма, що складає 6 % та збігається з даними літератури [126].

Скарги пацієнтів з ЮРА на момент включення в дослідження представлений у табл. 2.5.2.4.

*Таблиця 2.5.2.4*

**Частота скарг у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом на момент включення в дослідження**

| Скарги | Групи дітей та їх показники | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I (n=70) | | II (n=72) | |
| | n | % | n | % |
| Біль в суглобах | 22 | 31,4 | 14 | 19,4 |
| Ранкова скутість у суглобах, більше 15 хв | 5 | 7,1 | 1 | 1,4 |
| Припухлість в ділянці суглобів | 15 | 21,4±4,9* | 3 | 4,2±2,4* |
| Обмеження рухів у суглобах | 10 | 14,3 | 5 | 6,9 |
| Біль в м’язах нижніх кінцівок | 3 | 4,3 | 1 | 1,4 |
| Зниження гостроти зору | 4 | 5,7 | 6 | 8,3 |
| Неприємні відчуття в очах | - | - | 2 | 2,8 |
| Епізоди субфебрилітету | 1 | 1,4 | 1 | 1,4 |
| Біль у ділянці серця | 1 | 1,4 | 2 | 2,8 |
| Швидка втома | 2 | 2,8 | - | - |

Примітки:

1. * достовірність різниці між показниками I та II групи $p < 0,01$;

2. у графі, що містить позначку «*» значення подані у відносній кількості (%±m).

Аналіз даних табл. 2.5.2.4 виявив, що у дітей І групи достовірно більший відсоток пацієнтів, які скаржаться на припухлість в ділянці суглобів. Слід відмітити, що жодна дитина з системною формою ЮРА не мала лихоманки, лімфаденопатії, висипу, гепатоспленомегалії, серозитів, тобто, на момент обстеження системні прояви хвороби були відсутні. Біль в суглобах та обмеження рухів не завжди пов'язані із запальними змінами в синовіальній оболонці. Інколи навіть при наявності вираженого синовіїту у дитини взагалі відсутні скарги, хоча при цьому визначається термоактивність над враженим суглобом.

У 19 дітей (13,4 %), які мали критерії включення у дослідження, був діагностований ревматоїдний увеїт. Усі вони отримували лікування імунобіологічним препаратом адалімумабом, що відповідає світовій практиці та стали учасниками ІІ групи. Скарги на зниження гостроти зору у дітей І групи були пов'язані виключно з міопією, жодна дитина не мала проявів іридоцикліту.

На біль в серці скаржилися дівчата підліткового віку, при обстеженні яких органічних уражень серцево-судинної системи не було виявлено.

Дані аналізу частоти ураження окремих суглобів, які були підтвердженні при проведенні УЗД опорно-рухового апарату (ОРА) у пацієнтів з ЮРА на момент включення в дослідження, представлені в табл. 2.5.2.5.

*Таблиця 2.5.2.5*

**Частота враження суглобів у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом на момент включення в дослідження за даними ультразвукового дослідження**

| Уражені суглоби | Групи та їх показники | | | |
|---|---|---|---|---|
| | І (n=70) | | ІІ (n=72) | |
| | абс. | % | абс. | % |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Шийного відділу хребта ^ | 1 | 1,4 | 0 | - |
| Скронево-нижньощелепні ^ | 0 | - | 2 | 2,8 |
| Плечові | 2 | 2,8 | 0 | - |
| Грудино-ключичні | 1 | 1,4 | 0 | - |
| Ліктьові | 2 | 2,8 | 1 | 1,4 |
| Кистьові | 39 | 55,7±5,9* | 12 | 16,7±4,4* |
| П'ястно-фалангові | 28 | 40,0±5,9* | 8 | 11,1±3,7* |
| Проксимальні міжфалангові кистей | 18 | 25,7±5,2*** | 9 | 12,5±3,9*** |
| Кульшові | 7 | 10,0 | 10 | 13,9 |
| Колінні | 43 | 61,4±5,8* | 10 | 13,9±4,1* |
| Гомілково-стопні | 20 | 28,6±5,4** | 6 | 8,3±3,3** |

Примітки:

1. ^ артир підтверджено даними магнітно-резонансної томографії відповідної ділянки;

2. * достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,001$;

3. ** достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,01$;

4. ***– достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$;

5. у кожній графі, що містить позначку «*» один та більше раз значення подані у відносній кількості (%±m).

Аналіз даних табл. 2.5.2.5 виявив, що достовірно більший відсоток дітей I групи мали артрити променево-зап'ясткових та дрібних суглобів кистей, як і великих суглобів нижнів кінцівок, а саме колінних й гомілково-стопних. Останнє ще раз підтверджує той факт, що застотосування імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮРА дозволяти досягти кращого контролю над перебігом хронічного ревматологічного процесу, одним з основних проявів якого є прогресуюче враження суглобів, здатне призвести до деструкції, що з часом може потребувати протезування пошкоджених

суглобів. Так до 50 % пацієнтів з ЮІА у віці після 40 років мають ендопротези суглобів [22].

Жодна з обстежених дітей не мала артритів дрібних суглобів стопи чи дактилітів, так як дані враження характерні для псоріатичного та ентезитасоційованого артритів, наявність яких в нашому дослідження виспупала критерієм виключення.

Необхідно зазначити, що в хворих дітей вражалися суглоби, які не входять до переліку можливих для вибору за шкалою JADAS-27, як наприклад плечові, скронево-нижньощелепні, грудино-ключичні (табл. 2.5.2.5). Хоча ці пацієнти, навіть не враховуючи виключених з реєстру суглобів, мали високу активність хвороби та отримували максимально можливу терапію для забезпечення повного контролю над перебігом хвороби, то ще раз доводить важливість використання шкали JADAS-27 в практичній діяльності лікаря ревматолога.

Двоє пацієнтів із залученням в запальний процес скронево-нижньощелепних суглобів демонстрували відстань менше 4 см між жувальними поверхнями медіальних різців при повному розкритті рота, що підтверджує дані літератури про інформативність даної проби [109]. Тому цей легкий тест необхідно рекомендувати як скринінговий при огляді кожного пацієнта.

Результати даних УЗД ОРА хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, залежно від УЗ-ознак патології суглобів та поділу на досліджувані групи, знайшли відображення в табл. 2.5.2.6.

*Таблиця 2.5.2.6*

**Дані ультразвукового обстеження суглобів пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом на момент включення в дослідження**

| УЗ-ознаки патології суглоба | | I група (n=70) | | II група (n=72) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | абс. | % | абс. | % |
| Випіт у порожнині суглоба | | 61 | 87,1±4,0* | 30 | 41,7±5,8* |
| Гіпертрофія синовіальної оболонки | без активності за ЕКДК | 20 | 28,6 | 22 | 30,5 |
| | з активністю за ЕКДК | 36 | 51,4±6,0* | 6 | 8,3±3,3* |
| Кісткові ерозії, стоншення суглобового хряща | | 13 | 18,6 | 8 | 11,1 |

Примітки:

1. * достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,001$;
2. у графі, що містить позначку «*» значення подані у відносній кількості (% ± m).

При аналізі даних табл. 2.5.2.6 чітко видно, що для хворих на ЮРА з перебігом хвороби характерною є наявність не лише випоту в порожнині суглоба, а й гіпертрофії синовіальної оболонки, тобто мають місце ексудативно-проліферативні зміни, що характерні для хронічно-прогресуючих запальних процесів. У дітей I групи достовірно більшою є частота наявністі синовіїтів. Так у 87,1 % учасників цієї групи присутній випіт, а у 51,4 % – гіпертрофія синовіальної оболонки з посиленням доплерівських сигналів при застосуванні ЕКДК, на противагу 41,7 % та 8,3 % відповідно у пацієнтів II групи (табл. 2.5.2.6).

Беручи до уваги дані табл. 2.5.2.4, лише 18 дітей (12,7±2,8 %) з обох груп виявляли скаргу на набряклість суглобів. Водночас, при проведенні УЗД ОРА наявність синовіту була виявлена у 91 хворого (64,1±4,0 %), що достовірно свідчить про високу інформативність та чутливість даного методу дослідження в практиці дитячого ревматолога ($p < 0,001$).

УЗ-ознаки ВОА були наявні у 15 % (21 дитина, 13 з I групи та 8 з II групи) пацієнтів з обох груп, що нижче даних попередніх 5-6 років з наведенням частоти вторинного остеоартрозу на рівні 30 % [13]. Переважно були вражені колінний та кульшовий суглоби (33 % та 57 % відповідно), у двох випадках – кистьовий та гомілково-стопний (по 5 %). Середній термін тривалості хвороби у цих дітей становив 9,0±0,9 років.

Лише у 6 пацієнтів I групи (8,5 %) спостерігалося підвищення ШОЕ, середній рівень якої склав 36,3±7,8 мм/год, та рівня С-реактивного білку від одного + до трьох +. Разом з цим, у 4 з цих 6 дітей I групи спостерігалося зниження концентрації гемоглобіну менше 110 г/л, середній рівень якого склав 99±2,6 г/л, що було розцінено як анемія хронічного захворювання (АХЗ), внаслідок високого рівня запальної активності протягом не менше 3 міс. Індуктором АХЗ є білок гепсидин, який під дією прозапальних цитокінів створює відносний дефіцит заліза (достатньо депонованого мікроелементу, проте неможлива його мобілізація для гемопоезу) [63].

З цих шести пацієнтів 4 мали системну форму, а 2 дітей – поліартикулярну РФ+ форми ЮРА. Це може свідчити, що саме ці форми є найбільш агресивними та потребують зміни лікувальної тактики для швидкого реагування аби попередити несприятливі наслідки хвороби у майбутньому.

Лейкоцитозу не було виявлено у жодного пацієнта. Рівень лейкоцитів у дітей I групи склав $6,3±0,2*10^9$/л, II групи – $6,1±0,2*10^9$/л ($p > 0,05$). Хоча звернено увагу на те, що у двох пацієнтів I групи, які приймали метотрексат у дозі 15 мг / $м^2$ поверхні тіла 1 раз на тиждень, було виявлено лейкопенію (показник лейкоцитів становив нижче $4*10^9$/л).

Як супутні захворювання в 1 дитини виявлено феномен Вольфа-Паркінсона-Вайта за даними ЕКГ, у 5 – хронічний тонзиліт в стадії ремісії, у 1 дитини – виразкову хворобу шлунку в стадії ремісії, у 2 – ерозивний гастодудуоденіт в стадії ремісії, у 4 – дисметаболічну нефропапію, у 2 – атопічний дерматит. У однієї дитини з ІІ групи періодично відмічався герпетичний дерматит губ та крил носа (отримує МТ та адалімумаб), в іншої було діагностовано амілоїдоз нирок (дитина з системною формою хвороби, на момент дослідження має стабільний стан, отримує тоцилізумаб). Але наявність цих коморбідних станів не впливала на стан та результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів та загальний план ведення їх хробоби.

**Резюме до Розділу 2**

Таким чином, аналіз загальної клінічної характеристики, включених у дослідження хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, виявив, що найбільш часто хвороба дебютує в дошкільному віці, в осіб жіночої статі, а системна та поліартикулярна РФ-позитивна форми є найбіль агресивними та потребують швидкого реагування аби попередити несприятливі наслідки хвороби у майбутньому. В структурі ураження суглобів у пацієнтів з ЮРА гоніт займає провідне місце, як на початку хвороби, так і з її плином. Позитивний результат АНА свідчить про підвищену можливість розвитку ревматоїдного увеїту, що необхідно враховувати при визначенні термінів скринінгових оглядів у офтальмолога. Також при відсутності яскравої клінічної та лабораторної картини наявні зміни при проведенні УЗД ОРА, що підтверджує інформативність та чутливість даного методу при веденні пацієнтів з ЮРА. Застосування імунобіологічних препаратів у комплексному лікування хворих на ЮРА дозволяє досягти кращого контролю над перебігом хронічного запального процесу (пацієнти ІІ групи на момент включення в дослідження мали достовірно кращий перебіг хвороби за CHAQ, JADAS-27 та даними УЗД суглобів).

# РОЗДІЛ 3
# ОЦІНКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ, КІСТКОВОГО ВІКУ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПРИ ТЕРАПІЇ СИНТЕТИЧНИМИ ХМПРП ТА З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Порушення фізичного розвитку часто супроводжує перебіг ювенільного ревматоїдного артриту та є причиною зниження якості життя та соціальної адаптації пацієнтів. В проведеному дослідженні уточнена частота порушень фізичного розвитку та їх характер у дітей з ЮРА на сучасному етапі розвитку вітчизняної дитячої ревматології. Уточнення значущості факторів, які впливають на темпи росту та кінцевий зріст хворих на ЮРА дозволить знайти та удосконалити шляхи впливу на них, та, відповідно, реалізувати генетичний потенціал росту оптимальний розвиток кожної окремої дитини з ЮРА.

## 3.1. Характеристика порушень фізичного розвитку та кісткового віку хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Проведена оцінка фізичного розвитку 142 учасників дослідження. У пацієнтів з олігоартикулярною формою ЮРА не виявлено відхилень зросту за відповідними шкалами (табл. 3.1.1). Порушення росту (< -1 SD) виявлено у 12 дітей (8,5 %) в обох групах: при системний формі хвороби у 6 дітей (50 %), при поліартикулярній – 6 (50 %). Детальні дані щодо наявності відхилень у зрості на момент обстеження у хворих на ЮРА, залежно від варіанту перебігу хвороби та лікувальної тактики, наведені у табл. 3.1.1.

*Таблиця 3.1.1*

**Характер відхилень у зрості обстежених дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, залежно від форми хвороби та лікувальної тактики**

| Група обстежених дітей | | Кількість дітей з відхиленнями у зрості, абсолютна кількість, абс. | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Всі діти зі зростом нижче -1 SD | від -1 до -2 SD | від -2 до -3 SD | менше -3 SD |
| I група, (n=70) | Олігоартикулярний (n=29) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Поліартикулярний (n=34) | 5 | 4 | 1 | 0 |
| | Системний (n=7) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| II група, (n=72) | Олігоартикулярний (n=26) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Поліартикулярний (n=29) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | Системний (n=17) | 5 | 3 | 1 | 1 |

Аналіз структури порушень росту залежно від отриманого лікування та варіанту хвороби дозволив встановити, що у хворих на ЮРА дітей I групи переважав феномен низькорослості (4 дітей; 5,7 %), помірна затримка росту (від -2 до -3 SD) спостерігалася при поліартикулярній формі хвороби у 1 дитини (1,4 %), при системній також у 1 пацієнта (1,4 %) (табл. 3.1.1).

У дітей II групи затримка росту спостерігалася переважно при системній формі ЮРА (5 дітей; 6,9 %). Найчастіше це було явище низькорослості (від -1 до -2 SD), яке виявлено у 3 дітей (4,2 %). Помірний ступінь затримки росту

виявлено у 2 дітей (2,8 %) II групи, тяжкий ступінь – у 1 (1,4 %) дитини з сисмесною формою хвороби, що обумовлено дією ІЛ-6 та обґрунтовує раннє призначення препаратів.

Як вище було наведено, більшість пацієнтів з порушенням росту II групи мають системну форму хвороби і отримували на момент дослідження саме тоцилізумаб, який інгібує рецептори ІЛ-6, перешкоджаючи каскаду автозапальних реакцій. Проте всі ці діти мали ранній дебют хвороби (до 5-річного віку), коли в нашій країні генно-інженерні препарати не застосовувалися, персистуючу запальну активність, навіть при застосуванні стероїдних протизапальних засобів, тобто тривалу неефективність стандартної базисної терапії. На початок прийому імуно-біологічної терапії у хворих дітей вже спостерігалася затримка росту. Тобто ключовим є момент призначення ІБП та наявний на той час існуючий ступінь затримки зростання (чим більше виражені порушення росту, тим менша можливість їх відновлення). Ці дані узгоджуються з висновками інших дослідників, а саме: пригнічення поточного запалення при ЮІА призводить до покращення маси тіла та ІМТ у пацієнтів, хоча цього може бути недостатньо при затримці росту -2 та більше SD [39].

Подібні дані щодо учасників із порушенням росту з поліартикулярною формою ЮРА (переважно діти I групи, п’ять з шести) – тривала активність хвороби, незважаючи на базисну терапію та прийом протизапальних препаратів. Більшість цих пацієнтів мали РФ-позитивну форму (83,3 %, 5 дітей), що ще раз підкреслює агресивність РФ+ поліатрикулярного варіанту ЮРА.

Раціональним поясненням неможливості повністю відновити фізичний розвиток, при наявності значно вираженої його затримки, є передчасне закриття зон росту. Можливо, під впливом активного запального процесу відбувається прискоренне заміщення хрящової тканини кістковою в ростових ділянках, що негативно впливає на кінцевий зріст. Так, у 4 дітей з помірним та 1 дитини з тяжким ступенем затримки зросту мали випередження кісткового віку

порівняно з паспортним приблизно на 4 роки, що асоційоване з прискореним закриттям зон росту [8]. У 7 дітей (4 з I групи та 3 з II групи) з низькорослістю кістковий вік лише на 1–2 роки випереджав паспортний, а у 35 дітей (18 з I групи та 17 з II групи) без відхилень у зростанні при рентгенографії кистей кістковий відповідав паспортному, у 3 було виявлено затримку окостеніння на 1–2 роки, що не впливала на показники фізичного розвитку.

Таким чином, виявлення випередження кісткового віку відносно паспортного при хронічному ревматологічному процесі – вагома ознака, яка потребує термінових заходів стосовно менеджементу хвороби у кожного окремого пацієнта. Затримка кісткового віку в цій же ситуації може асоціюватися зі збереженням потенціалу зростання.

Оцінка локусів з відхиленнями розвитку в ділянках, залучених у патологічний процес, виявила у 3 дітей мікрогнатію (2,0 %) (1 динина з I групи, 2 з II групи), у 2 – асиметрію довжини нижніх кінцівок (1,4 %), обоє пацієнтів з I групи, у 3 – брахіфалангію (2,0 %) (2 динина з I групи, 1 з II групи). Виявлені у дослідженні дані значно нижчі, ніж у оглядовій роботі попередніх років (2010 р.), де кількість виявлених змін, обумовлених локальним запаленням сягала до 15 %, 30 % та 20 % відповідно [154]. Дані розбіжності можуть бути обумовлені використанням стратегії лікувальної «treat to target», де головним девізом є використання «вікна можливостей» та раннє призначення агресивної терапієї.

Важливою є оцінка швидкості росту дитини за рік (см/рік), так як можливоє є відсутність затримки зросту, проте виявлення затримки темпів росту свідчитиме про неадекватний контроль над перебігом хвороби, так як фізичний розвиток є дуже чутливим показником здоров’я. В табл. 3.1.2 наведена характеристика оцінки швидкості росту за попередній рік у хворих ЮРА обох досліджуваних груп з поділом за формою хвороби.

*Таблиця 3.1.2*

**Характеристика темпів зростання хворих на ювенільний ревматоїдний артрит обох досліджуваних груп з поділом за формою хвороби**

| Групи обстежених | | Відносна швидкість росту за рік^, медіана [5-ий; 95-ий процентилі], % |
|---|---|---|
| I група (n=70) | Олігоартикулярна (n=29) | 10 [-41; 32] |
| | Поліартикулярна (n=34) | -10 [-91; 133] |
| | Системна (n=7) | -42 [-103; 138] |
| II група (n=72) | Олігоартикулярна (n=26) | 12 [-10; 62] * |
| | Поліартикулярна (n=29) | 20 [-23; 240] ** |
| | Системна (n=17) | -11 [-98; 65] |

Примітки:

1. ^ – показник швидкості росту за попередній рік відносно щодо належної величини згідно віку та статі, виражений у %;
2. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,01$;
3. ** – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,001$.

Згідно аналізу даних табл. 3.1.2, було виявлено, що відносна швидкість росту за попередній рік достовірно вища у пацієнтів з олігоатрикулярною ($U = 225,5$, $p = 0,009$) та з поліартикулярною ($U = 222,5$, $p = 0,0001$) формами хвороби при використанні в схемі лікування імунобіологічних препаратів. У дітей II групи, які в схемі лікування отримували блокатори цитокінів, відносна швидкість росту була на 2 % вищою при олігоартриті та на 30 % – при

поліартриті порівняно з показниками дітей І групи, в терапії яких використовується виключно метотрексат [18].

Між показниками дітей обох груп з системним перебігом ЮРА достовірної різниці не виявлено, хоча саме ця форма хвороби, особливо у дітей І групи, викликає найістотніше зменшення темпів росту за рік ( -42 %). Останнє ще раз підкреслює, що системний ювенільний ревматоїдний артрит потребує раннього призначення імунобіологічних препаратів, а саме тоцилізумабу, який діє патогенетично, блокуючи дію прозапального цитокіну ІЛ-6. Необхідно додати, що жодна дитина (5) з дебютом системного варіанту ЮРА, яким своєчасно був призначений тоцилізумаб, не має відставання у фізичному розвитку на момент дослідження [18].

Так при оцінці наслідків ювенільного ідіопатичного артриту на життя повнолітніх людей було доведено зниження показників кінцевого зросту та маси тіла у 246 дорослих хворих з ЮІА у порівннянні із загальною популяцією [156]. Це підтвержує отримані дані про вплив ЮРА, який представляє собою хронічний аутоімунний запальний процес, на ріст, знижуючи його темпи росту та спричиняючи затримку фізичного розвитку.

При проведенні роботи було відмічено тенденцію щодо досягнення достовірно вищих відносних показників кінцевого зросту (U = 1, p = 0,005) у дітей, які приймали ІБП в комплексному лікуванні ЮРА. Для цього хворим з обох груп, які по досягненню 18-річчя переходили під спостереження дорослих ревматологів, було розраховано відносний показник кінцевого зросту щодо величини належного згідно статі, виражений у % [18].

У 5 дітей І групи відносний показник кінцевого зросту становив -3,6 [-5,8; 1,0] %), у 7 хворих ІІ групи – 3,0 [-1,0; 4,5] % (показники наведені у вигляді медіани [5-ого; 95-ого процентилів]). Так, у пацієнтів ІІ групи відносний показник кінцевого зросту хворих на 6,6 % більший, порівняно з даними учасників І групи, де застосовувався лише метотрексат як базисний препарат [18].

17 дітям, 10 з яких мали порушення росту (< -1 SD) було визначено інсуліноподібний фактор росту-1 в сироватці крові. В усіх пацієтів показники ІФР-1 відповідали референтним нормам для визначеного віку. Літературні дані суперечливі: в одних дослідженнях йдеться про зниження концентрацій ІФР-1 та гормону росту в крові хворих на ЮІА, в інших не виявлялися відхилення вмісту ІФР-1 [41, 57]. Можливим поясненням даних суперечностей є те, що ІФР-1 представляє собою інтегрований показник, який корелює з вмістом ГР в крові, опосередковано відображаючи його секрецію [73], а всі обстежені діти з порушенням росту, обстежені нами, перебували не в активнії фазі хвороби, а мали наслідки її агресивного перебігу. Цікавим були б дослідження вмісту ІФР-1 хворих на ЮРА в активній фазі перебігу хвороби, особливо при системній формі. Таким чином слід відмітити, що хворі на ЮРА, які мають затримку росту, проте контрольований перебіг хвороби, демонструють нормальні рівні ІФР-1 в сироватці крові.

Оцінка статури обстежених пацієнтів з ЮРА за значенням ІМТ представлена в табл. 3.1.3.

*Таблиця 3.1.3*

**Розподілення обстежених дітей за показником індексу маси тіла**

| Інтерпритація значення ІМТ за перцентилями | Група дітей | | | | Разом (n=142) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | І група (n=70) | | ІІ група (n=72) | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| < 5-го перцентилю, дефіцит ваги | 11 | 15,7 | 8 | 11,1 | 19 | 13,4 |
| від 5-го до 85-го перцентилів, нормальна маса тіла | 53 | 75,7 | 55 | 76,4 | 108 | 76,1 |
| > 85-го та < 95 перцентилів, надмірна маса тіла | 3 | 4,3 | 5 | 6,9 | 8 | 5,6 |
| ≥ 95-ї перцентилю, ожиріння | 3 | 4,3 | 4 | 5,6 | 7 | 4,9 |

За результатами оцінки встановлено, що більшість хворих на ЮРА (76,1 %) мають нормальну масу тіла відносно свого зросту. Дефіцит маси тіла виявлено лише у 13,4 % дітей обох груп. Слід зауважити, що це не завжди діти, які мають затримку зросту, що підкреслює важливість оцінки статури саме за ІМТ, а не за значенням маси тіла окремо. У 5,6 % пацієнтів наявний надлишок маси тіла, а у 4,9 % спостерігається ожиріння. Переважна більшість пацієнтів (12 з 15) з надлишком маси тіла чи ожирінням не мали в анамнезі тривалого прийому глюкокортикоїдів та не вживали їх на момент дослідження, а демонстрували дисбаланс споживання і витрат енергії на тлі спадкової схильності чи без неї. Останнє підкреслює важливість збалансованого здорового харчування та формування здорових сімейних харчових звичок, починаючи з раннього дитинства.

Отже, на сучасному етапі розвитку вітчизняної кардіоревматології в процесі проведеного дослідження виявлене наявне зниження частоти затримки росту у хворих на ЮРА (з 40,7 – 68,3 % пацієнтів до 8,5 %), найбільш вразливими до порушень фізичного розвитку є діти з системною та РФ+-поліартикулярною формами хвороби. Своєчасне призначення генно-інженерних препаратів (блокаторів ІЛ-6 та ФНП-α) асоціюється з покращеннями показників зростання, що співпадає з даними інших сучасних досліджень [34, 153]. Дані, отримані для когорти хворих на ЮРА до широкого використання метотрексату чи біологічних препаратів та за відсутності стратегії T2T («treat to target», лікування до досягнення мети), не мають актуальності для сьогоденної популяції пацієнтів.

## 3.2. Особливості даних динамометрії хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Динамометрію проведено 109 дітям (46 з I групи, 63 з II групи), так як оцінка показника можлива з 8-річного віку.

В цілому при олігоартикулярній формі хвороби у 3 пацієнтів (7,9 %) з 38 показник динамометрії нижче -1 SD (по одному пацієнту як з I, так і II груп мали олігоактикулярний поширений варіант), при поліартикулярній – у 24 (49,0 %) з 49, при системній – у 12 (54,5 %) з 22. Так достовірно більша кількість дітей як з поліартикулярною, так і з системною формами хвороби ($p < 0,001$) мають порушення м'язової сили порівняно з пацієнтами, у яких олігоартрит. У останніх пацієнтів в анамнезі чи при поступленні наявне враженням переважно великих суглобів нижніх кінцівок. Усі діти з поліартикулярною формою захворювання в анамнезі мали артрити променево-зап'ясткових суглобів та / чи дрібних суглобів кистей.

Аналіз даних, наведених в табл. 3.2.1, виявив достовірно значиму різницю у кількості пацієнтів з поліартритом, які мають знижену м'язову силу за даними ручної динамометрії залежно від належності до I чи II досліджуваної групи. Цей факт можливо пояснити кращим контролем над перебігом хвороби при використанні імунобіологічних препарвтів у схемі лікування, що дозволяє дітям повноцінно займатися фізичним вихованням – важливим елементом у комплексі реабілітаційних заходів.

*Таблиця 3.2.1*

**Дані динамометрії хворих на ювенільний ревматоїдний артрит обох досліджуваних груп з поділом за формою хвороби**

| Група дітей | | Кількість дітей з показником динамометрії нижче -1 SD | |
|---|---|---|---|
| | | абс. | % |
| I | Олігоартикулярна (n=17) | 1 | 5,9±5,7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| група (n=46) | Поліартикулярна (n=24) | 16 | 66,7±9,4 * |
| | Системна (n=5) | 2 | 40,0±21,9 |
| II група (n=63) | Олігоартикулярна (n=21) | 2 | 9,5±6,4 |
| | Поліартикулярна (n=25) | 8 | 32,0±9,5 * |
| | Системна (n=17) | 10 | 58,8±11,9 |

Примітка:
* – достовірність різниці між показниками I та II групи з поліартикулярною формою хвороби, $p < 0,01$.

Таким чином, наявність зниження м'язової сили у хворих на ЮРА, особливо з поліартикулярною (49,0 %) та системною (54,5 %) формами хвороби, порівняно з однолітками, привертає увагу до важливості забезпечення адекватних фізичних навантажень для кожної дитини, що можливо лише при повному контролі над перебігом хвороби, так як найчастіше біль та обмеження рухливості в суглобах є перешкодою до повноцінних занять.

### 3.3. Аналіз факторів, які впливають на фізичний розвиток у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Фактори, які спричиняють порушення фізичного розвитку у дітей з ЮРА, активно вивчаються протягом багатьох десятиліть. Так ще у 1897 році G.F. Still описав затримку росту дітей, у яких ревматичний процес починався у ранньому дитинстві, тобто, ключове значення надавалося віку, з якого дебютувала хвороба [140]. Під час досліджень останніх років вивчали вплив на фізичний розвиток як тривалості хвороби, її активності та форми, так і медикаментів, зокрема, преднізолону та метотрексату [51, 72, 78, 95, 117]. Отримані результати часто неоднозначні та потребують уточнення.

Для оцінки впливу окремих факторів на показники росту на момент дослідження та швидкість росту за попередній рік було використано множинний регресійний аналіз. Детально отримані дані відображено у таблицях 3.3.1 та 3.3.2.

*Таблиця 3.3.1*

**Вплив факторів, пов'язаних з хворобою та її менеджментом, на показник зросту у обстежених дітей (результати множинного регресійного аналізу)**

| Фактор впливу | β | SE β | p |
|---|---|---|---|
| Вік дебюту хвороби | 0,18 | 0,01 | 0,08 |
| Тривалість хвороби | -0,05 | 0,11 | 0,67 |
| Сумарна доза глюкокортикоїдів | -0,28 | 0,14 | 0,048 |
| Тривалість прийому ГК | -0,06 | 0,08 | 0,59 |
| JADAS-27 | -0,02 | 0,09 | 0,81 |
| $СПА_{12}$ | -0,45 | 0,15 | **0,003** |
| Число вражених суглобів в дебюті | -0,21 | 0,12 | 0,07 |

Примітки:

1. β – коефіцієнт регресії;
2. SE – стандартна помилка β-коефіцієнту;
3. p– значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі).

Як видно з аналізу даних табл. 3.3.1, сумарний показник активності хвороби за останні 12 місяців до обстеження достовірно має зворотній кореляційний зв'язок з показником зросту, що виражений в SD (β = -0,45, p = 0,003) згідно множинного регресійного аналізу, тобто чим більша сумарно активність хвороби – тим більше виражена затримка росту. Залежності між зростом на момент дослідження та тривалістю хвороби, віком її дебюту, сумарною дозою глюкокортикоїдів й тривалістю їх прийому, показником запальної активності хвороби на момент звернення JADAS-27, числом

вражених суглобів в дебюті не виявлено. Однак, слід наголосити, що сумарна доза глюкокортикоїдів за період хвороби наближається до статистично достовірного значення щодо впливу на показник зросту (β = -0,28, p = 0,048). За даними інших досліджень було показано достовірний зв'язок між тривалістю орального прийому глюкокортикоїдів та кінцевим зростом дорослих хворих на ЮІА (у жінок p < 0,01, чоловіків p < 0,001) [117]. Варто зазначити, що стероїдна терапія застосовується переважно при високому ступені активності хвороби й саме хронічний запальний аутоімунний процес є визначальним фактором для порушення росту.

*Таблиця 3.3.2*

**Вплив факторів, пов'язаних з хворобою та її менеджментом, на показник відносної швидкості росту за рік (результати множинного регресійного аналізу)**

| Фактор впливу | β | SE β | p |
|---|---|---|---|
| Вік дебюту хвороби | 0,01 | 0,01 | 0,93 |
| Тривалість хвороби | 0,04 | 0,14 | 0,75 |
| Сумарна доза глюкокортикоїдів | -0,23 | 0,15 | 0,07 |
| Тривалість прийому ГК | -0,07 | 0,09 | 0,51 |
| JADAS-27 | -0,27 | 0,10 | 0,05 |
| $СПА_{12}$ | -0,62 | 0,15 | **0,000009** |
| Число вражених суглобів в дебюті | -0,23 | 0,13 | 0,08 |

Примітки:

1. β – коефіцієнт регресії;
2. SE – стандартна помилка β-коефіцієнту;
3. p– значущість відмінностей (при значенні менше 0,05 – відмінності значущі).

Як видно з аналізу даних табл. 3.3.2, сумарний показник активності хвороби за останні 12 місяців до обстеження достовірно має зворотній кореляційний зв'язок з показником відносної швидкості росту за рік (β = -0,62, p = 0,000009), тобто, чим більша сумарно активність хвороби, тим нижчі темпи

зростання. Залежності між швидкістю росту за попередній рік та тривалістю хвороби, віком її дебюту, сумарною дозою глюкокортикоїдів й тривалістю їх прийому, показником запальної активності хвороби на момент звернення JADAS-27, числом вражених суглобів в дебюті не виявлено. Проте, межове до достовірного значення має показник активності хвороби за шкалою JADAS-27 на момент огляду ($\beta$ = -0,27, p = 0,048), що логічно, адже швидкість росту більш лабільний показник у порівнянні зі загальним зростом.

На підставі проведеного множинного регресійного аналізу виявлено, що головним фактором, який впливає на фізичний розвиток та його швидкість у хворих з ЮРА є персистуюча запальна активність. Отримані в ході дослідження дані співпадають з результатами дослідження Chedeville G. та співав., які порівнювали темпи росту протягом року у хворих на ЮІА при терапії метотрексатом без використання глюкокортикоїдів [51]. Було встановлено, що у групі дітей, які відповіли на МТ, темпи росту були нормальними, а за умов неефективності терапії – зниженими. Це дало підставу для висновку, що основною причиною затримки темпів росту є запальний хронічний автоімунний процес, а не терапія яку застосовують.

Також у вітчизняній роботі 2006 року, проведеній професором Бойко Я. Є. та співав., було показано, що активність ревматичного захворювання є основною причиною зниження темпів росту хворих на ЮІА [5].

Дослідженням Albers H. M. та співав. встановлено, що саме час активного перебігу ЮІА протягом перших 2-х років хвороби визначає прогноз в майбутньому [35]. Останнє наголошує на необхідності постійного контролю над перебігом хвороби, що потребує активних дій з боку лікаря та усвідомленості подій, що відбуваються, від пацієнтів та їх батьків.

Таким чином, хронічний запальний аутоімунний процес – основний фактор, який може призводити не лише до зниження темпів росту, а й до затримки фізичного розвитку у хворих на ЮРА. Часто необхідною є агресивна лікувальна тактика аби забезпечити ефективний контроль над перебігом

хвороби, а надмірна консервативна обережність може бутичинником розвитку несприятливих наслідків, зокрема втрати генетичного потенціалу росту з формуванням різного ступеня затримки росту, які не обумовлені ендокриними зсувами. Порушення метаболізму кісткової тканини, які додатково ускладнюють перебіг ювенільного ревматоїдного артриту, значно погіршують соціальну адаптацію та якість життя педіатричних пацієнтів.

**Резюме до Розділу 3**

На сучасному етапі розвитку вітчизняної ревматології відмічається зниження частоти та тяжкості затримки фізичного розвитку у хворих на ЮРА, що обумовлено можливістю застосування у лікувальних схемах імунобіологічних препаратів. В ході дослідження лише у 8,5 % пацієнтів виявлено показник лінійного росту менше -1 SD, на відміну від даних про порушення зросту 40,7 – 68,3 % хворих на ЮРА у попередні роки. Однак, при резистентних формах хвороби, неадекватному менеджменті ЮРА, особливо у дітей з ситемною та РФ+-поліартикулярною формами, порушення росту залишається тяжким ускладненням ювенільного ідіопатичного артриту, що негативно впливає на соматичне та психосоціальне здоров’я і обґрунтовує актуальність проведеного дослідження.

Випередження кісткового віку відносно паспортного при хронічному ревматологічному процесі є вагомою діагностичною ознакою, яка потребує прицільної уваги щодо перебігу хвороби та її менеджменту. Оцінка темпів росту є легкою у використанні методикою та відображає ефективність контролю над перебігом хвороби.

Важливим є забезпечення адекватних фізичних навантажень для кожного хворого на ЮРА, так як це вагома складова гармонійного розвитку дитячого організму.

Хронічний запальний аутоімунний процес є основним фактором, який призводить до порушення фізичного розвитку різного ступеня, від

низькорослості до тяжкого відставання лінійного росту у хворих на ЮРА дітей. Це обґрунтовує агресивність та активність диференційованих та індивідуальних лікувальних дій.

**Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:**

1. [8] Голубовська ЮЄ. Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник матеріалів науково-практичної конференція з міжнародною участю «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України). Київ;2018:21-2.
2. [18] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Здоров'я дитини. 2020.3(15);8-14.
3. [19] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м’язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:282-96.

# РОЗДІЛ 4

# ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Діти з ревматологічними хворобами мають ризик недостатності вітаміну D [84, 110]. Враховуючи це, одним із завдань нашої роботи було визначення статусу BD у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з метою розробки рекомендацій щодо профілактики його недостатності та, при необхідності, проведення корекції шляхом призначення додаткових доз холекальциферолу.

## 4.1. Оцінка забезпеченості вітаміном D хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Для виконання поставленого завдання в ході дослідження було оцінено значення 25-гідроксивітаміну D (25(OH)BD) сироватки крові у 134 хворих на ЮРА. Доцільність визначення концентрації кальцидіолу (25(OH)BD) обумовлено тим, що він є найкращим індикатором концентрації вітаміну D в організмі та відображає його утворення у шкірі та надходження ззовні [85, 121].

Проведений аналіз виявив, що лише 32 % (43 дитини) хворих на ЮРА мають рівень сироваткового 25(OH)BD ≥ 30 нг/мл, що відповідає оптимальмальним значенням та не потребує додаткової корекції дози препаратів (рис. 4.1.1). Усі ці діти протягом останнього року приймали холекальциферол (вітамін D3) у дозі 1000 МО щодня. Лише двоє з 43 пацієнтів продемонстрували значення 25(OH)BD більше 50 нг/мл, що відповідає високому рівню BD (54,6 нг/мл та 56,8 нг/мл). За даними анамнезу з’ясовано, що ці пацієнти та їх батьки не дотримувалися рекомендацій лікарів щодо перебування на відкритих поверхнях під час активної дії сонячних променів, до того ж не використовували сонцезахисний крем.

У 91 дитини (68 %) було виявлено порушення забезпеченості вітаміном D, що переважно проявлялося його недостатністю – 69 пацієнтів (52 %) (рис.

4.1.1). У 22 дітей (16 %) був наявний дефіцитний стан, тобто, сироватковий рівень 25(OH)BD нижче 20 нг/мл. Діти з HBD приймали вітамін Д3 у складі комплексних препаратів з кальцієм кожні 3-4 місяці курсом по 4 тижні, а пацієнти з ДBD мали епізодичне вживання (1-2 рази на рік, термін тривалості невизначений) комплексних вітамінно-мінеральних препаратів з невеликою дозою вітаміну D у своєму складі.

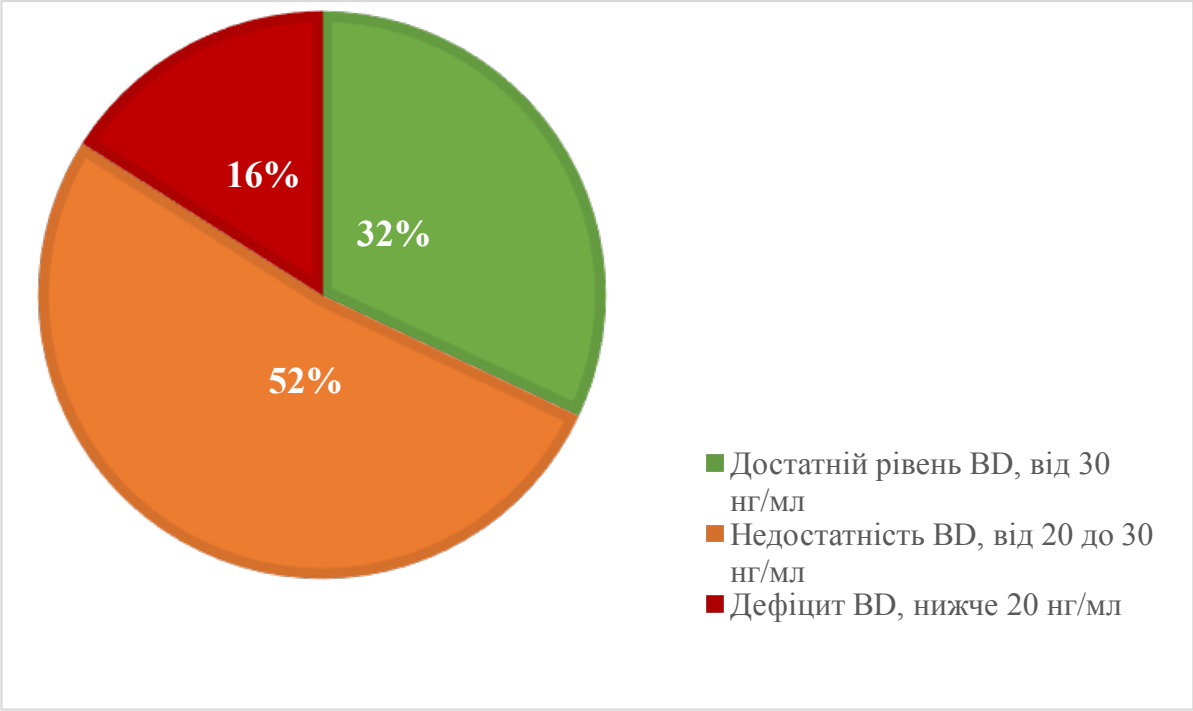


Рисунок 4.1.1. Розподіл загальної когорти обстежених дітей з ювенільним ревматоїдним артритом залежно від забезпеченісті вітаміном D, %.

У таблиці 4.1.1 наведені дані, які характеризують забезпеченість вітаміном D хворих на ЮРА залежно від терапії, що проводиться. У значеннях між показниками концентрації сироваткового 25(OH)BD в обох досліджуваних група достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$). Більшість пацієнтів обох груп демонструють порушення забезпеченості BD у вигляді його недостатності: 59,4 % дітей I групи та 44,3 % II групи.

*Таблиця 4.1.1*

**Характеристика забезпеченості вітаміном D обстежених дітей**

| Група дітей | Розподіл дітей за рівнем вітаміну D | | | | | | | | Середнє значення 25(OH)BD сироваткового, нг/мл |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 25(OH)BD < 30 нг/мл | | Достатній BD | | HBD | | ДBD | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| I група (n=64) | 49 | 76,6 | 15 | 23,4 | 38 | 59,4 | 11 | 17,2 | 26,5±1,0 |
| II група (n=70) | 42 | 60 | 28 | 40 | 31 | 44,3 | 11 | 15,7 | 27,3±0,8 |

Враховуючи значну кількість хворих на ЮРА (68 %), що мають порушення забезпеченості BD, виникає необхідність затвердження на державному рівні прийому профілактичної дози холекальциферолу усім пацієнтам з хронічними артритами та постійного інформування як пацієнтів / їх батьків, так і медичної спільноти для створення адекватного BD-статусу кожної дитини.

Поточні настанови Інституту Медицини (Institute of Medicine) надають рекомендації вживати BD на добу по 400 МО у віці від 0 до 12 міс та по 600 МО у віці від 1 до 18 років [88, 147]. В Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи наведені наступні дози: 400 МО / добу (10,0 мкг / добу) для малюків віком до 6 місяців, від 6 до 12 місяців – 400-600 МО / добу (10,0-15,0 мкг / добу) залежно від кількості BD, яку дитина отримує з харчуванням, з 1 до 18 років – 600-1000 МО / добу (15,0–25,0 мкг / добу) залежно від маси тіла у період з вересня по квітень [121]. Слід зауважити, що рекомендовані дози призначені для здорових дітей. Ендокринологічне товариство (Endocrine Society) у 2011 році опублікувало клінічні рекомендації щодо профілактичних доз BD для пацієнтів з ризиком розвитку дефіцитних станів: 400-1000 МО на день дітям від 0 до до 12 місяців, 600-1000 МО – від 1 до 8 років, 1500-2000 МО – між 9-18 років [85].

В Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи виокремлені в групу ризику лише діти та підлітки з ожирінням, яким радять 1200–2000 МО / добу залежно від ступеня ожиріння у період з вересня по квітень. Діти з ревматологічними хворобами чи окремо хронічними артритами не виділені в існуючих рекомендаціях.

Нами використовується профілактична добова доза вітаміну D для хворих на ЮРА у вигляді холекальциферолу 1000 МО протягом року з можливим зменшенням у дні прийому комплексних препаратів кальцію, які містять BD чи збільшення дози у пацієнтів з ожирінням. Також при збиранні анамнезу важливо розпитувати про раціон пацієнта. Наявне часте (більше 3 разів в тиждень) вживання продуктів, які містять велику кількість вітаміну D (наприклад, печінка тріски, вугор, лосось свіжий дикий, оселедець та інше) обумовлюють необхідність визначення концентрації 25(OH)ВД в сироватці крові для індивідуального підбору профілактичної дози BD. Хоча в повсякденному житті таких дітей майже немає.

Разом з тим, для здорових дітей рекомендованим є сезонний прийом вітаміну D, адже у Центральній Європі кут сонячних променів й погодні умови є сприятливими для синтезу BD у період з кінця квітня до вересня. Показано, що для досягнення оптимального статусу вітаміну D необхідною є інсоляція 18 % поверхні тіла (передпліччя й частково ноги) без сонцезахисного крему з отриманням половини мінімальної еритемної дози (ПЕД) 2-3 рази щотижнево. ПЕД представляє легке почервоніння шкіри через 24 год після інсоляції, на практиці це інсоляція близько 15 хвилин на день в період з 10-ї до 15-ї години для світлошкірих людей [121]. Слід наголосити, що сонцезахисні креми, які наразі широко використовують протягом літа, можуть зменшувати синтез BD у шкірі на 90-95 % [85].

Так як інсоляція протипоказана особам з ревматологічними хворобами, хворим на ЮРА рекомендованим є цілорічний прийом профілактичної дози вітаміну D при умові дотримання правил інсоляції та правил з використання

сонцезахисних кремів. Порушення вищенаведених рекомендацій призвело до підвищення рівеня 25(OH)BD сироватки крові більше 50 нг/мл у 2 учасників дослідження.

Таким чином, хворим на ювенільний ревматоїдний артрит доцільно призначати цілорічний прийом профілактичної дози вітаміну D у вигляді холекальциферолу (1000 МО на добу). Необхідним є корекція чи повна відміна профілактичної дози у період прийому комплексних препаратів кальцію залежно від наявної в них кількості BD та на сезон, коли можливий синтез BD у шкірі (з травня по вересень), при недотриманні пацієнтами / їх батьками поради щодо уникнення інсоляції. Дітям з хронічними артритами, що мають ожирінням доцільним є збільшення профілактичної дози BD.

Для визначення BD-статусу рекомендовано контролювати сироватковий рівень 25(OH)BD 1 раз в рік у хворих на ЮРА.

## 4.2. Корекція рівня сироваткового кальцидіолу (25(OH)BD) при порушенні його забезпеченості у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

При виявленні порушення забезпеченості вітаміном D, як дефіциту, так і недостатності (рівень 25(OH)BD нижче 30 нг/мл), необхідною є медикаментозна корекції шляхом призначення додаткових доз холекальциферолу. Проте відсутні затверджені на державному рівні способи відновлення адекватного BD-статусу у хворих на ЮРА.

Максимально допустимою дозою вітаміну D, згідно Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи, вважається найвища середньодобова доза BD для перорального прийому, що, ймовірно, не призведе до негативних наслідків, тобто не матиме побічних ефектів: для дітей 1-10 років – 2000 МО на добу, 11-18 років – 4000 МО на добу. Хоча рекомендована терапевтична доза ВД (для

осіб, що мають дефіцитний стан, рівень сироваткового 25(OH)ВД нижче 20 нг/мл) становить 3000-5000 МО на добу для дітей від 1 до 18 років терміном від 1 до 3 місяців [121].

З клінічної точки зору особливо цінним є розробка такої схеми, що і було покладено в основу Патенту України на корисну модель № 138891 від 10.12.2019, що має назву «Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті» [16] (додат. 6).

Поставлена задача вирішується згідно з формулою корисні моделі, що покладена в основу даного Патенту України, а саме – призначення додатково до профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО) ще 500 МО вітаміну D3 на кожні 5 нг/мл недостатності 25(OH)BD терміном на 6 тижнів, при рівні 25(OH)BD нижче 25 нг/мл [16].

Дану формулу було апробовано шляхом проведення наступного дослідження. 30 хворим на ЮРА, що мали рівень 25(OH)BB нижче 25 нг/мл (у середньому показник по групі склав 17,6±0,5) було здійснено корекцію згідно запропонованої схеми – додатково до профілактичної дози 1000 МО холекальциферолу призначалося 500 МО на кожні 5 нг/мл недостатності 25(OH)BD на шеститижневий термін. Після цього залишався прийом лише профілактичної дози без здійснення перерви та проводився контроль рівня BD в сироватці крові. У всіх дітей рівень 25(OH)BD досяг значення вище 30 нг/мл (у середньому показник по групі склав 38,9±0,9). Переважно повторне визначення концентрацій кальцидіолу проводилося на 2-3 тижні після закінчення лікувального курсу. У жодного пацієнта в процесі лікування побічних явищ на прийом ВД не зафіксовано [17].

Клінічний випадок з практики для прикладу:

Хворий хлопчик А., 10 років, з діагнозом: ЮРА, серонегативний варіант, суглобова форма, поліартрит, ступінь активності 1 (JADAS-27 рівний 4). При

визначенні рівня 25(OH)BD в сироватці крові отримано значення 13,53 нг/мл, тобто дефіцит. Проведено корекцію виявлених порушень згідно з розробленим Патентом України на корисну модель № 138891, а саме – було призначено 2500 МО холекальциферолу на 6 тижнів (1000 МО з них профілактична доза та 1500 МО коригуюча недостатність BD) з наступним прийомом профілактичної дози BD. При контрольному обстеженні через 12 днів після закінчення шеститижневого курсу отримано показниик кальцидіолу рівний 33,85 нг/мл, що відповідає оптимальному BD-статусу [16].

Отже, застосування даної корисної моделі дає можливість корегувати порушення в забезпеченісті вітаміном D у хворих на ЮРА з метою створення оптимального BD-статусу.

**Резюме до Розділу 4**

68 % хворих на ЮРА мають порушення забезпеченості вітаміном D, що переважно проявляється його недостатністю. Враховуючи це доцільним є призначення усім пацієнтам профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО на добу), з необхідною її корекцією у період прийому комплексних вітамінних препаратів та на період інсоляції, при недотриманні пацієнтами / їх батьками рекомендацій лікаря. Рекомендовано контролювати рівень 25(OH)BD сироватки крові 1 раз в рік хворим на ЮРА для визначення статусу вімаміну D. При виявленні порушень необхідним є відновлення цільового значення 25(OH)BD за формулою розробленої корисної моделі, що покладена в основу Патенту України № 138891 від 10.12.2019.

**Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:**

1. [16] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, Глядєлова НП, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 138891. 2019 грудень 10.

2. [17] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40.

3. [20] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? Здоровье ребенка. 2019;7(14):6-11.

4. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y.Vitamin D level and bone mineral density in patient with juvenile rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6030.

# РОЗДІЛ 5
# СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ПРИ ТЕРАПІЇ СИНТЕТИЧНИМИ ХМПРП ТА З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит є індикатором, який оцінює ефективність менеджменту хвороби, що пов'язано у порушенням метаболізму в кістковій тканині на фоні прогресування ревматологічного процесу [89]. Враховуючи це, одним із завдань нашої роботи став аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканинина та концентрації сироваткового остеокальцину у хворих на ЮРА при терапії синтеничними ХМПРП та з використанням імунобіологічних препаратів.

## 5.1. Мінеральна щільність кісткової тканини та концентрації остеокальцину у обстежених дітей

Мінеральну щільність кісткової тканини та концентрації остеокальцину було оцінено у 134 хворих на ЮРА, а саме: у 64 дітей І досліджуваної групи та у 70 пацієнтів ІІ групи, які отримували лікування тоцилізумабом (24), адалімумабом (44) та етанерцептом (2). На момент дослідження 32 дитини ІІ групи отримували виключно імунобіологічні препарати, 32 хворих знаходилися в стадії неактивної хвороби (з них 28 учасників в стадії МР), на відміну від 8 пацієнтів І групи у стадії МР.

В ході дослідження у 38 % пацієнтів обох груп (51 дитина) за даними рентгенівської денситометрії була виявлена низька МЩКТ для даного хронологічного віку. Переломів великих трубчастих кісток на момент огляду чи в анамнезі ні в кого з обстежених дітей не було.

Було виявлено достовірно значиму різницю у значеннях мінеральної щільності кісткової тканини, залежно від терапевничної схеми, що

застосовується ($\chi^2$ = 20,28; p < 0,001) з використанням Хі-квадрату Пірсона (табл. 5.1.1). Встановлено, що діти, які отримують імунобіологічні препарати при лікуванні ЮРА демонструють достовірно вищі показники МЩКТ. Це співпадає з даними, отриманими нами на меншій кількості пацієнтів [17].

*Таблиця 5.1.1*

**Показники денситометрії хворих на ювенільний ревматоїдний артрит обох досліджуваних груп**

| Група дітей | Кількість дітей з показниками денситометрії ≤ -2 SD за Z-Score у проксимальному відділі стегнової кістки та/чи поперековому відділі хребта | | Середнє значення за Z-Score по групам | |
|---|---|---|---|---|
| | абс. ч. | % | стегнова кістка | поперек. відділ |
| I (n=64) | 37 | 61,7 | -1,8±0,1 | -1,8±0,1 |
| II (n=70) | 14* | 20,0 | -0,9±0,1 | -0,8±0,1 |

Примітка:

* – достовірність різниці між показниками I та II групи, p < 0,001.

При аналізі концентрацій остеокальцину сироватки крові було виявлено достовірно значимі відмінності у показниках I та II групи. Так, у хворих на ЮРА II групи, які в комплексному лікуванні отримують імунобіологічні препарати, значення рівня сироваткового ОК достовірно вищі (t = 4,22, p < 0,001) показників I групи, пацієнти якої приймають виключно метотрексат, що свідчать про вищий рівень остеосинтезу в дітей, у терапевтичну схему яких входять ІБП [20]. Виявлений феномен можливо пов’язаний з кращим контролем над перебігом хвороби у даної категорії пацієнтів. Детально дані відображені на рисун. 5.1.1 у вигляді стовпчикової діаграми.

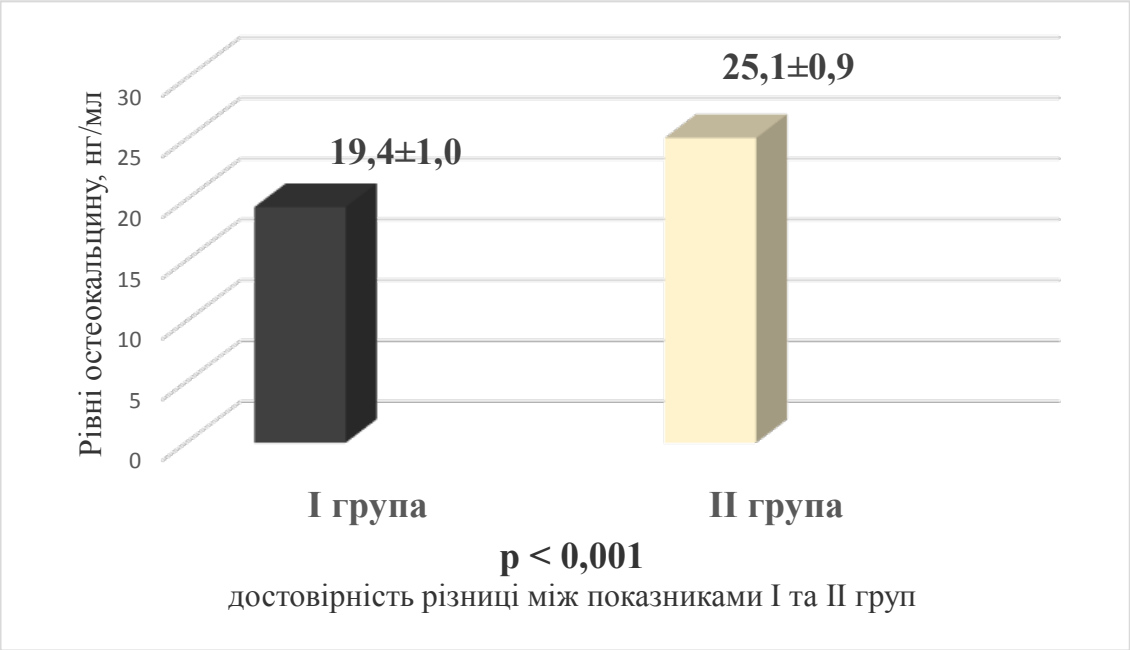


Рисунок 5.1.1. Концентрація сироваткового остеокальцину хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, залежно від проведеного лікування, нг/мл

При оцінці значень іонізованого кальцію (Са++) в сироватці крові не виявлено відхилень від норми у жодної дитини та достовірно значимої різниці між показниками у дітей I (1,21±0,01 ммоль/л) та II (1,20±0,01 ммоль/л) досліджуваних груп. Отримані дані співпадають з даними, що оцінка рівня іонізованого кальцію є непридатною для ранньої та ефективної діагностики остеопенічних порушень, так як його концентрація тривалий час підтримується сталою завдяки залученню гормональних механізмів регуляції метаболізму кісткової тканини [105].

Таким чином, хворі на ЮРА, які в комплексному лікуванні отримують імунобіологічні препарати, мають достовірно кращі показники МЩКТ та вищі значення концентрації остеокальцину, ніж пацієнти, в терапевтичній схемі яких використовується виключно метотрексат. Це може забезпечити вищий пік кісткової маси у дітей, які лікуються біологічними агентами та, як наслідок, зменшити частоту розвиткум остеопорозу в подальшому дорослому житті. Оскільки доведено, що чим вищого ПКМ досягнуто, тим меншим є ризик переломів з віком [100].

## 5.2. Можливості остеокальцину як маркеру прогнозування наявності остеопенії при ювенільному ревматоїдному артриті

В процесі аналізу результатів дослідження було відмічено, що показники сироваткового остеокальцину у більшой половини дітей обох груп (79 учасників, 59 %) перевищують референтні значення лабораторій (2 – 22 нг/мл). На рисун. 5.2.1 детально відображено розподіл хворих на ЮРА залежно від значень ОК.

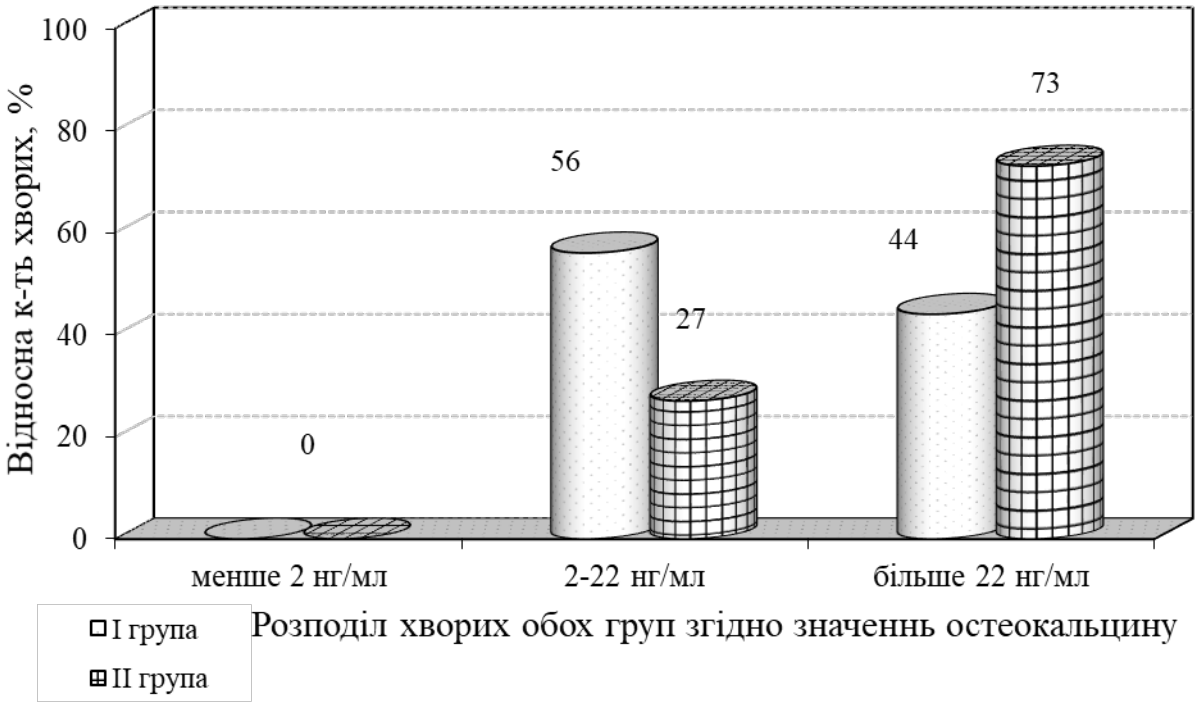


Рисунок 5.2.1. Розподіл обстежених хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, залежно від значень сироваткового остеокальцину, %

Як видно з рисун. 5.2.1, у 73 % (51 дитина) учасників II групи та у 44 % (28 дітей) I групи значення остеокальцину перевищують 22 нг/мл. У 41 % дітей обох груп рівень ОК був у межах референтних значень 2-22 нг/мл: в 56 % хворих на ЮРА I групи (36 дітей) та у 27 % (19 дітей) II групи. Дітей з рівнем ОК нижче 2 нг/мл виявлено не було.

Для встановлення специфічністі та чутливісті показника остеокальцину було визначено медіану [5-ий; 95-ий процентилі] для його концентрації у

хворих на ЮРА, значення денситометрії яких знаходилися в межах норми. Таких дітей було 61,9 % (83 з 134). Так медіана концентрації сироваткового ОК хворих на ЮРА, в яких МЩКТ відповідала хронологічному віку, становила 26,9 [19,4; 36,9] нг/мл.

Серед 93 дітей, у яких концентрація ОК була в межах 5-го та 95-го процентилів (19,4-36,9 нг/мл), 13 мали показники DXA за Z-Score ≤ -2 SD, а 80 – вище 2 SD.

Чутливість остеокальцину = 80 / (80 + 13) × 100 % = 86 %.

Водночас, серед 41 дитини, рівні ОК у яких знаходилися поза межами діапазону 5-го та 95-го процентилів (нижче 19,4 чи вище 36,9 нг/мл), у 36 пацієнтів була виявлена МЩКТ за результатами DXA ≤ -2 SD відповідно Z-Score, а у 5 МЩКТ відповідала хронологічному віку, варто додати, що у 3 з цих 5 дітей показники ОК перевищували 95 процентиль.

Специфічність остеокальцину = 36 / (36 + 5) × 100 % = 87,8 %, відповідно.

Таким чином, при виявленні показників сироваткового остеокальцину в межах 19,4-36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит виявляється МЩКТ, що відповідає хронологічному віку за результатами рентгенівської денситометрії [20].

Отримані дані покладено в основу Патенту України на корисну модель №141899 від 27.04.2020 р. «Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті» [15] (додат. 3). Запропонована формула створює додаткові можливості для моніторингу стану кісткової тканини у хворих на ЮРА, адже при роз'єднані резорбції та синтезу кісткової тканини оцінка рівню ОК дає змогу виявляти вторинний остеопенічний синдром.

Наведений факт підтверджується клінічним прикладом:

Хворий хлопчик Г., 9 років, з діагнозом: ЮРА, серонегативний варіант, суглобова форма, поліартрит, ревматоїдний увеїт обох очей, ступінь активності 2 (JADAS-27 = 7). При оцінці даних DXA виявлено вторинний остеопенічний

синдром з показником у голівці стегнової кістки рівним -2,1 за Z-Score; в поперековій ділянці – -1,2. Рівень остеокальцину при цьому становив 5,4 нг/мл. Було проведено корекцію базисної терапії (підвищено дозу адалімумабу, додано метотрексат, коротким курсом пероральні глюкокортикоїди), що дозволило досягнути медикементозну ремісію основного захворювання (JADAS-27 рівний 1). Проведена через рік денситометрія виявила показник у голівці стегнової кістки рівний -1,8 за Z-Score; в поперековій ділянці – -1,0; концентрація остеокальцину становила 28,7 нг/мл [15].

Отже, використання даної корисної моделі дає можливість припустити наявні остеопенічні зміни у хворих на ЮРА та своєчасно провести корекцію лікувального комплексу.

## 5.3. Взаємозв’язок лабораторниих, інструментальних показників для визначення стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Для вивчення взаємозв’язку між окремими показниками було проведено ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Отримані дані відображені в табл. 5.3.1.

*Таблиця 5.3.1*

**Взаємозв’язок клініко-лабораторних та інструментальних показників у обстежених дітей за значення коефіцієнта кореляції (r-Spearman's)**

| Показники | 25(OH)BD, нмоль/л | ОК, нг/мл | Ca++, ммоль/л | МЩКТ, Z-Score | JADAS-27, бали | $СПА_6$, бали | ІФН, бали |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25(OH)BD, нмоль/л | _____ | 0,09 | 0,07 | 0,13 | -0,13 | -0,11 | -0,09 |
| ОК, нг/мл | 0,09 | ____ | -0,02 | **0,69** | **-0,56** | **-0,69** | -0,23 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ca++, ммоль/л | 0,07 | -0,02 | ____ | -0,06 | 0,01 | 0,11 | 0,11 |
| МЩКТ, Z-Score | 0,13 | **0,69** | -0,06 | ___ | **-0,49** | **-0,81** | **-0,33** |
| JADAS-27, бали | -0,13 | **-0,56** | 0,01 | **-0,49** | ___ | ___ | **0,4** |
| $СПА_6$, бали | -0,11 | **-0,69** | 0,11 | **-0,81** | ___ | ___ | **0,35** |
| ІФН, бали | -0,09 | -0,23 | 0,11 | **-0,33** | **0,4** | **0,35** | ___ |

Примітка:
значимі показники r-Spearman's виділені жирним штифтом ($p < 0,05$).

За результатами проведенного рангового кореляційного аналізу за Спірменом значення шкали JADAS-27 та $СПА_6$ мають значимий негативний кореляційний зв’язок з МЩКТ, але при використанні JADAS-27 він помірної сили (r-Spearman's = -0,49), при $СПА_6$ – сильної (r-Spearman's = -0,81). Тобто, чим більша активність хвороби, тим нижча мінералізація кісткової тканини, що співпадає з попередніми даними [17]. Разом з тим, зважаючи на те, що $СПА_6$ має більшу силу взаємовз’язку з МЩКТ у порівнянні з шкалою JADAS-27 рекомендовано ретельне збирання анамнезу хвороби у кожного пацієнта з обов’язковою оцінкою ступеню активності хвороби, так як одномоментне загострення хвороби може і не мати негативних наслідків на метаболізм кісткової тканини. Водночас, хронічний запальний процес, який не піддається усуненню є вагомим несприятливим фактором щодо наслідків перебігу ревматологічного процесу, зокрема, для формування вторинного остеопорозу, що вимагає корекції лікувальної тактики.

Виявлений помірний негативний взаємозв’язок між значеннями JADAS-27, $СПА_6$ та концентрацією остеокальцину (r-Spearman's = -0,56 та -0,69 відповідно). Тобто чим більший показник запальної активності, тим нижчий

рівень ОК, який відображає порушення остеосинтезу та процесів ремоделізаціїї кісткової тканини. Варто наголосити, на більш тісному ступені кореляції концентрації остеокальцину із $СПА_6$ (r-Spearman's = -0,69), ніж з балами за JADAS-27 (r-Spearman's = -0,56).

Виявлено позитивний сильний взаємозв'язок між значеннями остеокальцину та МЩКТ (r-Spearman's = 0,69). Це може бути пов'язано з тим, що чим вищий остеосинтез у хворих на ЮРА, тим краще відбувається процес мінералізації кісткової тканини.

Встановлено позитивний помірної сили зв'язок (r-Spearman's = 0,4) між балами за шкалою JADAS-27 та опитувальником CHAQ, що підкреслює їх цінність для використання у щоденній роботі дитячого ревматолога з хворими на ЮРА.

Вважаємо за необхідне підкреслити, що між рівнем 25(OH)BD та МЩКТ не виявлено значимої кореляції (r-Spearman's = 0,13). Це співпадає з даними, отриманими у відкритому, проспективному, рандомізованому контрольованому дослідженні Tang T. та співав., в якому доведено, що додатковий прийом холекальциферолу (2000 МО на добу протягом 24 тижнів) не покращує МЩКТ [149].

Отже, хронічний запальний аутоімунний процес – основний фактор, який порушує мінеральну щільність кісткової тканини. Оцінка запальної активності хвороби із використанням шкали JADAS-27, є необхідною частиною для ведення кожного пацієнта з ЮРА, як і збирання анамнезу для можливості орієнтування як саме перебігає ювенільний ревматоїдний артрит у даного окремого пацієнта для розробки диференційованого індивідуального лікувального комплексу.

**Резюме до Розділу 5**

Використання в лікувальній схемі хворих на ЮРА генно-інженерних препаратів асоційоване з їх позитивним впливом на станом кісткової системи –

показники МЩКТ та рівні остеокальцину достовірно вищі ($p < 0,001$) у даної категорії пацієнтів у порівнянні з даними дітей, які отримують терапію виключно метотрексатом. Оцінка концентрації сироваткового остеокальцину, як біомаркеру з високою чутливістю та специфічністю, дає можливість запідозрити остеопенічні зміни у дітей з ревматоїдним артритом. Разои з тим, визначення рівня іонізованого кальцію є непридатним для ранньої та ефективної діагностики остеопенії. Персистуюча запальна активність є основним фактором, що призводить до порушення мінеральною щільністі кісткової тканини з можливим розвитком остеопорозу у подальшому житті. Шкала JADAS-27 та опитувальник CHAQ – легкі та необхідні інструменти для оцінки успішності менеджменту хвороби у кожного окремого пацієнта з ЮРА.

**Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:**

1. [15] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті. Патент України на корисну модель № 141899. 2020 квітень 27.
2. [17] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40.
3. [20] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? Здоровье ребенка. 2019;7(14):6-11.
4. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Vitamin D level and bone mineral density in patient with juvenile rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6030.

# РОЗДІЛ 6
# ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКОВОГО КАЛЬПРОТЕКТИНУ (MRP8/14 (S100A8/9)) У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ТЕРАПІЇ ТА СТАДІЇ ХВОРОБИ

Одним із поставлених завдань дисертаційної роботи було порівняння концентрацій сироваткового кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9)) у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит залежно від виду терапії та стадії хвороби, оскільки цей лейкоцитарний білок є важливим маркером як локального, так і системного запалення. А саме, оцінка рівнів СКП проводилася з метою застосування його, як маркету ефективності терапії, оскільки він здатен відображати субклінічну активність ЮІА, тобто наявність персистенції запальної активності на фоні клінічної ремісії.

Визначення рівня сироваткового кальпротектину було проведено у 74 хворим на ЮРА, які склали І та ІІ основні групи. До групи контролю увійшло 26 здорових дітей (16 (61,5 %) дівчат та 10 (38,5 %) хлопців), середнім віком 10,7 ± 0,4 р., які не мали гострих та хронічних захворювань. До І основної групи було включено 33 хворих на ЮРА, які приймали виключно метотрексат, 11 з них перебували у стані медикаментозної ремісії, до ІІ основної групи – 41 хворий, в схемі лікування яких застосовувалися імунобіологічні препарати, у 14 з них спостерігалася фаза МР. На момент дослідження 21 дитина ІІ основної групи (51,2 %) приймала виключно ІБП (7 через побічні реакції на метотрексат), з них 8 дітей отримували адалімумаб, 13 – тоцилізумаб. Решта 20 хворих на ЮРА ІІ групи (48,8 %) разом з МТ приймали такі ІБП: етанерцепт (2), адалімумаб (16) та тоцилізумаб (2). У всіх дітей, навіть з активним перебігом хвороби, виявлено нормальні рівні СРБ та ШОЕ. Аналіз даних клінічної характеристики дітей основних груп виявив відсутність вірогідності розбіжностей за середнім віком та дебютом ЮРА, середнім значенням тривалості хвоби пацієнтів (табл. 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Клінічна характеристика хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, яким визначено рівень сироваткового кальпротектину**

| Перелік клінічних характеристик | | Група дітей | |
|---|---|---|---|
| | | I (n=33) | II (n=41) |
| Кількість хворих, абс.ч. (%) | | 33 (44,5) | 41 (55,5) |
| Хлопці / дівчата, абсолютна кількість | | 10 / 23 | 15 / 26 |
| Середнє значення віку, роки | | 10,4 ± 0,8 | 11,6 ± 0,6 |
| Середнє значення віку дебюту, роки | | 5,9 ± 0,8 | 6,4 ± 0,7 |
| Середнє значення тривалості хвороби, роки | | 4,5 ± 0,6 | 5,3 ± 0,6 |
| Розподіл пацієнтів згідно форм хвороби | Системна, абс.ч. | 5 | 12 |
| | Олігоартрикулярна, абс.ч. | 10 | 8 |
| | Поліартикулярна, абс.ч. | 18 | 21 |
| Хворі, в яких використано стероїди<br>- в анамнезі, абс.ч. (%)<br>- на момент дослідження, абс.ч. (%) | | 15 (45,5)<br>7 (21,2) | 33 (80,5)<br>8 (19,5) |
| Середнє значення показника активності за шкалою JADAS-27 у дітей з<br>- активною фазою хвороби<br>- неактивною фазою хвороби | | 4,8 ± 0,7<br>0,7 ± 0,2 | 3,1 ± 0,3<br>0,8 ± 0,1 |
| Розподіл хворих за ступенем активності хвороби згідно JADAS-27, абс.ч. (%)<br>- неактивна хвороба<br>- мінімальна активність хвороби<br>- помірна активність хвороби<br>- висока активність хвороби | | 11 (33,3)<br>14 (42,4)<br>5 (15,2)<br>3 (9,1) | 14 (34,1)<br>20 (48,8)<br>5 (12,2)<br>2 (4,9) |
| Середній термін прийому ліків, роки | | 3,5 ± 0,4 | 3,7 ± 0,4 |

| | | |
|---|---|---|
| • метотрексату<br>• імунобіологічних агентів | - | 2,3 ± 0,3 |
| Середній рівень лейкоцитів, $10^9$/л | 6,1 ± 0,2 | 6,3 ± 0,2 |
| Середній рівень ШОЕ, мм/год | 6,2 ± 0,4 | 6,4 ± 0,4 |
| Середнє значення ІФН за CHAQ | 0,43 ± 0,09 | 0,37 ± 0,09 |

Показники сироваткового кальпротектину хворих на ЮРА основних груп та дітей групи контролю відображені у вигляді сповпчикової діаграми (рис. 6.1) та більш детально подані в табл. 6.2, де вказано не лише медіану отриманих значень СКП, а й [5-ий; 95-ий процентилі].

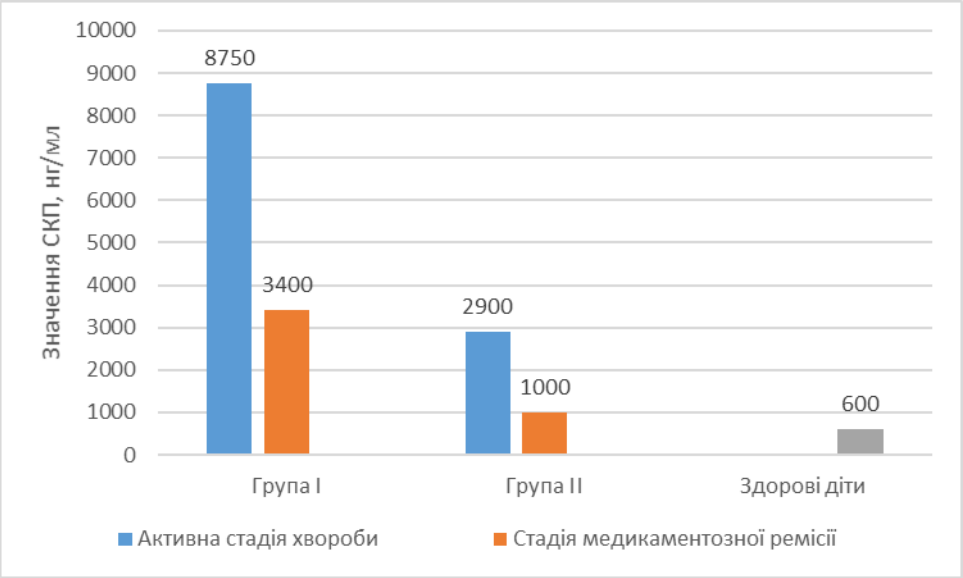


Рисунок 6.1. Медіани значень концентрації сироваткового кальпротектину хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та здорових дітей групи контролю, нг/мл

*Таблиця 6.2*

**Рівні сироваткового кальпротектину хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та здорових дітей групи контролю**

| Стадії хвороби | Група, кількість обстежених, абс.ч. та рівні сироваткового кальпротектину, нг/мл | | |
|---|---|---|---|
| | I група (n = 33) | II група (n = 41) | Здорові діти (n = 26) |
| Активна | n = 22<br>8750 [3700; 17100] | n = 27<br>2900 [1200; 24900] | |
| Медикаментозної ремісії | n = 11<br>3400 [1200; 6000] | n = 14<br>1000 [100; 2800] | 600 [400; 1200] |

Аналіз наведених даних виявив, що концентрації сироваткового кальпротектину достовірно вищі у групі пацієнтів без застосування у лікувальній схемі імунобіологічних препаратів, як при активному перебігу хвороби (p = 0,000006, U = 71,5), так і в стадії медикаментозної ремісії (p = 0,00034, U = 11). Серед пацієнтів I групи усі отримані рівні СКП перевищували 95-й процентиль контрольної групи (1200 нг/мл), за винятком результату одного хворого у стадії МР (його показник СКП становив рівно 1200 нг/мл). У 9 (22 %) пацієнтів II групи, які отримували виключно ІБП, концентрації СКП були в межах 5-95-го процентилів (400 та 1200 нг/мл відповідно) контрольної групи, 8 із них (88,9 %) знаходилися в стадії МР. При використанні у терапії хворих на ЮРА ІБП рівень СКП на 5850 нг/мл нижчий при активній стадії, на 2400 нг/мл – при МР, порівняно з використанням лише метотрексату. Також рівень СКП у 5,5 разів вищий у хворих дітей (3300 нг/мл), у порівнянні зі здоровими (600 нг/мл) (p = 0,015) [103]. Отримані дані свідчать про ефективність біологічних агентів в лікуванні дітей з ревматоїдним артритом.

Подібних досліджень в доступних нам літературних джерелах не знайдено. Отримані результати демонструють, що рівень запалення достовірно нижчий при застосуванні ІБП, навіть при активному перебігу хвороби. При використанні виключно метотрексату в терапії ревматологічного процесу,

ступінь субклінічного запалення вищий, навіть при в стадії медикаментозної ремісії. Виявлені особливості змін СКП можуть бути асоційовані з тим, що генно-інженерні препарати мають пряму дію на необхідну патогенетичну ланку запальної реакції при ЮРА, на відміну від МТ. Разом з тим було показано, що у дорослих хворих на ревматоїдний артрит сироватковий кальпротектин є предиктором ефективної відповіді на біологічне лікування, а саме: наявність високих базових рівніх СКП збільшує шанси на позитивну відповідь при використанні ІБП в лікуванні цих пацієнтів [52].

У двох дітей ІІ групи, які знаходилися в активній стадії хвороби, було отримано найвищі показники СКП (24900 та 25900 нг/мл). Це обумовило доцільність зміни ІБП, що в наступному було підтверджено покращення загального стану клінічно.

Варто відмітити, що достовірної різниці у концентраціях сироваткового кальпротектину залежно від варіанту перебігу хвороби як при активній, так і неактивній стадіях хвороби не виявлено. Тобто, можна припустити, що на характер змін СКП впливає наявність у пацієнта активності запального процесу. Також не було відмічено значущих відмінностей у показниках СКП дітей ІІ групи залежно від наявності чи відсутності метотрексата в схемі їх лікування.

Згідно інструкції до використаного набору медіаною значення СКП є 1140 нг/мл, а 95-ий процентиль дорівнює 2900 нг/мл. Дані значення є значно вищими, у порівнянні з отриманими нами у здорових дітей групи контролю, та й з даними літератури. Останнє вказує на необхідність та доцільність подальших досліджень рівнів даного маркера у хворих на ЮРА аби стандартизувати його показники для використання в практичній діяльності дитячих ревматологів.

У 16 пацієнтів з неактивним перебігом хвороби (9 дітям з І групи та 7 – з ІІ) визначено С-реактивний білок високочутливий. У всіх випадках отриманий результат не перевищував референтних значень (3 мг/л), а медіана його

контентрації склала 1,8 [0,6; 2,9] мг/л. Рівні медіани СКП цих пацієнтів були 2100 [100; 6000] мг/л відповідно.

При проведенні рангової кореляції за Спірменом було виявлено значущий прямий кореляціний зв’язок помірної сили між рівнями сироваткового кальпротектину та СРБ високочутливого (r-Spearman's = 0,56, p = 0,024) та між значеннями СКП і показником активності хвороби за шкалою JADAS-27 (r-Spearman's = 0,58, p = 0,0001). Отримані результати ще раз підкреслюють цінність клінічного застосування шкали JADAS-27, а СРБ високочутливий залишається актуальним маркером для оцінки запальної активності, особливо при нормальних рівнях ШОЕ та СРБ кількісного. Разом з тим продемонстровано обмежену роль кальпротектину крові для прогнозування загострення ЮІА після відміни базисної терапії [7].

13 пацієнтам з системною формою ЮРА було визначено рівні ІЛ-6 (5 з них були учасниками І групи, 8 – ІІ групи) та 15 хворим з поліартикулярною формою – ФНП-α в сироватці крові (10 з яких були учасниками І групи, 5 – ІІ групи). Медіана контентрації ІЛ-6 сироваткового становила 23 [5; 125] пг/мл, відповідно рівні медіани СКП цих пацієнтів – 3200 [1100; 25900] мг/л. Лише у 2 пацієнтів з ІІ групи, які перебували у стадії медикаментозної ремісії, концентрації ІЛ-6 були в межах референтних значень (нижче 7,1 пг/мл). Щодо рівнів ФНП-α сироваткового, то медіана його контентрації становила 8 [3; 34] пг/мл, а рівні медіани СКП – 5500 [900; 24900] мг/л відповідно. У 8 дітей (4 з І групи та 4 з ІІ групи) рівні ФНП-α були в межах референтних значень (нижче 8,1 пг/мл), хоча усі ці хворі мали активний перебіг ЮРА (1 чи 2 стадії активності).

При проведенні рангової кореляції за Спірменом було виявлено значущий прямий сильний кореляціний зв’язок помірної сили між рівнями кальпротектину та ІЛ-6 (r-Spearman's = 0,88, p = 0,00006), а між значеннями СКП й ФНП-α достовірного кореляційного взаємозв’язку не виявлено (r-Spearman's = 0,41, p = 0,13). Отримані результати наголошують на

інформативності визначення концентрації ІЛ-6 з метою оцінки запальної активності для отримання даних, що забезпечують успішність в прийнятті рішень щодо лікувальних заходів при менеджменті ЮРА.

Показники концентрації сироваткового кальпротектину більш чутливі до наявності патологічного імунологічного запального процесу, що дає можливість його застосування в клінічній практиці для діагностики активності ревматологічного навіть при відсутності клінічних ознак хвороби, тобто виявлення запалення навіть на субклінічному рівні, на відміну від традиційних маркетів (ШОЕ, СРБ). Враховуючи отримані результати був розроблений Патент України на корисну модель №139190 від 26.12.2019 р. «Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті» [14] (додат. 3).

Можливості кальпротектину сироватки крові, як маркера контролю запальної активності при ревматоїдних артритах у дітей, продемонстровані в наступних клінічних прикладах:

Приклад 1. Хворий С., 15 років, з діагнозом: ЮРА, серонегативний варіант, суглобова форма, поліартрит, ступінь активності 2 (JADAS-27 = 8). СРБ та ШОЕ в межах норми, однак, пацієнт скаржиться на болі в колінних та правому гомілково-стопному суглобах. При огляді візуально зміни відсутні, а при виконанні УЗД ОРА виявлено мінімальний ексудативно-проліферативний синовіт без посилення кровообігу в правому гомілково-стопному суглобі (дослідження проведено на 6 день прийому нестероїдного протизапального препарату). При визначенні СКП отримано високий результат – 25900 нг/мл. Проведено заміну імунобіологічного препарату (адалімумаб на тоцилізумаб) з досягненням клінічного покращення у вигляді відсутності суглобового больового синдрому.

Приклад 2. Хрора М., 17 років, з діагнозом: ЮРА, серонегативний варіант, системна форма, поліартрит, стадія медикаментозної ремісії (JADAS-27 = 0). СРБ, СРБ високочутливий та ШОЕ в межах норми, скарги відсутні.

Визначивши рівень СКП, який становив 200 нг/мл, було прийнято рішення відмінити імунобіологічний препарат, який дівчинка приймала протягом останніх 3 років без метотрексату. Загострення хвороби не відбулося [14].

**Резюме до Розділу 6**

Сироватковий кальпротектин (MRP8/MRP14) є інформативним діагностичним маркером активності перебігу хвороби у дітей з ЮРА та ефективності застосованого лікувального комплексу. Визначення його концентрації може дозволити проводити корекцію протиревматичної терапії та зменшення медикаментозного навантаження, завдяки своєчасному виявленню запального процесу, навіть на субклінічному рівні. Рівні СКП краще відображають вираженість запалення у порівнянні із загальнодоступними показники (ШОЕ та СРБ) як при активній, так і при неактивній стадіях хвороби. Слід наголосити на ефективність імунобіологічних препаратів у комплексному лікування хворих на ЮРА, що підтверджено достовірно вищими його значеннями у групі пацієнтів без застосування у терапевтичній схемі імунобіологічних препаратів, як при активному перебігу хвороби ($p = 0,000006$, $U = 71,5$), так і в стадії медикаментозної ремісії ($p = 0,00034$, $U = 11$). Виявлення значущого прямого кореляціного зв’язку помірної сили між рівнями СКП та показником JADAS-27 ($r\text{-Spearman's} = 0,58$, $p = 0,0001$) дозволяє вважати шкалу JADAS-27 необхідним та інформативним інструментом для визначення ступеню активності хвороби.

**Матеріали даного розділу викладені в публікаціях:**

1. [14] Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 139190. 2019 грудень 26.

2. [103] Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y-E. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2021Mar.20 [cited 2021Mar.24];10(1):e100140. Available from: https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100140.

3. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP14) level in patients with juvenile idiopathic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4748.

# РОЗДІЛ 7
# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ювенільний ревматоїдний артрит – це хронічне деструктивно-запальне захворювання суглобів з дебютом до 16-річного віку, що відноситься до групи соціально значущих через значне поширенням та можливість інвалідизації дітей. Важливість проведення успішного менеджменту хвороби при кожному випадку ЮРА обумовлена чітко означеною ціллю терапії, яка є спільною для усіх пацієнтів – досягнення та підтримка ремісії хвороби (медикаментозної чи безмедикаментозної) для нормального росту та розвитку, що дає можливість повноцінного навчання, активного способу життя та забезпечує відносне благополуччя. Дотримання усіх цих складників гарантує якісне життя кожного індивіда, що здатен повноцінно функціонувати в суспільстві. Хворі на ЮРА потребують тривалої, подекуди пожиттєвої медичної підтримки й вагомий вклад в забезпечення відносно задовільної якості життя вносить прийом імунобіологічних препаратів, особливо при резистентних формах ЮРА, які виявилися нечутливими до терапії синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратими.

Представлена робота присвячена вивченню фізичного розвитку, кісткової системи хворих на ювенільний ревматоїний артрит з метою удосконалення заходів по профілактиці їхніх змін та шляхів відновлення у разі виявлення порушень. Адже саме стан вищеозначених об’єктів нашого дослідження (фізичний розвиток, кісткова системи хворих на ЮРА) є визначальними прогностичними компонентами перебігу ревматологічного процесу, а невдалий медичний супровід хворих може призвести до швидкої інвалідизації пацієнтів.

Для досягнення представленої мети було поставлено ряд завдань, а саме: проаналізувати фізичний розвиток, кістковий вік, стан кісткової системи хворих на ЮРА при терапії синтеничними ХМПРП та з використанням імунобіологічних препаратів. Також в задачі роботи ми заклали визначення

статусу вітаміну Д та порівняння рівнів сироваткового кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9)) дітей з ревматоїдним артритом. Так як кальцій-фосфорний обмін, який забезпечує процес ремоделізації кісткової тканини, знаходиться під регуляторним впливом багатокомпонентної гормональної системи, важливою ланкою якої є вітамін D, до того ж існують дані, що низька концентрація BD призводить до збільшення рівня прозапальних медіаторів, спричиняючи загострення хвороби [133]. Щодо кальпротектину, то пошук ефективних маркерів оцінки запальної активності при ЮРА залишається актуальним й донині, а саме цей лейкоцитарний білок є індикатором як локального, так і системного запалення.

Для вирішення поставлених задач у дослідження ввійшло 142 хворих на ЮРА, віком від 3 до 17 років. Усі діти були розподілені на 2 групи залежно від виду терапії, що проводиться, а саме I група – хворі, які отримують терапію синтетичним ХМПРП у вигляді метотрексату тривалістю 1 рік та більше (n=70), II група – хворі, в комплексне лікування яких входили імунобіологічні препарати щонайменше 6 місяців на момент дослідження (n=72), а саме тоцилізумаб (23), адалімумаб (47) та етанерцепт (2).

В процесі дослідження була проаналізована частота порушень зростання у хворих на ЮРА – 8,5 % пацієнтів демонструють показник зросту менше -1 SD у порівнянні з 40,7 – 68,3 % попередніх років [1, 5], що відповідає результатам іноземних робіт [79, 104, 106]. Отже, на тлі все більш широкого використання імунобіологічних препаратів простежується чітке зниження частоти та вираженості затримки фізичного розвитку, що обумовлено покращенням швидкості лінійного росту як за рахунок ліпшого пригнічення запалення, так і через зменшення сумарних доз стероїдів.

Діти з ситемною та РФ+-поліартикулярною форми хвороби були та залишаються найбільш чутливими до порушень фізичного розвитку. Останнє підкреслює, що саме дані форми ЮРА потребують раннього призначення імунобіологічних препаратів, які патогенетично діють на потрібну ланку

патологічного ревматологічного роцесу, а саме тоцилізумабу – при системному варіанті та блокаторів ФНП-α – при поліартриті. До того ж проведене дослідження засвідчило, що саме системний артрит є найтяжчим та найагресивнішим варіантом перебігу ЮРА з усіх існуючий, часто потребує імунобіологічної терапії через неефективність синтетичних ХМПРП та неможливість зниження дози глюкокортикоїдів. Варто зазначити, що у жодного з п'яти пацієнтів, що дебютували сисмемним варіантом хвороби, при ранньому та своєчасному призначенні тоцилізумабу порушень фізичного розвитку на момент дослідження не виявлено.

При проведенні роботи було відмічено тенденцію: діти, які приймали ІБП в комплексному лікуванні ЮРА досягли достовірно вищих відносних показників кінцевого зросту (U = 1, p = 0,005). Також при використанні в схемі лікування генно-інженерних препаратів відносна швидкість росту достовірно вища у пацієнтів як з олігоартикулярною (p = 0,009, U = 225,5), так із поліартикулярною (p = 0,0001, U = 222,5) формами хвороби. Отримані дані підтверджують позитивний вплив імунобіологічної терапії на фізичний розвиток дітей з ревматоїними артритами, що сприяє покращенню якості життя.

Виявлено, що у дітей з середнім та тяжким ступенями затримки фізичного розвитку наявне передчасне закриття зон росту, що потребує негайних заходів стосовно менеджементу хвороби у кожного окремого пацієнта з ЮРА, так як це обумовлює тяжкі порушення фізичного розвитку. У проведеному дослідженні 4 дитини з середнім та 1 з тяжким ступенями затримки фізичного розвитку мали передчасне закриттям зон росту (паспортний вік відставав від кісткового приблизно на 4 роки).

Отже, виконаною роботою підтверджено важливість оцінки росту і його швидкості за рік у пацієнтів з ЮРА, бо виявлення їх відхилень є свідченням відсутності успішного контролю над перебігом хвороби, так як фізичний розвиток є дуже чутливим показником здоров'я. Також показано, що незвазаючи на впровадженння і в Україні нових лікувальних схем з

використанням імунобіологічних препаратів, ювенільний ревматоїдний артрит залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії, так як його перебіг продовжує впливати на ріст, знижуючи темпи росту чи навіть спричиняючи затримку фізичного розвитку.

В процесі дослідження встановлено, що у хворих на ЮРА наявне зниження м'язової сили, особливо при поліартикулярній (49,0 %) та системній (54,5 %) формах, порівняно з однолітками. Разом з тим, спостерігається достовірно значуща різниця ($p < 0,01$) у кількості пацієнтів з поліартритом, які мають зниження м'язової силу за даними ручної динамометрії залежно від належності до I (66,7±9,4 %) чи II (32,0±9,5 %) досліджуваної групи, що ймовірно пов'язане з кращим контролем над перебігом хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у схемі лікування, так як найчастіше біль та обмеження рухливості в суглобах є перешкодою до повноцінних занять. Отримані дані привертають увагу до важливості забезпечення адекватних фізичних навантажень для кожної дитини, що можливо лише при відносно задовільному стані пацієнтів й перебуває в прямій залежності від успішністі терапії, яка проводиться.

При оцінці статусу вітаміну D виявлено, що 68 % хворих на ЮРА мають порушення його забезпеченості: у 52 % наявна недостатність BD (рівень сироваткового 25(OH)BD нижче 30 нг/мл), у решти 16 % – дефіцит BD (рівень сироваткового 25(OH)BD нижче 20 нг/мл). Показано необхідність прийому профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО на добу) усім хворим на ЮРА. Варто пам'ятати про необхідність корекції чи, навіть, повної відміни цієї порції у період вживання комплексних препаратів кальцію, залежно від наявної в них кількості BD та на сезон, коли можливий синтез BD у шкірі (з травня по вересень), при недотриманні пацієнтами / їх батьками поради щото уникнення інсоляції. Рекомендовано перевіряти рівень 25(OH)BD в сироватці крові 1 раз в рік у хворих на ЮРА через їх належність до групи ризику щодо наявності порушеної забезпеченості вітаміном D [121].

Також за результатами проведеної роботи розроблено схему корекції сироваткового рівня кальцидіолу при виявленні порушень його забезпеченості: призначи додатково до профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО) ще 500 МО вітаміну D3 на кожні 5 нг/мл недостатності 25(OH)BD терміном на 6 тижнів. Дана формула покладена в основу Патенту України на корисну модель № 138891 від 10.12.2019 р. «Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті» [16] (додат. 3).

При аналізі даних рентгенівської денситометрії було виявлено вторинний остеопенічний синдром у 38 % хворих на ЮРА (51 дитина) з обох досліджуваних груп та достовірно вищі показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у дітей, які отримують імунобіологічні препарати в комплексному лікуванні ($\chi^2$ = 20,28; p < 0,001). Також в учасників II групи (25,1±0,9 нг/мл) значення рівня сироваткового ОК достовірно вищі (t = 4,22, p < 0,001) у порівнянні з показниками учасників I групи (19,4±1,0 нг/мл), які приймали виключно метотрексат. Отримані дані свідчать про вищий рівень остеосинтезу при використанні ІБП у терапевтичній схемі, що може забезпечити кращий пік кісткової маси (ПКМ) та зменшити кількість остеопорозу в майбутньому, адже, доведено – чим вищого ПКМ досягнуто, тим меншим є ризик переломів з віком [100]. До того ж нами виявлено позитивний взаємозв’язок, що наближається за своєю мірою до сильного (r-Spearman's = 0,69), між значеннями остеокальцину та МЩКТ, бо чим вищий остеосинтез у хворих на ЮРА, тим краще відбувається процес мінералізації кісткової тканини. Вважаємо за необхідненаголосити: між рівнем 25(OH)BD та МЩКТ не виявлено значущого кореляційного взаємозв’язку (r-Spearman's = 0,13), що підтверджує дані, отримані Tang T. та колегами – додатковий прийом холекальциферолу (2000 МО на добу протягом 24 тижнів) не покращує МЩКТ у хворих з ЮІА, але піднімає рівень кальцидіолу в крові [149]. Так як на

зниження мінеральної щільності кісткової тканини найістотніше впливає хронічний запальний процес.

У процесі виконання дисертаційної роботи встановлено, що при виявленні показників сироваткового остеокальцину в межах 19,4 – 36,9 нг/мл з чутливістю 86 % та специфічністю 87,8 % у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит виявляється мінеральної щільності кісткової тканини, що відповідає хронологічному віку за результатами рентгенівської денситометрії, тобто відсутній вторинний остеопенічний синдром. Отримані дані покладено в основу Патенту України на корисну модель №141899 від 27.04.2020 р. «Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті» [15] (додат. 3). Запропонована формула створює додаткові можливості для моніторування стану кісткової системи у хворих на ЮРА.

При порівнянні рівнів сироваткового кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9)) у хворих на ЮРА обох досліджуваних груп залежно від стадії хвороби та при нормальних рівнях ШОЕ та СРБ нами було виявлено, що достовірно вищі рівні СКП у групі пацієнтів без застосування імунобіологічних препаратів у лікувальній схемі, як при активному перебігу хвороби ($p = 0,000006$, $U = 71,5$), так і в стадії медикаментозної ремісії (МР) ($p = 0,00034$, $U = 11$), а саме медіана [5-ий; 95-ий процентилі] отриманих значень СКП у нг/мл I групи при активній стадії – 8750 [3700; 17100], при медикаментозній ремісії – 3400 [1200; 6000] та II групи – 2900 [1200; 24900] й 1000 [100; 2800] відповідно. Так при використанні у терапії дітей з ревматоїдними артритами генно-інженерних препаратів рівень СКП на 5850 нг/мл нижчий при активній стадії, на 2400 нг/мл – при МР, порівняно з використанням лише метотрексату. Також рівень СКП у 5,5 разів вищий у хворих дітей (3300 нг/мл), у порівнянні зі здоровими (600 нг/мл) ($p = 0,015$). Отримані дані засвідчують: рівень запалення достовірно нижчий при застосуванні ІБП, навіть при активному перебігу хвороби, а при використанні виключно метотрексату в терапії ревматологічного процесу, ступінь

субклінічного запалення вищий, навіть при клінічно неактивній хворобі, що підтверджує високу ефективність біологічних агентів в лікувальній схемі ЮРА та може бути асоційованим з прямою їх дією на необхідну патогенетичну ланку запальної реакції при ЮРА, на відміну від МТ. Це підтверджуються і результами аналізу даних УЗД ОРА, проведеного учасникам обох груп: у хворих І групи достовірно ($p < 0,001$) більшою є наявність синовіїтів, так у 87,1 % дітей присутній випіт, а у 51,4 % – гіпертрофія синовіальної оболонки з посиленням доплерівських сигналів при застосуванні енергетичного кольорового допплерівського кодування, на противагу 41,7 % та 8,3 % пацієнтів ІІ групи відновідно.

Отже, показники концентрації сироваткового кальпротектину більш чутливі до наявності патологічного імунологічного запального процесу, що дає можливість його застосування в клінічній практиці для діагностики активності ревматологічного навіть при відсутності клінічних ознак хвороби, тобто виявлення запалення навіть на субклінічному рівні, на відміну від традиційних маркетів (ШОЕ, СРБ). Це покладено в основу Патенту України на корисну модель №139190 від 26.12.2019 р. «Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті» [14] (додат. 3).

Було виявлено значущий прямий кореляціний зв’язок помірної сили (r-Spearman's = 0,56, p = 0,024) між рівнями сироваткового кальпротектину й СРБ високочутливого, що був визначений у 16 хворих на ЮРА, які перебували у стадії медикаментозної ремісії. Отримані результати підкреслюють: СРБ високочутливий залишається актуальним маркером для оцінки запальної активності хвороби, особливо при нормальних рівнях ШОЕ та СРБ.

Шкала JADAS-27 є сучасним способом оцінки активності хвороби [123]. Останнє було підтверджено й нами при проведенні рангового кореляційного аналізу: існує значущий кореляціний зв’язок помірної сили прямий між балами за JADAS-27 й рівнями СКП (r-Spearman's = 0,58) та обернений із значеннями

МЩКТ (r-Spearman's = -0,49), показниками остеокальцину (r-Spearman's = -0,56). Отримані результати, обґрунтовують та зобов'язують до використання даної шкали у кожного хворого на ЮРА. Також нами показано важливість оцінки запальної активності не лише на момент огляду, а й за попередній час, як мінімум 6 місяців, так як сумарний показник активності (СПА) хвороби більшою мірою корелялює як з остеокальцином (r-Spearman's = -0,69 при використанні СПА, r-Spearman's = -0,56 при JADAS-27), так із МЩКТ (r-Spearman's = -0,81 при застосуванні СПА, r-Spearman's = -0,49 при JADAS-27). Отож, одномоментне загострення хвороби може мати менш негативні наслідків на метаболізм кісткової тканини, а хронічний запальний процес, який не піддається усуненню – це завжди несприятливий фактор щодо формування остеопенічних порушень.

До того ж згідно проведеного нами множинного регресійного аналізу саме сумарний показний активності достовірно має зворотній кореляційний зв'язок з показником зросту, що виражений в SD ($\beta$ = -0,45, p = 0,003) та показником відносної швидкості росту за рік ($\beta$ = -0,62, p = 0,000009). Приведені дані повторно підтверджують важливість оцінки запальної активності не лише на момент огляду, а й за попередній час, так як чим більший період часу хвороба перебуває в активному стані, тим більша затримка в швидкості зростання та рості.

На окремій сторінці нижче наведений запропонований аглоритм дій лікаря при веденні хворих на ювенільний ревматоїдний артрит.

Таким чином, проведене нами дослідження дозволяє стверджувати, що несприятливий прогноз як на фізичний розвиток, так і на стан кісткової системи у хворих на ЮРА чинить персистуючий запальний процес, з особливою вираженістю при системному та поліартикулярному варіантах. Це засвідчує – покращення віддалених наслідків можливе лише при досягненні швидкого контролю над запальною активністю та його постійному утриманні. Ба більше, проведення даних дій повинно бути своєчасним аби запобігти розвитку

незворотних змін, а саме значній затримці зросту (-2 SD й нижче) та остеопорозу, що спричиняють інвалідизацію пацієнтів. Останнє беззаперечно пов’язано із застосуванням імунобіологічної терапії, за умови неефективності синтетичних ХМПРП як першої терапевтичної лінії, що підтверджено результатами проведеної роботи.

## Аглоритм дій лікаря при веденні хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Необхідні дії лікаря при звернення пацієнта з ЮРА

- оцінка зросту та його швидкості за рік;
- визначення активнсті хвороби за шкалою JADAS-27 з врахуванням $СПА_{6;}$
- динамометрія та необхідність акцентування на важливості фізичних вправ для пацієнтів та їх батьків;
- ШОЕ, СРБ, при їх показниках в межах норми визначення рівня СРБ високочутливого;
- УЗД суглобів на наявність ознак синовіїтів та ВОА;
- рентгенівської денситометрії 1 раз на рік, доповнене визначенням показника остеокальцину сироватки крові;
- прийом 1000 МО на добу холекальциферолу, перевірки рівню 25(ОН)ВД в сироватці крові 1 раз на рік.

# ВИСНОВКИ

1. Перебіг ювенільного ревматоїдного артриту до використання препаратів імунобіологічної терапії супроводжувався порушенням фізичного розвитку дітей в 40,7 – 68,3 %, що значно погіршувало якість життя пацієнтів. Попередження змін фізичного розвитку та стану кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом визначення клініко-біохімічних та інструментально-променевих показників при застосуванні генно-інженерних лікарських препаратів у порівнянні з синтетичним хворобомодифікуючим протиревматичним препаратом є актуальним.

2. Встановлено, що використання в лікувальному процесі ювенільного ревматоїдного артриту сучасних методів терапії з диференційованим використанням імунобіологічних препаратів дозволило знизити частоту порушень фізичного розвитку у хворих до 8,5 % за показником лінійного зросту < -1 SD, серед яких 91,7 % мали системну та РФ+-поліартикулярну форму хвороби та демонстрували випередження кісткового віку (паспортний вік відставав від кісткового на 4 роки).

3. Виявлено, що у 68 % пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом мають недостатність забезпеченості вітаміном D за даними вмісту 25(OH)BD сироватки крові незалежно від схеми лікування. Визначений оптимальний термін (6 тижнів) диференційованого призначення вітаміну D хворим на ЮРА з урахуванням вмісту 25(OH)BD в сироватці крові.

4. За результатами проведеної двохенергетичної рентгенівської денситометрії 38 % обстежених дітей мали низьку мінеральної щільності кісткової тканини для даного хронологічного віку (вторинний остеопенічний синдром). Хворі на ЮРА, концентрації сироваткового остеокальцину яких були у межах 19,4 – 36,9 нг/мл (чутливість 86 %, специфічність 87,8 %), демонстрували нормальні показники МЩКТ згідно DXA. Призначення імунобіологічної терапії у комплексному лікування ювенільного

ревматоїдного артриту чинить позитивний вплив на показники мінеральної щільності кісткової тканини ($\chi 2$ = 20,28; $p < 0,001$) та значення рівнів сироваткового остеокальцину ($t = 4,22$, $p < 0,001$) у порівнянні з даними пацієнтів, які отримували виключно метотрексат.

5. Узагальнено дані про чинники, які спричиняють затримку росту й розвиток остеопорозу у хворих на ЮРА: основним негативним фактором є персистуючий запальний процес. Підтверджено необхідність визначати період наявності запального процесу за попередній час (як мінімум 6 місяців), використовуючи сумарний показник активності, так як при використанні останнього зростає рівень кореляції як з показниками мінеральної щільності кісткової канини, так із концентраціями остеокальцину.

6. Призначення імунобіологічної терапії у порівнянні з ізольованим використанням метотрексату дає змогу профілактувати несприятливі наслідки перебігу ювенільного ревматоїдного артриту на фізичний розвиток та стан кісткової системи: кінцевий зріст ($U = 1$, $p = 0,005$), швидкість росту за рік (при олігоартикулярній формі хвороби $p = 0,009$, $U = 225,5$, при поліартикулярній – $p = 0,0001$, $U = 222,5$), показники мінеральної щільності кісткової тканини ($\chi^2 = 20,28$; $p < 0,001$), значення рівнів сироваткового остеокальцину ($t = 4,22$, $p < 0,001$) достовірні кращі при використанні генно-інженерних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮРА.

# ПРАКТИЧНІ РЕКМЕНДАЦІЇ

1. Необхідно оцінювати ріст, його швидкість у всіх пацієнтів з ЮРА, а визначення активності перебігу хвороби варто проводити за шкалою JADAS-27 не лише на момент огляду, а й за попередній час, використовуючи сумарний показник активності.

2. З метою моніторингу стану кісткової системи у хворих на ЮРА рекомендується проведення рентгенівської денситометрії 1 раз на рік, доповнене визначенням показника остеокальцину сироватки крові.

3. При зміні концентрації остеокальцину нижче 19,4 нг/мл у хворих на ЮРА припустити порушення МЩКТ та обов’язково скерувати пацієнта для проведення рентгенівської денситометрії.

4. У хворих на ЮРА, які мають неактивну стадію захворювання, показано дослідження рівню кальпротектину (MRP8/14 (S100A8/9)) у сироватці крові з метою виявлення субклінічного запального процесу та прийняття рішень для подальшого менеджменту хвороби.

5. Для створення оптимального статусу вітаміну D у хворих на ЮРА необхідно забезпечити призначення профілактичної дози холекальциферолу (1000 МО на добу) усім пацієнтам з рекомендацією перевірки рівню 25(OH)BD в сироватці крові 1 раз на рік, при виявленні порушень (концентрація сироваткового 25(OH)BD < 30 нг/мл) проводити корекцію концентрації кальцидіолу за розробленою схемою (додатково до профілактичної дози призначати 500 МО на кожні 5 нг/мл недостатності 25(OH)BD терміном на 6 тижнів).

6. Кожній дитині з ЮРА необхідно індивідуально підбирати обсяг фізичних навантажень з метою гармонійного фізичного розвитку.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бережной ВВ, Марушко ТВ, Гляделова НП, Герман АБ, Лисовец ТВ. Нарушение роста у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Педиатрия. Восточная Европа. 2015;3(11):90-102. eLIBRARY ID: 24858897.

2. Бережний ВВ, Марушко ТВ, Марушко ЮВ. Клінічна ревматологія дитячого віку. Київ;2013. 270 с.

3. Бароненко ВА, Рапопорт ЛА. Диагностика психофизического и физического здоровья школьников: Учебно-методическое пособие. Екатеринбург: ГОУ ВПО УГТУ-УПИ;2004. 64 с.

4. Бзарова ТМ, Алексеева ЕИ, Петеркова ВА. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Вопр. соврем.педиатрии. 2006;5(5):13-8.

5. Бойко ЯЄ, Грицюк ІІ, Буряк ТВ. Аналіз причин затримки росту у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Український ревматологічний журнал. 2006;24(2):70-3.

6. Бойко ЯЄ. Діагностичне та прогностичне значення кальпротектину (MRP8/MRP14) у крові хворих на різні варіанти ювенільного ідіопатичного артриту. Здоровье ребенка. 2016;7:18-24.

7. Бойко ЯЄ, Іванова ВГ, Козіна ТВ. та ін. Роль визначення рівня кальпротектину крові (MRP8/14) для прогнозування загострення ювенільного ідіопатичного артриту після відміни лікування. Український ревматологічний журнал. 2019;3:71-7. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2019_3_10.

8. Голубовська ЮЄ. Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник матеріалів науково-практичної конференція з міжнародною участю «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України). Київ;2018:21-2.

9. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). К.:Вістка;2018. 208 с.

10. Долгова ВВ, Меньшикова В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство: в 2 т. М.:ГЭОТАР-Медиа;2012. 928 с.

11. Каладзе НН, Сарчук ЕВ. Особенности структурно-функционального состояния костно-мышечной системы у больных с ювенильным ревматоидным артритом. Здоровье ребенка. 2012;4 (39):52-6.

12. Костик ММ, Мнускина ММ, Макарова ИН. Костная масса и костный метаболизм у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;3:19-23.

13. Марушко ЄЮ. Клініко-імунологічна та морфофункціональна характеристика стану серцево-судинної системи у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак. [Дис. канд. мед. наук: 14.01.10]. Київ. 2014. 200 с.

14. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 139190. 2019 грудень 26.

15. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті. Патент України на корисну модель № 141899. 2020 квітень 27.

16. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, Глядєлова НП, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 138891. 2019 грудень 10.

17. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2019_14_1_5

18. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Здоров'я дитини. 2020.3(15);8-14. https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.3.2020.204548

19. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м’язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:282-96. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2018_30_29.

20. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? Здоровье ребенка. 2019;7(14):6-11. https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.7.2019.184618

21. Марушко ТВ, Марушко ЄЮ. Принципи ультразвукового обстеження опорно-рухового апарату у дітей. Здоров’я України. 2017;3 (42):42-5.

22. Марушко ТВ, Марушко ЮВ. Ревматологія дитячого віку: Навчальний посібник. Київ, 2019. 256с.

23. «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії», затверджені наказом МОЗ України №272 від 18.11.1999 р.

24. Ошлянська ОА, Меланчук НА. Особливості фізичного розвитку у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український ревматологічний журнал. 2019;76(2):52-57.

25. Павлишин ГА, Ковальчук ТА, Лучишин НЮ. Результати адаптації та валідації україномовної версії опитувальника CHAQ у хворих ювенільним ревматоїдним артритом. Перинатологія та педіатрія. 2012;3:113-6.

26. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" (№254 від 27.04.2006) зі змінами (№55 від 03.02.2009

та №864 від 07.10.2013). https://zakononline.com.ua/documents/show/89079___535333.

27. Рахимгазиев УГ. Клинические особенности течения и исхода ювенильного артрита у детей. Международный Научный Институт "Educatio". 2015;10:23-5.

28. Серая ВА. Динамика роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом на фоне различных режимов терапии. [Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.08]. Москва. 2018. 155 с.

29. Скрипникова ИА, Щеплягина ЛА. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. Второе издание, дополненное, Москва; 2015. 35 с.

30. Смирнов ВВ, Горбунов ГЕ. Причины низкорослости у детей. Лечащий врач. 2008;10:26-31.

31. Урсол НБ. Станиславчук НА. Вплив дозованого індивідуалізованого ізометричного навантаження на силу м’язів, функціональний стан хворих і показники активності ревматоїдного артриту. Український ревматологічний журнал. 2006;23 (1):42-76.

32. Шаповаленко АН, Никишина ИП, Шарова АА. Проблема нарушения роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2007;5:74-82.

33. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(2):256-66. doi: 10.1007/s12016-012-8342-y.

34. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2019 Mar;29(2):275-286. doi: 10.1080/14397595.2019.1574697.

35. Albers HM, Brinkman DM, Kamphuis SS, et al. Clinical course and prognostic value of disease activity in the first two years in different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):204-212. doi:10.1002/acr.20069.

36. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology, “Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis” Pediatrics. 1993; 92(2):295-6.

37. Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Research & Therapy. 2015;17:200. doi 10.1186/s13075-015-0723-1.

38. Bailey RL, Sahni S, Chocano-Bedoya P, et al. Best Practices for Conducting Observational Research to Assess the Relation between Nutrition and Bone: An International Working Group Summary. Adv Nutr. 2019;10(3):391-409. doi:10.1093/advances/nmy111.

39. Balci S, Calkan M, Ozdemir S, Dogruel D, Altintas D, Kisla Ekinci R. Growth parameters of Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. Cukurova Med J 2020;45(2):495-501. doi: 10.17826/cumj.675982.

40. Bartnicka M, Górska A, Urban M, Górski S. Zaburzenia wzrastania w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [Growth disorders in the course of chronic juvenile arthritis]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2007;13(3):116-9.

41. Bechtold S, Beyerlein A, Ripperger P, et. al. Total pubertal growth in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone: analysis of a single center. Growth Horm IGF Res. 2012 Oct;22(5):180-5. doi: 10.1016/j.ghir.2012.07.002.

42. Bechtold S, Simon D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2014 Nov;34(11):1483-8. doi: 10.1007/s00296-014-3022-2.

43. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A. et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. J. Rheumatol. 2013;40:715-24.

44. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 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. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82. doi: 10.1002/acr.20460.

45. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, et. al. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Apr 1;15:115. doi: 10.1186/1471-2474-15-115.

46. Brun JG, Jonsson R, Haga HJ. Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. J Rheumatol. 1994 Apr;21(4):733-8.

47. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(8):1095–110. doi: 10.1002/acr.23279.

48. Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014 Feb;53(2):307-12. doi: 10.1093/rheumatology/ket310.

49. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:73-81. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04204.x.

50. Chaud DM, Hil rio MO, Yanaguibashi G, Amancio OM. Avaliações dietética e antropométrica em pacientes com artrite reumatóide juvenil [Dietetic and anthropometric assessment in juvenile rheumatoid arthritis patients]. Rev Assoc Med Bras (1992). 2003 Apr-Jun;49(2):181-4. Portuguese. doi: 10.1590/s0104-42302003000200038.

51. Chédeville G, Quartier P, Miranda M, Brauner R, Prieur AM. Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. Joint Bone Spine. 2005 Oct;72(5):392-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.03.006.

52. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et. al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015 Mar;74(3):499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923.

53. Cimaz R, Moretti D, Pagnini I, Marino A, Cantarini L, Simonini G. What do cytokine profiles tell us about subsets of juvenile idiopathic arthritis? Curr Rheumatol Rep. 2012 Apr;14(2):150-4. doi: 10.1007/s11926-011-0233-3.

54. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. HLA studies in IgM rheumatoid-factor-positive arthritis of childhood. Ann Rheum Dis. 1983 Aug;42(4):431-4. doi: 10.1136/ard.42.4.431.

55. Consolaro A, Calandra S, Robbiano C, Ravelli A. Treating juvenile idiopathic arthritis according to JADAS-based targets. Ann Paediatr Rheum. 2014;3:4-10.

56. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017 Apr;46(5):584-593. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.008.

57. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. Arthritis Rheumatol. 2015;67(3):840-8. doi: 10.1002/art.38984.

58. De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Endocrinology. 2001 Nov;142(11):4818-26. doi: 10.1210/endo.142.11.8511.

59. Dionyssiotis Y, editor. Osteoporosis. Croatia. 2012. 864 p.

60. de Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, Pinto AC, at. al. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. Rheumatol Int. 2015 Oct;35(10):1717-23. doi: 10.1007/s00296-015-3287-0.

61. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. J Leukoc Biol. 2009 Sep;86(3):557-66. doi: 10.1189/jlb.1008647.

62. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:31-3. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.009.

63. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. Eur J Nutr. 2009 Aug;48(5):315-22. doi: 10.1007/s00394-009-0017-y.

64. Farrow M, Biglands J, Tanner S, Hensor EMA, Buch MH, Emery P, Tan AL. Muscle deterioration due to rheumatoid arthritis: assessment by quantitative MRI and strength testing. Rheumatology (Oxford). 2021 Mar 2;60(3):1216-1225. doi: 10.1093/rheumatology/keaa364.

65. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, Thompson SD, Deane KD, Rewers M, Arend WP, Glass DN, Norris JM, Holers VM. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):239-46. doi: 10.1002/art.20773.

66. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2018 May 16;16(1):34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0.

67. Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? Ann Rheum Dis. 2004 Feb;63(2):206-8. doi: 10.1136/ard.2003.005686.

68. Frampton JE. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Paediatr Drugs. 2013 Dec;15(6):515-31. doi: 10.1007/s40272-013-0053-1.

69. French AR, Mason T, Nelson AM, et. al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. J Rheumatol. 2002 May;29(5):1065-70. PMID: 12022324.

70. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, Roth J. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009 Mar;60(3):883-91. doi: 10.1002/art.24349.

71. Frosch M, Vogl T, Seeliger S, Wulffraat N, Kuis W, Viemann D, Foell D, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003 Sep;48(9):2622-6. doi: 10.1002/art.11177.

72. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, Lama More R, Coya Viña J, Gracia Bouthelier R. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. Anales de Pediatria (Barcelona, Spain: 2003). 2003 Jun;58(6):529-537. doi: 10.1016/s1695-4033(03)78117-x.

73. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008 Aug;29(5):535-59. doi: 10.1210/er.2007-0036

74. Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics. 2014 Oct;134(4):e1229-43. doi: 10.1542/peds.2014-2173.

75. Górska A, Urban M, Konstantynowicz J, Bartnicka M, Chlabicz S, Górski S, Kaczmarski M. Relationship between bone mineral content and growth

disorders in children with juvenile idiopathic arthritis. Pol Merkur Lekarski. 2008 Mar;24(141):227-30.

76. Greulich WW, Pyle SI. Атлас рентгенограмм кисти и предплечья (оценка костного возраста): электронная версия, CD, 1970, Лондон, Оксфорд.

77. Grøn KL, Ornbjerg LM, Hetland ML, at. al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. Clin Exp Rheumatol. 2014 Nov-Dec;32(6):869-77. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25327997.

78. Grote FK, Van Suijlekom-Smit LW, Mul D, et al. Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation, and osteopenia. Archives of Disease in Childhood. 2006 Jan;91(1):56-60. doi: 10.1136/adc.2004.069138.

79. Guzman J, Kerr T, Ward LM, et. al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Aug 22;15(1):68. doi: 10.1186/s12969-017-0196-7.

80. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et. al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. J Rheumatol. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661.

81. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003 Jan;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.

82. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. Dtsch Arztebl Int. 2015 Feb 6;112(6):92-100, i. doi: 10.3238/arztebl.2015.0092.

83. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et. al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in

the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008 Jan;58(1):15-25. doi: 10.1002/art.23177.

84. Hillman LS, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D Metabolism and Bone Mineralization in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Pediatr. 1994;124: 910-6.

85. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et. al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.

86. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, Prince FH, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LW, ten Cate R, Hoppenreijs EP, Hansmann S, Moncrieffe H, Ursu S, Wedderburn LR, Roth J, Foell D, Wittkowski H. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):974-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598.

87. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Clinical Rheumatology. 2012 Dec;31(12):1713-1721. doi: 10.1007/s10067-012-2082-5.

88. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.

89. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokół D, Smolewska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers. Acta Biochim Pol. 2018;65(2):297-302. doi: 10.18388/abp.2017_2561.

90. Kessel C, Holzinger D, Foell D. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. Clin Immunol. 2013 Jun;147(3):229-41. doi: 10.1016/j.clim.2012.11.008.

91. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. Immunol Lett. 2008 Sep;30:1-5. http://doi. org/10.1016/j.imlet.2008.07.008.

92. La C, Le PQ, Lauwerys BR, et al. Calprotectin As a Multipotent Biomarker in Juvenile Idiopathic Arthritis. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, September 28, 2016.

93. Laxer MR, Sherry DD, Hashkes PJ. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice: 2nd edition. London: Springer-Verlag;2016. 294 p.

94. Lewieck EM. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. Available from: www.uptodate.com/contents.

95. Liem JJ, Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2003 Sep-Oct;21(5):663-8. PMID: 14611121.

96. Lovell DJ, Ruperto N, Jarosova K, Nemcova V. The impact of adalimumab on growth in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis & rheumatology. 2014;66(3):S77–S78. doi 10.1002/art.38468.

97. Lui JC, Baron J. Effects of glucocorticoids on the growth plate. Endocr Dev. 2011;20:187-193. doi: 10.1159/000321244.

98. Lurati A, Cimaz R, Gattinara M, et. al. Mineralizzazione scheletrica in una popolazione femminile prepubere affetta da artrite idiopatica giovanile [Skeletal mineralization in a prepubertal female population affected by juvenile idiopathic arthritis]. Reumatismo. 2008 Jul-Sep;60(3):224-9. Italian. PMID: 18854886.

99. MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006 Jan;45(1):11-9. doi: 10.1093/rheumatology/kei091.

100. Maggioli C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2017 Mar;22(1):1-5. doi: 10.6065/apem.2017.22.1.1.

101. Malattia C, Martini A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2014;1318:65–70. doi: 10.1111/nyas.12436.

102. Malemud CJ. Myeloid-related protein activity in rheumatoid arthritis. Int J Inflam. 2011;2011:580295. doi: 10.4061/2011/580295.

103. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y-E. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2021Mar.20 [cited 2021Mar.24];10(1):e100140. Available from: https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100140.

104. McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, et. al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Semin Arthritis Rheum. 2018 Aug;48(1):53-60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.002.

105. Melmed S. Williams textbook of endocrinology, 12th edition. 2011. Philadelphia, PA. 1816 p.

106. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. Horm Res. 2009 Nov;72 Suppl 1:20-5. doi: 10.1159/000229759.

107. Miotto E Silva VB, Mitraud SAV, Furtado RNV, Natour J, Len CA, Terreri MTSELRA. Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Nov 13;15(1):80. doi: 10.1186/s12969-017-0208-7.

108. Mondal R, Sarkar S, Das NK, et. al. Growth of children with juvenile idiopathic arthritis. Indian Pediatr. 2014 Mar;51(3):199-202.

109. Müller L, van Waes H, Langerweger C, Molinari L, Saurenmann RK. Maximal mouth opening capacity: percentiles for healthy children 4-17 years of age. Pediatr Rheumatol Online J. 2013 Apr 22;11:17. doi: 10.1186/1546-0096-11-17.

110. Munekata RV, Terreri MTRA, Peracchi OAB, et. al. Serum 25-hydroxyvitamin D and Biochemical Markers of Bone Metabolism in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Braz. J. Med. Biol. Res. 2013;46 (1):98-102. https://doi.org/10.1590/1414-431X20122477.

111. Nasonov EL, Olyunin YA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. Rheumatology science and practice. 2018;56(3):263-271. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271.

112. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et. al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. Mod Rheumatol. 2014 Jan;24(1):17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079.

113. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, et. al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1122-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200237.

114. Otten MH, Anink J, Prince FH, et. al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1379-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204641.

115. Ozdal P, Tugal Tutkun I. Inflammatory Eye Disease in Children with Chronic Arthritis. Ann Paediatr Rheum. 2013;2:62-77.

116. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. Rheumatology (Oxford). 2002 Dec;41(12):1444-9. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1444.

117. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. Rheumatology (Oxford). 2002 Dec;41(12):1428-35. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1428.

118. Padeh S, Pinhas-Hamiel O, Zimmermann-Sloutskis D, Berkun Y. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis are at considerable risk for growth retardation. J Pediatr. 2011 Nov;159(5):832-837.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.012.

119. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology: 7th edition. Philadelphia: Saunders;2015. 736 p.

120. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et. al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390-2. PMID: 14760812.

121. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M. et al. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;3 (11):7-12. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/37585

122. Rakhimgaziyev UG. Peculiarities of mineral density of bone tissue in children with juvenile rheumatoid arthritis. European Science Review. 2015;7-8:93-5.

123. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030.

124. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et. al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. Arthritis Rheum. 2005 Mar;52(3):826-32. doi: 10.1002/art.20945.

125. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S89-93. PMID: 14969057.

126. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007 Mar 3;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.

127. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, et. al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):267-75. doi: 10.1002/art.30076.

128. Reed AM, Mason TG Pediatric Rheumatology: A Color Handbook. London : CRC Press;2012. 192 p.

129. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(6):717-734. doi:10.1002/acr.23870.

130. Rochette E, Bourdier P, Pereira B, et. al. Impaired Muscular Fat Metabolism in Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease. Front Physiol. 2019 May 1;10:528. doi: 10.3389/fphys.2019.00528.

131. Roth J, Ravagnani V, Backhaus M, et. al; OMERACT Ultrasound Group. Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Aug;69(8):1217-1223. doi: 10.1002/acr.23130.

132. Ryan JW, Reinke D, Kogawa M, et. al. Novel targets of vitamin D activity in bone: action of the vitamin D receptor in osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. Curr Drug Targets. 2013 Dec;14(14):1683-8. doi: 10.2174/138945011131400212.

133. Sabbagh Z, Markland J, Vatanparast H. Vitamin D status is associated with disease activity among rheumatology outpatients. Nutrients. 2013 Jun 26;5(7):2268-75. doi: 10.3390/nu5072268.

134. Sandstedt E, Fasth A, Eek MN, Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. Pediatr Rheumatol Online J. 2013 Feb 22;11(1):7. doi: 10.1186/1546-0096-11-7.

135. Saraff V, Högler W. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children: diagnosis and management. Eur J Endocrinol. 2015 Dec;173(6):R185-97. doi: 10.1530/EJE-14-0865.

136. Schulze zur Wiesch A, Foell D, Frosch M, Vogl T, Sorg C, Roth J. Myeloid related proteins MRP8/MRP14 may predict disease flares in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004 May-Jun;22(3):368-73. PMID: 15144135.

137. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Sävendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. J Mol Endocrinol. 2014 Aug;53(1):T35-44. doi: 10.1530/JME-14-0006.

138. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Sävendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. J Mol Endocrinol. 2014 Aug;53(1):T35-44. doi: 10.1530/JME-14-0006.

139. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et. al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019 Oct-Dec;22(4):453-471. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001.

140. Simon D, Prieur A, Czernichow P. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with growth hormone. Horm Res. 2000;53:82-6.

141. Simon D. Inflammation and growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Dec;51 Suppl 3:S133-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f7feef.

142. Simoneau T, Gordon CM. Vitamin D: Recent Recommendations and Discoveries. Adolesc Med State Art Rev. 2014 Aug;25(2):239-50. PMID: 27132311.

143. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et.al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2000 Nov;27(11):2582-9.

144. Sontichai W, Vilaiyuk S. The correlation between the Childhood Health Assessment Questionnaire and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Musculoskeletal Care. 2018;16(3):339-344. doi:10.1002/msc.1239.

145. Spîrchez M, Samaşca G, Iancu M, Bolba C, Miu N. Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Lab. 2012;58(3-4):253-60.

146. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014 Sep;41(9):1884-92. doi: 10.3899/jrheum.131421.

147. Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. Med Monatsschr Pharm. 2011 Aug;34(8):291-8. German. PMID: 21853883.

148. Sumi SK, Rahman SA, Islam MI, Islam MM, Talukder MK. Vitamin D Profile in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. Mymensingh Medical Journal: MMJ. 2020 Apr;29(2):311-316.

149. Tang T, Zhang Y, Luo C, Liu M, Xu L, Tang X. Adjunctive vitamin D for the treatment of active juvenile idiopathic arthritis: An open-label, prospective,

randomized controlled trial. Exp Ther Med. 2019;18(6):4921-4926. doi:10.3892/etm.2019.8133.

150. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, et. al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. RMD Open. 2017 Jul 11;3(1):e000427. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000427.

151. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014 Mar;81(2):112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

152. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, Fujita K, Saito K. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. J Proteome Res. 2002 Nov-Dec;1(6):495-9. doi: 10.1021/pr025531w.

153. Uettwiller F, Perlbarg J, Pinto G, et. al. Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014 Jan;41(1):128-35. doi: 10.3899/jrheum.130311.

154. Umławska W, Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Arch Med Sci. 2010 Mar 1;6(1):19-23. doi: 10.5114/aoms.2010.13501.

155. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et. al; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.

156. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Sävendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007 Dec;34(12):2481-5.

157. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood

Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Jul;63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497.

158. Weinstein RS, Jilka RL, Takahashi K, Parfitt AM. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J. Clin. Invest. 1998 Jul;102 (2):274-82. doi: 10.1172/JCI2799.

159. Williams DL. Differential Diagnosis by Laboratory Medicine. EJIFCC. 2003 Dec 2;14(3):152. PMCID: PMC6156971.

160. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Jun;45(2):433-41. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.009.

161. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2015 May;11(5):575-88. doi: 10.1586/1744666X.2015.1032257.

162. Wong SC, Dobie R, Altowati MA, Werther GA, Farquharson C, Ahmed SF. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. Endocr Rev. 2016 Feb;37(1):62-110. doi: 10.1210/er.2015-1026.

163. Wulandari D, Barlianto W, Sari TL. Low Level of Vitamin D is Correlated with High C-Reactive Protein (CRP) and Disease Activity in Indonesian Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Patients. Indones Biomed J. 2020; 12(2): 149-156. doi: 10.18585/inabj.v12i2.1143.

164. Wulffraat NM, Haas PJ, Frosch M, et. al. Myeloid related protein 8 and 14 secretion reflects phagocyte activation and correlates with disease activity in

juvenile idiopathic arthritis treated with autologous stem cell transplantation. Ann Rheum Dis. 2003 Mar;62(3):236-41. doi: 10.1136/ard.62.3.236.

165. Yokota S. [Interleukin-6 as a pathogenic factor of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2008 Apr;31(2):99-103. Japanese. doi: 10.2177/jsci.31.99.

166. Youssef P, Roth J, Frosch M, Costello P, Fitzgerald O, Sorg C, Bresnihan B. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. J Rheumatol. 1999 Dec;26(12):2523-8. PMID: 10606357.

# ДОДАТКИ

## Додаток № 1. Таблиця відповідності результатів вимірювання ШОЕ методами Панченкова і методом Вестергрена.

| | В | П | | В | П | | В | П | | В | П |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 1 | | 31 | 27 | | 61 | 48 | | 91 | 66 |
| | 2 | 2 | | 32 | 27 | | 62 | 49 | | 92 | 67 |
| | 3 | 3 | | 33 | 28 | | 63 | 49 | | 93 | 67 |
| | 4 | 4 | | 34 | 29 | | 64 | 50 | | 94 | 68 |
| | 5 | 5 | | 35 | 30 | | 65 | 50 | | 95 | 68 |
| | 6 | 6 | | 36 | 30 | | 66 | 51 | | 96 | 69 |
| | 7 | 7 | | 37 | 31 | | 67 | 52 | | 97 | 69 |
| | 8 | 8 | | 38 | 32 | | 68 | 52 | | 98 | 70 |
| | 9 | 9 | | 39 | 33 | | 69 | 53 | | 99 | 70 |
| | 10 | 10 | | 40 | 33 | | 70 | 54 | | 100 | 71 |
| | 11 | 11 | | 41 | 34 | | 71 | 54 | | 101 | 71 |
| | 12 | 12 | | 42 | 35 | | 72 | 55 | | 102 | 72 |
| | 13 | 13 | | 43 | 36 | | 73 | 55 | | 103 | 72 |
| | 14 | 14 | | 44 | 36 | | 74 | 56 | | 104 | 73 |
| | 15 | 14 | | 45 | 37 | | 75 | 57 | | 105 | 73 |
| | 16 | 15 | | 46 | 38 | | 76 | 57 | | 106 | 74 |
| | 17 | 16 | | 47 | 38 | | 77 | 58 | | 107 | 74 |
| | 18 | 17 | | 48 | 39 | | 78 | 59 | | 108 | 75 |
| | 19 | 17 | | 49 | 40 | | 79 | 59 | | 109 | 75 |
| | 20 | 18 | | 50 | 40 | | 80 | 60 | | 110 | 76 |
| | 21 | 19 | | 51 | 41 | | 81 | 60 | | 111 | 76 |
| | 22 | 20 | | 52 | 42 | | 82 | 61 | | 112 | 77 |
| | 23 | 21 | | 53 | 43 | | 83 | 61 | | 113 | 77 |

Примітка: В – ШОЕ методом Вестергрена; П – ШОЕ методом Панченкова.
Усі результати представлені в мм / год.

# Додаток № 2. Опитувальник CHAQ для оцінки індексу функціональної недостатності

CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

1990 © Original version Singh G et al. 1998 © Cross-cultural version Woo P, Murray P, Nugent J

Ми зацікавлені у вивченні того, як хвороба Вашої дини впливає на її/його активність та функціонування у щоденному житті.

Будь ласка, заповніть вільні поля. У послідуючих питаннях відмітьте одну відповідь, яка б найкраще описувала б її/його щоденну активність НА ПРОТЯЗІ ОСТАННЬОГО ТИЖНЯ. ВІДМІЧАЙТЕ ТІЛЬКИ ТІ СКЛАДНОСТІ, ЩО ПОВЯЗАНІ ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ. Якщо більшість дітей віку Вашої дитини не виконують такий вид активності, будь ласка, відмітьте «Не робить за віком». Наприклад, якщо Ваша дитина не виконує якийсь вид дії, тому що вона ще занадто мала, а не через перебіг хвороби, будь ласка відмітьте «Не робить за віком».

| | Без зусиль | З деякими зусиллям | Зі значними зусиллями | Не може виконати | Не робить за віком |
|---|---|---|---|---|---|
| **1. Одягання та догляд** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| - Одягнутися, включаючи зав'язування шнурків та застібання ґудзиків? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Вимити своє волосся на голові? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Зняти шкарпетки? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Підстригти нігті? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **2. Підйом** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| - Встати з низького стільця чи підлоги ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Лягти та встати самостійно із свого ліжка? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **3. Прийом їжі** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| - Порізати шматок м'яса? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Піднести до роту чашку чи склянку? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Відкрити нову коробку з пластівцями? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **4. Ходьба** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| - Ходити надворі по рівній землі? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Піднятися на 5 сходинок ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **5. Гігієна** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| -Самостійно вимити й витерти все тіло? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Прийняти ванну (зайти та вийти)? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Сісти та встати з унітазу чи горщика ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Почистити зуби? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Розчесати волосся? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **6. Радіус дії** | | | | | |
| Чи може Ваша дитина : | | | | | |
| - Дістати важкий предмет(такий як книга) з відстані вище своєї голови? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Нахилитися, щоб дістати речі або шматок папіру з підлоги? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| -Одягнути светр через голову ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| - Повернути шию, щоб подивитися через плече? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

**7. Дрібна моторика**

Чи може Ваша дитина :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| - Писати ручкою/олівцем? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| -Відчинити двері автомобіля? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Відкрити кришку банки, що була попередньо відкритою? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Відкрити і закрити водопровідний кран? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Відкрити двері, якщо попередньо необхідно повернути ручку? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

**8. Активність**

Чи може Ваша дитина :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| - Виконувати доручення поза домом, ходити в магазин? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Сісти та вийти з машини, автобуса? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Кататися на велосипеді? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Виконувати роботу по дому (мити посуд, виносить сміття, прибирати)? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| - Бігати та гратися? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

9. Чи потрібні дитині пристосування при виконанні наступних функцій:

- Палиця
- Ходунці
- Милиці
- Інвалідний візок
- При одяганні (гудзиковий гачок, гачок для блискавки, взуттєвої ріжок з довгою ручкою і т.д.)
- Товстий олівець або спеціальні пристосування для письма
- Спеціально скроструйований стілець
- Спеціальна перекладина у ванній кімнаті
- Предмети з довгою ручкою, щоб що-небудь дістати
- Предмети з довгою ручкою для миття у ванній
- Піднесене сидіння унітазу
- Спеціальне сидіння у ванній
- Консервний ніж (якщо банку вже розкрита)

10. Будь ласка, вкажіть чи є категорії (з перерахованих восьми), в яких Ваша дитина потребує сторонньої допомоги через біль або хворобу.

«одягання та догляд», «піднімання», «прийом їжі», «ходьба», «гігієна», «радіус дії», «дрібна моторика», «активність»

11.БІЛЬ: крім того, ми хотіли б уточнити чи супроводжується хвороба Вашої дитини болем чи ні? Якщо "так", оцініть, якого болю відчував Ваша дитина ЗА ОСТАННЮ ТИЖДЕНЬ? Дайте оцінку болю Вашої дитини, відзначаючи її на спеціальній лінії

Без болі 0 100

Дуже сильна біль

12. ФІНАЛЬНА ОЦІНКА: З огляду на всі негативні сторони хвороби, дайте загальну оцінку стану здоров'я Вашої дитини, відзначаючи це на спеціальній лінії.

дуже добре 0 100

Дуже погано

**Додаток № 3. Копії отриманих патентів за результатами проведеного дослідження**

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 138891

СПОСІБ ПРОВЕДЕННЯ КОРЕКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ КАЛЬЦИДІОЛУ (25(OH)D) ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.12.2019.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ * Ідентифікаційний код 37508596 *

**Продовження додатку 3**

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 139190

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВІДСУТНОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **26.12.2019.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України

Д.О. Романович

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ * Ідентифікаційний код 37508596

**Продовження додатку 3**

УКРАЇНА

# ПАТЕНТ

## НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

## № 141899

**СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ ПРИ ЮВЕНІЛЬНОМУ ІДІОПАТИЧНОМУ АРТРИТІ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **27.04.2020.**

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д.О. Романович

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ * Ідентифікаційний код 37508596

**Додаток № 4. Копії актів впровадження результатів роботи у практичну діяльность.**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. головного лікаря
КМДКЛ №1 м. Києва
В. О. Печериця
2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: Контроль відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті

2. Ким пропонується, адреса: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Проф. Марушко Т.В., аспірант Голубовська Ю.Є., зав. відділенням дитячої кардіоревматології Олексенко О.В., лікар відділення дитячої кардіоревматології Лісовець Т.В.

3. Джерело інформації: Заявка на винахід №201905914. «Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті»

4. Де і коли впроваджено: КМДКЛ №1 м. Київ, відділення дитячої кардіоревматології.

5. Дата початку впровадження: 10.01.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 27 дітей.

7. Результати впровадження:
- позитивні – 26;
- невизначені – 1;
- негативні – 0.

8. Ефективність впровадження: Під контролем відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті можлива корекція лікування.

Медико-соціальний ефект – Корекція лікування із можливістю збільшити час між введенням імунобіологічних препаратів. 7 000-10 000 гривень на одного хворого.

Відповідальна за наукову роботу,

професор кафедри педіатрії-2
НМАПО ім. П.Л. Шупика Т.В. Куріліна

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
_____
в.о. головного лікаря
КМДКЛ №1 м. Києва
В. О. Печериця
2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: «Проведення корекції сироваткого рівня кальцидіолу (25 ОН Д) при ювенільному ревматоїдному артриті»
2. Ким пропонується, адреса: Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Проф. Марушко Т.В., аспірант Голубовська Ю.Є., зав. відділенням дитячої кардіоревматології Олексенко О.В., лікар відділення дитячої кардіоревматології Лісовець Т.В.
3. Джерело інформації: Заявка на винахід №201905913. «Спосіб проведення корекції сироваткого рівня кальцидіолу (25 ОН Д) при ювенільному ревматоїдному артриті»
4. Де і коли впроваджено: КМДКЛ №1 м. Київ, відділення дитячої кардіоревматології.
5. Дата початку впровадження: 10.01.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень: 37 дітей.
7. Результати впровадження:
- позитивні – 32;
- невизначені – 5;
- негативні – 0.

8. Ефективність впровадження: Під контролем сироваткого рівня кальцидіолу (25(ОН)Д) при ювенільному ревматоїдному артриті можлива корекція лікування для профілактики прогресування остеопенічного синдрому.
Медико-соціальний ефект – Корекція лікування для профілактики прогресування остеопенічного синдрому при ювенільному ревматоїдному артриті. Покращення самопочуття, підвищення рухливої активності.

Економічний ефект 100-200 гривень на одного хворого.

Відповідальна за наукову роботу,

професор кафедри педіатрії-2
НМАПО ім. П.Л. Шупика Т.В. Куріліна

**Додаток № 5. Список публікацій здобувача та апробацій результатів дисертації.**

**Список публікацій здобувача за темою дисертації**

1. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м'язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;30:282-96. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

2. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Забезпеченість вітаміном Д та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Здоровье ребенка. 2019;1(14);35-40. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

3. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? Здоровье ребенка. 2019;7(14):6-11. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

4. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ. Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. Здоров'я дитини. 2020.3(15);8-14. *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, частину діагностичних досліджень, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала статтю до друку)*.

5. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y-E. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Neonat Individual Med [Internet]. 2021Mar.20 [cited

2021Mar.24];10(1):e100140. Available from: https://jpnim.com/index.php/jpnim/article/view/e100140 *(Здобувач особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*.

6. Голубовська ЮЄ. Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник матеріалів науково-практичної конференція з міжнародною участю «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України). Київ;2018:21-2. *(Здобувач виконала підбір хворих, статистично опрацювала, підготувала тези до друку)*.

7. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Vitamin D level and bone mineral density in patient with juvenile rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6030. (*Здобувач особисто виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до подачі)*.

8. Marushko T, Holubovska Y, Marushko Y. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP14) level in patients with juvenile idiopathic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4748. (*Здобувач особисто виконала підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала абстракт до подачі).*

9. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, Глядєлова НП, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 138891. 2019 грудень 10. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, здобувач особисто проводила набір учасників дослідження, брала участь в їхньому клінічному обстеженні, аналізі та*

*узагальненні отриманих результатів, самостійно сформулювала формулу патенту та його текст).*

10. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, Куріліна ТВ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті. Патент України на корисну модель № 141899. 2020 квітень 27. *(Здобувачеві належить ідея дослідження, здобувач особисто проводила набір учасників дослідження, брала участь в їхньому клінічному обстеженні, аналізі та узагальненні отриманих результатів, самостійно сформулювала формулу патенту та його текст).*

11. Марушко ТВ, Голубовська ЮЄ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики відсутності прогресування запальної активності при ювенільному ревматоїдному артриті. Патент України на корисну модель № 139190. 2019 грудень 26. *(Здобувач самостійно займалась набором учасників дослідження, брала участь в обстеженні хворих, проведенні аналізу, узагальненні отриманих результатів та написанні формули, тексту патенту).*

12. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y, Marushko Y. Osteocalcin: assessing bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis / Pediatric Rheumatology 2020, 18(Suppl 2):P048. *(Особистий внесок: проаналізовано та інтерпретовано сучасний стан проблеми, виконано підбір хворих, статистично опрацювано, проаналізувано та узагальнено дані).*

13. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska Y, Marushko Y. Growth pattern in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis/ Pediatric Rheumatology 2020, 18(Suppl 2): P094. *(Особистий внесок: проаналізовано та інтерпретовано сучасний стан проблеми, виконано підбір хворих, статистично опрацювано, проаналізувано та узагальнено дані).*

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю (присвячена 100-річчю заснування НМАПО імені П. Л. Шупика) «Складний пацієнт в практиці педіатра» Київ, 15 березня 2018 (доповідь на тему: Особливості захворювання респіраторного тракту при лікуванні ЮРА у дітей).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю (присвячена 100-річчю заснування НМАПО імені П. Л. Шупика) «European Biomedical Yong Scientist Conference NMAPE», Київ, 19-21 квітня 2018 (доповідь та тези на тему: Фізичний розвиток, стан кісткової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит).

3. Annual European Congress of Reumatology EULAR, Amsterdam, 13-16 June, 2018 (abstract on the topic: Influence of using adalimumab in complex treatment on frequency of eyes involvement in patients with JIA).

4. XX (щорічної) Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам’яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова, м.Харків, 19-21 вересня, 2018 (доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. на тему: Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м’язової системи у дітей із захворюваннями суглобів).

5. Науково-практична конференція асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування», Київ, 28-29листопада 2018 (доповідь на тему: Фізичний розвиток хворих на ювенільний ревматоїдний артрит).

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю (присвячена 60-річчю заснування кафедри педіатрії-2 НМАПО імені П. Л. Шупика) «Складний пацієнт в практиці педіатра» Київ, 12 березня 2019

(доповідь на тему: Особливості остеопенічного синдрому залежно від методів терапії при ЮРА; доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. на тему: Удосконалення диференціальної діагностики та прогнозу перебігу ювенільного артриту з урахуванням рівня кальпротектину сироватки крові).

7. Науково-практична конференція (присвячена 90-річчю з Дня народження академіка Б.Я. Резника) «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» Одеса, 11-12 квітня 2019 (доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. на тему: Проведення корекції сироваткового рівня кальцидіолу (25(OH)D) при ювенільному ревматоїдному артриті).

8. Науково-практична конференція «Наукові розробки та їх використання в лабораторній діагностиці та клінічній практиці» в рамках VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» Київ, 17-19 квітня 2019 (доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. на тему: Сучасні аспекти контролю ефективності лікування при ювенільному ідіопатичному артриті).

9. Annual European Congress of Reumatology EULAR, Madrid, 12-15 June, 2019 (abstracts on the topic: Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis; Vitamin D level and bone mineral density in patients with juvenile rheumatoid arthritis).

10. XXI всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвячена 75-річчю кафедри педіатрії №2 НМУ, Львів, 18-19 вересня 2019 (доповідь Марушко Т.В., Козачук В.Г., Голубовська Ю.Є. на тему: Моніторинг безпеки фармакологічної терапії при ювенільному ідіопатичному артриті; стендова доповідь на тему: Соціальний супровід хворих на ювенільний ревматоїдний артрит в м. Києві).

11. Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0», Київ, 19 лютого 2020 року (доповідь на тему: Можливості профілактики та прогнозування остеопенії при ювенільному ідіопатичному артриті).

12. 26th European Paediatric Rheumatology Congress, (PReS 2020), Virtual Platforma, September 23-25, 2020 ( abstracts and E-Poster presentation on the such topics:

– Growth pattern in patients with juvenile idiopathic arthritis by T. Marushko, Yu. Holubovska, Ye.-E. Kulchytska, Yu. Marushko;

– Osteocalcin: assessing bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis by T. Marushko, Yu. Holubovska, Ye.-E. Kulchytska, Yu. Marushko;

– Anti-adalimumab antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis: prevalence rate and clinical relevance by T. Marushko, Yu. Holubovska, O. Onufreiv, Yu. Marushko.

13. Науково-практична конференція «Медіатори запалення – їх роль у патогенезі захворювань» в рамках Міжнародного конгресу з лабораторної медицини, м. Київ, 23-25 вересня 2020 р. (доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є., Онуфреїв О.Є. на тему: Лабораторний контроль ефективності імунобіологічної терапії при ювенільному ревматоїдному артриті; доповідь Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є., Онуфреїв О.Є. на тему: Лабораторні та клінічні аспекти при ювенільному ревматоїдному артриті на етапі ремісії).