**УДК: 616.72-002+616.74-018.38-002]-053.2-036.8-037**

**ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ ЕНТЕЗИТ-АСОЦІЙОВАНОГО ВАРІАНТУ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ**

Джус М.Б.1, Марушко Т.В. 1, Носовець О.К.2

1. Національний медичний університет ім. Богомольця О.О.
2. Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

**Ключові слова:** Ювенільний ідіопатичний артрит, ентезит-асоційований варіант, дорослі, прогноз, віддаленні наслідки, JADI

**Резюме.** Відомо, що ентезит-асоційований варіант ЮІА, в ряді випадків, може призводити до розвитку значних як позасуглобових, так і суглобових пошкоджень. Переважно уражаються кульшові та колінні суглоби з обмеженням їх функції та розвитком анкілозів, що потребує проведення оперативного втручання у цих пацієнтів, а також часто розвивається катаракта та сліпота через ураження очей в дитячому віці. Нашою *метою* було оцінити фактори ризику розвитку в дорослому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень при о ентезит-асоційованому варіанті ЮІА та розробити прогностичну модель їх розвитку. **Матеріали та методи дослідження.** В дослідження включено 21 дорослих пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА. Ретроспективно проаналізовано медичну документацію пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА, з врахуванням клінічних проявів в дебюті захворювання, лабораторних показників та відповідь на проведену терапію. В дорослому віці для оцінки віддалених наслідків ЮІА використовували інтегральний індекс пошкодження суглобових  (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень. **Результати досліджень**. Методом бінарної логістичної регресії виявлено фактори несприятливого прогнозу та розроблено математичну модель прогнозування ймовірності  виникнення віддалених негативних наслідків ентезит-асоційованого ЮІА у вигляді суглобових та позасуглобових уражень. **Висновки. 1.** Факторами ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА є вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві дактилітів, симетричного артриту, болю в хребті, активність за JADAS в дитинстві, прийом глюкокортикоїдів, потреба в інтенсифікації терапії. 2. Розроблено прогностичну модель розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА. Заявлений спосіб прогнозування віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮІА у дорослому віці є ефективним, що дозволяє визначити несприятливий перебіг захворювання та може стати основою до персоніфікованого лікування для запобігання розвитку значних суглобових та позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮІА у дорослому віці.

**PREDICTION OF LONG-TERM EFFECTS OF ENTHESITIS-ASSOCIATED VARIANT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Dzhus M.B.1, Marushko T.V.1, Nosovets O.K.2

1. O.O. Bohomolets National Medical University
2. National Technical University of Ukraine "Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

**Key words:** Juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-associated variant, adults, prognosis, long term damages, JADI

**Abstract.** It is known that the enthesitis-associated variant of JIA, in some cases, can lead to significant development of both extra-articular and articular damages. Predominantly hip and knee joints are affected with limitation of their function and the development of ankylosis, requiring surgical intervention in these patients, as well as cataracts and blindness often developed due to uveitis in childhood. The **aim** of the study was to evaluate the risk factors of articular and extra-articular damages in adults with the enthesitis-associated variant of the JIA and to work out a prognostic model for their development. **Materials and methods of research**. The study included 45 adult patients with enthesitis-associated variant of the JIA. Retrospective analysis of medical records of patients with enthesitis-associated variant of JIA was made, taking into account clinical manifestations in the onset of the disease, laboratory parameters and response to therapy. In adulthood, the integral index of articular (JADI-A) and extra-articular (JADI-E) damages was used to assess the long-term effects of JIA. **Results**. Unfavorable prognostic factors were revealed by method of binary logistic regression. Mathematical model for predicting the probability of long-term negative articular and extra-articular damages of poly-articular JIA was developed. Conclusions 1. The risk factors for the development of articular and extra-articular damages in adulthood in patients with the enthesitis-associated variant of the JIA are the patient's age at the onset of the disease, the delay in diagnosis, the presence of dactylitis in childhood, symmetrical arthritis, spinal pain, JADAS activity in childhood, the history of glucocorticoids intake, need for intensified therapy. 2. A prognostic model for the development of articular and extra-articular damages in adult patients with an enthesitis-associated variant of the JIA has been developed. This model is effective and allows determine the adverse course of the disease and can be the basis for personalized treatment for the prevention of the development of significant articular and extra-articular damages of JIA.

**Вступ.** Ентезит-асоційований артрит – це один з семи варіантів ювенільного ідіопатичного артриту, згідно з класифікацією міжнародної ліги асоціації ревматологів (International League of Associations for Rheumatology - ILAR) [1]. Характерною ознакою цього варіанту є дебют захворювання у віці, старше 6 років. Частіше хворіють хлопчики, а клінічна картина супроводжується наступними ознаками: симетричні артрити великих суглобів, бурсити, гострі іридоцикліти та ентезопатії. У 90 % хворих виявляють присутність генетичної асоціації з HLA B27 антигеном. У дорослому віці в таких хворих часто розвивається сакроіліїт та спонділоартропатії. За ILAR критеріями включення цього варіанту артриту є артрит і ентезити, або артрит, або ентезит із такими двома ознаками:

а) чутливість сакроіліальних з’єднань і/або запальний біль у спині

б) наявність HLА B27

в) початок артриту у хлопчиків після 6 років

г) гострий (симптоматичний) передній увеїт

д) анамнестичні дані про анкілозуючий спондиліт, ентезит-асоційований артрит, сакроіліїт із запальними захворюваннями кишечника, синдром Рейтера, або гострий передній увеїт у осіб першого ступеня спорідненості.

Критеріями виключенняентезит-асоційованого артриту є:

1. Псоріаз або сімейний псоріаз у осіб першого ступеня спорідненості
2. Позитивний ревматоїдний фактор (IgM) щонайменше двічі впродовж 3 місяців
3. Наявність проявів системного ЮІА.

Оскільки при цьому варіанті артриту вражаються не лише великі суглоби та хребет, а й виявляють позасуглобові ураження у вигляді іридоциклітів та увеїтів, важливим є вивчення віддалених суглобових та позасуглобових наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮІА в дорослому віці.

Нашою *метою* було оцінити фактори ризику розвитку в дорослому віці суглобових та позасуглобових пошкоджень при ентезит-асоційованому варіанті ЮІА та розробити прогностичну модель їх розвитку.

**Матеріали та методи дослідження**

В дослідження було включені дані 21 дорослих пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА. В цю групу ввійшли хворі з різних регіонів України, яким було встановлено діагноз ЮІА в період між 1984 та 2014 р.

Критеріями включення були хворі віком старше 18 років з діагнозом ЮІА за класифікацією ILAR. В дослідження не включали пацієнтів з тривалістю захворювання менше 3 роки.

Всі пацієнти були обстежені амбулаторно або стаціонарно на базі Олександрівської міської клінічної лікарні м. Київ у період між квітнем 2015 та березнем 2017 р. Хворим з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА проводили оцінку активності захворювання за JADAS та DAS28, оцінювали функціональний стан за шкалою HAQ. Для оцінки віддалених наслідків ЮІА використовували інтегральний індекс пошкодження суглобових  (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [2]. Крім того, ретроспективно проаналізовано медичну документацію пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА, а саме – вік дебюту захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, активність захворювання в дебюті за шкалою JADAS, тривалість ранкової скутості в дебюті захворювання, клінічні прояви, характер суглобового синдрому та системних уражень (в тому числі наявність увеїту, висипки, лихоманки, лімфоаденопатії), наявність ревматоїдного фактору, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду, HLA-B27 антигену, антинуклеарного фактору, рівень ШОЕ та СРБ в дебюті захворювання та на тлі лікування, оцінки загального стану пацієнтом та лікарем в дебюті захворювання за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), проведене медикаментозне лікування з врахуванням наявності чи відсутності глюкокортикоїдної терапії (ГК), базисної терапії протиревматичними хворобомодифікуючими препаратами (БПРП) та імунобіологічної терапії (ІБТ) та потреби в інтенсифікації терапії .

**Статистичний аналіз**

Статистичний аналіз проводили за допомогою методів описової статистики та шляхом розрахунку показників відношення шансів. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення (SD) для безперервних змінних у випадку нормального розподілу даних та медіана (25% квартиль; 75% квартиль) у протилежному випадку. Перевірка розподілу даних проведена за допомогою непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння груп досліджених за кількісними ознаками використано критерії Стьюдента та Манна-Уітні, для якісних - критерій χ2 Пірсона. Розрахунок показників відношення шансів і довірчого інтервалу (95% ДІ) проведено для випадків коли незалежна змінна є бінарною і для випадків коли незалежна змінна є кількісною (безперервною). Для кількісних змінних використана оцінка Мантеля-Хензеля, яка являє собою скориговане відношення шансів і дозволяє отримати оцінку значущості ознаки для подібного типу даних. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії. Модель має вигляд:

де *р* – ймовірність настання прогнозованої події, а

– величина, яка інтегрально характеризує ступінь впливу прогностично значущих факторів на ймовірність *р* виникнення прогнозованого події.

Cтатистично значимим вважалося значення імовірності p<0,05. При аналізі використовували пакет для статистичної обробки даних IBM SPSS Statistics 21.0.

**Результати власних досліджень**.

Серед обстежених хворих домінували чоловіки, а саме 3 жінки (14,3%) та 18 (85,7%) чоловіки, середній вік на момент огляду становив 22,2±3,8 роки. Середній вік початку захворювання становив 13,8±2,2 років, а середня тривалість захворювання на момент огляду становила 5,8±3,4 років. Медіана відтермінування діагнозу, тобто затримка в постановці діагнозу становила 4,0 міс. (від 1 до 16 міс.).

В обстежених дорослих пацієнтів з ЮІА у 6 (28,6%) виявлено розвиток суглобових пошкоджень та у 5 (23,8%) – позасуглобових, що за інтегральними показниками віддалених наслідків оліартикулярного варіанту ЮІА відповідало JADI-A – 0,4±0,9 (від 0 до 4) та JADI-E – 0,3±0,6 (від 0 до 2).

З метою визначення факторів ризику несприятливого прогнозу та розвитку негативних пошкоджень при ентезит-асоційованому варіанті ЮІА всі пацієнти розділені у відповідності до наявності суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослому віці (табл. 1). Відсутність суглобових пошкоджень виявлено у 15 хворих (71,4%), а позасуглобових пошкоджень – у 16 пацієнтів (76,2%). Встановлено, що в пацієнтів з суглобовими та позасуглобовими пошкодженнями захворювання дебютувало в молодшому віці, порівняно з пацієнтами без таких пошкоджень. Важливо, що в середньому діагноз був встановлений через 24 місяців (Ме 5; 63) після початку перших клінічних проявів ЮІА у пацієнтів з суглобовими пошкодженнями, на відміну від 3,5 місяців (Ме 1,7; 18) у пацієнтів без розвитку суглобових пошкоджень (p<0,05). Позасуглобові пошкодження також частіше розвивалися у тих пацієнтів, в яких була затримка встановлення діагнозу до 48 (Ме 15,7; 69) місяців (p<0,05). Виявлено, що на формування віддалених наслідків не впливає ні стать пацієнтів, ні тривалість захворювання.

**Таблиця 1.** Загальна клінічна характеристика пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Суглобові пошкодження | Позасуглобові пошкодження |
| Відсутні (n=15) | JADI-A≥1(n=6) | р | Відсутні (n=16) | JADI-E≥1 (n=5) | р |
| Стать (ж/ч) | 3 (20%)/ 12 (80%) | 0 (0%)/ 6 (100%) | >0,05 | 2 (12,5%) / 14 (87,5%) | 1 (20%) / 4 (80%) | >0,05 |
| Вік на момент початку захворювання | 14,2±17,7 | 13,0±3,2 | <0,05 | 14,3±1,7 | 12,4±3,3 | <0,05 |
| Час відтермінування діагнозу (міс.) | 3,5(1,7; 18) | 24(5; 63) | <0,05 | 3,5 (2; 12) | 48(15,7; 69) | <0,05 |
| Тривалість захворювання, роки | 4 (3; 7) | 6 (4; 11) | >0,05 | 4 (4; 6,7) | 8 (3; 13) | >0,05 |

Аналізуючи клінічні прояви пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дитячому віці (табл. 2), виявлено, що в тих пацієнтів, в яких була в дебюті більш виражена клінічна картина з наявністю лихоманки, дактилітів та з високою активністю за JADAS, рідше спостерігалися віддалені суглобові наслідки, що можна пояснити частішим призначенням їм протизапальної імунодепресивної терапії (табл.4) у вигляді ГК (p<0,05). Тоді як позасуглобові пошкодження, частіше розвивалися у пацієнтів з наявністю в дебюті артриту більше трьох суглобів, симетричного артриту, болю в хребті, в т.ч. шийному його відділі та ентезитів.

**Таблиця 2.** Аналіз клінічних проявів у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дитячому віці

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клінічні прояви | Суглобові пошкодження | Позасуглобові пошкодження |
| Відсутні (n=15) | JADI-A≥1(n=6) | р | Відсутні (n=16) | JADI-E≥1 (n=5) | р |
| Тривалість ранкової скованості | 35 (10; 45) | 30 (22; 112) | >0,05 | 30 (30; 40) | 32 (2,5; 82,5) | >0,05 |
| Наявність лімфаденопатії чи спленомегалії в дебюті | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Артрит >3 суглобів в дитинстві | 9 (60%) | 4 (66,7%) | >0,05 | 4 (25%) | 3 (60%) | <0,05 |
| Наявність симетричного артриту в дебюті | 5 (33,3%) | 2 (33,3%) | >0,05 | 4 (25%) | 3 (60%) | <0,05 |
| Наявність артриту кистей в дебюті  | 6 (40%) | 2 (33,3%) | >0,05 | 7 (43,8%) | 1 (20%) | >0,05 |
| Наявність болю в хребті  | 7 (46,7%) | 3 (50%) | >0,05 | 6 (37,5%) | 4 (80%) | <0,05 |
| Наявність болю в шийному відділі хребта  | 3 (20%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 2 (12,5%) | 2 (40%) | <0,05 |
| Наявність лихоманки  | 4 (26,7%) | 0 (0%) | <0,05 | 3 (18,8%) | 1 (20%) | >0,05 |
| Наявність шкірних висипань  | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Наявність увеїту  | 1 (6,7%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 0 (0%) | 2 (40%) | >0,05 |
| Рентгенологічні зміни в дитинстві  | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Гепатомегалія  | 1 (6,7%) | 0 (0%) | >0,05 | 1 (6,3%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Наявність ентезитів  | 10 (66,7%) | 4 (66,7%) | >0,05 | 9 (56,3%) | 5 (100%) | <0,05 |
| Наявність дактилітів  | 10 (66,7%) | 2 (33,3%) | <0,05 | 10 (62,5%) | 2 (40%) | >0,05 |
| ВАШ в дебюті ЮІА, мм | 56,0±17,1 | 56,0±20,7 | >0,05 | 58,4±17,7 | 44,5±10,2 | <0,05 |
| ВАШ на тлі лікування в дитинстві, мм | 47,0±19,5 | 54,0±20,7 | >0,05 | 51,5±19,9 | 35,0±7,1 | <0,05 |
| JADAS в дебюті ЮІА, бали | 13,1±7,6 | 9,8±5,3 | <0,05 | 12,9+7,0 | 6,0+2,8 | <0,05 |

При аналізі лабораторних (табл. 3) показників в дитячому віці пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА встановлено, що групи пацієнтів не відрізнялися за наявністю HLA-B27 антигену, ревматоїдного фактору, А-ЦЦП, однак у пацієнтів з відсутніми суглобовими та позасуглобовими проявами виявлена вища лабораторна активність у дебюті захворювання (p<0,05).

**Таблиця 3.** Аналіз лабораторних даних пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дитячому віці

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лабораторні дані | Суглобові пошкодження | Позасуглобові пошкодження |
| Відсутні (n=15) | JADI-A≥1(n=6) | р | Відсутні (n=16) | JADI-E≥1 (n=5) | р |
| HLA-B27 позитивність у дитячому віці | 11 (73,3%) / у 1 не дослідж. | 6 (100%) / у 0 не дослідж. | >0,05 | 13 (81,2%) / у 0 не дослідж. | 4 (80%) / у 1 не дослідж. | >0,05 |
| Наявність А-ЦЦП в дебюті ЮІА  | 0 (0%) / у 5 не дослідж. | 0 (0%) / у 4 не дослідж. | >0,05 | 0 (0%) / у 5 не дослідж. | 0 (0%) / у 2 не дослідж. | >0,05 |
| РФ (+) в дебюті ЮІА | 0 (0%) | 0 (0%) | - | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| ШОЕ в дебюті ЮІА, мм/год  | 33 (16,5; 50,5) | 7 (6,5; 45,5) | <0,05 | 36 (14; 52) | 9,5 (7; 19,5) | <0,05 |
| ШОЕ на тлі лікування в дитинстві, мм/год | 7,5 (4,2; 15,7) | 13 (3; 14) | >0,05 | 7,5 (4,2; 17,2) | 13 (3; 14) | >0,05 |
| СРБ в дебюті захворювання | 6 (6; 9) | 12 (9; 14) | >0,05 | 24 (12; 26) | 6 (6; 11) | <0,05 |

Примітка: \*Медіана (25% квартиль; 75% квартиль)

Пацієнти, в яких розвинулися суглобові пошкодження вдорослому віці, рідше отримували ГК, порівняно з пацієнтами без суглобових пошкоджень, однак за тривалістю прийому ГК та кумулятивною дозою вони не відрізнялися між собою (Табл. 4). Також не виявлено достовірних відмінностей у цих групах пацієнтів за прийомом БПРП, кількістю призначених БПРП та тривалістю їх прийому, як і наявністю ІБТ. Однак, встановлено, що за характером клінічної картини, активності захворювання, пацієнти з розвитком суглобових та позасуглобових пошкоджень частіше потребували інтенсифікації терапії як БПРП, так і ІБТ.

**Таблиця 4.** Аналіз проведеного лікування пацієнті з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дитячому віці

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

Примітка: БПРП – базисні протиревматичні препарати, ІБТ- імунобіологічна терапія, ГК- глюкокортикоїди

Нами проведено аналіз клінічних проявів у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дорослому віці (Табл. 5). Встановлено, що пацієнти з сулобовими пошкодженнями в дорослому віці частіше мали симетричне ураження суглобів (33,3% пацієнтів з суглобовими пошкодженнями проти 6,7% без пошкоджень, p<0,05). Також виявлено, що у дорослому віці пацієнти з позасуглобовими проявами мали більш виражені рентгенологічні зміни, фуккціональну недостатність суглобів, тривалішу ранкову скутість та в них частіше виявляли симетричне ураження суглобів, лімфаденопатію, біль в хребті та вищу активність за JADAS, ніж у пацієнтів, без розвитку позасуглобових пошкоджень.

**Таблиця 5.** Аналіз клінічних проявів у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в **дорослому віці**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клінічні прояви | Суглобові пошкодження | Позасуглобові пошкодження  |
| Відсутні (n=15) | JADI-A≥1(n=6) | р | Відсутні (n=16) | JADI-E≥1 (n=5) | р |
| Рентгенологічна стадія у дорослому віці: |  |  |  |  |  |  |
| 0 | 4 (26,7%) | 0 (0%) | >0,05 | 4 | 0 (0%) | <0,05 |
| 1 | 6 (40%) | 2 (33,3%) | 7 | 1 (20%) |
| 2 | 4 (26,7%) | 3 (50%) | 5 (31,3%) | 2 (40%) |
| 3 | 1 (6,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20%) |
| 4 | 0 (0%) | 1 (16,7%) | 0 (0%) | 1 (20%) |
| ФНС у дорослому віці |  |  |  |  |  |  |
| 0 | 5 (33,3%) | 0 (0%) | >0,05 | 5 (31,3%) | 0 (0%) | <0,05 |
| 1 | 5 (33,3%) | 3 (50%) | 6 (37,5%) | 2 (40%) |
| 2 | 4 (26,7%) | 2 (33,3%) | 5 (31,3%) | 1 (20%) |
| 3 | 1 (6,7%) | 1 (16,7%) | 0 (0%) | 2 (40%) |
| Наявність системних проявів  | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Тривалість ранкової скованості | 10 (5; 40) | 7,5 (3,7; 37,5) | >0,05 | 5 (5; 10) | 40 (20; 50) | <0,05 |
| Наявність поліартриту | 1 (6,7%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 1 (6,3%) | 1 (20%) | >0,05 |
| Наявність артриту кистей  | 1 (6,7%) | 0 (0%) | >0,05 | 1 (6,3%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Наявність симетричного артриту | 1 (6,7%) | 2 (33,3%) | <0,05 | 0 (0%) | 3 (60%) | <0,05 |
| Наявність лімфаденопатії та/або спленомегалії | 0 (0%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 0 (0%) | 1 (20%) | <0,05 |
| Наявність шкірних висипань | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 | 0 (0%) | 0 (0%) | >0,05 |
| Наявність увеїту | 1 (6,7%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 0 (0%) | 2 (40%) | <0,05 |
| Наявність олігоартриту | 14 (93,3%) | 5 (83,3%) | >0,05 | 15 (93,7%) | 4 (80%) | >0,05 |
| Наявність дактилітів | 2 (13,3%) | 1 (16,7%) | >0,05 | 2 (12,5%) | 1 (20%) | >0,05 |
| Наявність болю в хребті | 8 (53,3%) | 5 (83,3%) | >0,05 | 8 (50%) | 5 (100%) | <0,05 |
| Потреба в протезувaнні | 0 (0,0%) | 3 (50%) | <0,05 | 4 (25%) | 3 (60%) | >0,05 |
| Кількість болючих суглобів | 0,5 (0; 3,5) | 3 (1,5; 5,5) | >0,05 | 0 (0; 2) | 5 (4; 7,5) | >0,05 |
| Кількість деформованих суглобів, анкілозів або протези | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | >0,05 | 0 (0; 0) | 0,5 (0; 1) | >0,05 |
| Кількість припухлих суглобів | 0 (0; 0) | 0 (1,5; 2,5) | >0,05 | 0 (0; 0) | 1 (0,5; 2,5) | >0,05 |
| ВАШ пацієнт | 30 (8; 50) | 35 (10; 62) | >0,05 | 10 (8,5; 37,5) | 60 (45; 71) | <0,05 |
| JADAS , бали | 6,1±5,5 | 10,8±9,1 | >0,05 | 5,7±6,7 | 12,8±74,8 | <0,05 |

Аналіз лабораторних даних у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дорослому віці (Табл.6) показав, що група пацієнтів з наявністю суглобових та позасуглобових пошкоджень мали вищі рівні СРБ (p<0,05), а група пацієнтів з наявністю позасуглобових пошкоджень мали частіше позитивний АНФ.

**Таблиця 6**. Аналіз лабораторних даних у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА в дорослому віці

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

Примітка: ШОЕ –швидкість осідання еритроцитів; СРБ –С-реактивний білок; РФ –ревматоїдний фактор; А-ЦЦП- антитіла до циклічного цитрулінового пептиду.

Методом розрахунку відношення шансів та довірчого інтервалу було відібрано ряд показників пацієнтів, які пов'язані з розвитком негативних наслідків ЮІА. Даний підхід дозволяє кількісно оцінити зв'язок між показниками та настанням несприятливої події, а також з високою точністю обрати найбільш статистично значимі ознаки. Для розрахунку коефіцієнтів моделі на основі відібраних показників застосовано метод бінарної логістичної регресії. Таким методом було вибрано клінічні та лабораторні фактори несприятливого прогнозу. Нижче наводимо результати аналізу факторів ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A (табл. 7) та позасуглобових пошкоджень JADI-Е (табл. 8).

**Таблиця 7.** Фактори ризику розвитку суглобових пошкоджень JADI-A ентезит-асоційованого варіанту ЮІА

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

Як видно з табл. 7, факторами ризику розвитку суглобових пошкоджень (JADI-A) ентезит-асоційованого варіанту ЮІА є: вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві дактилітів, гарячки, рівень ШОЕ в дебюті захворювання, активність за JADAS в дитинстві, прийом ГК, потреба в інтенсифікації терапії, прийом ІБТ. Показник наявності дактилітів в дитинстві не увійшов до табл. 7 в зв’язку з неможливістю розрахувати показники відношення шансів для нульових категорій, однак був визнаний значим за попереднім аналізом. Втаблиці 8 представлено фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень (JADI-Е) ентезит-асоційованого варіанту ЮІА, до яких входять вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві симетричного артриту, болю в хребті та в його шийному відділі, рівень ШОЕ та СРБ в дебюті захворювання, оцінка загального стану за ВАШ в дитинстві пацієнтом та лікарем, активність за JADAS в дитинстві, потреба в інтенсифікації терапії.

**Таблиця 8.** Фактори ризику розвитку позасуглобових пошкоджень

(JADI-Е) ентезит-асоційованого варіанту ЮІА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Уніваріантний аналіз | Мультиваріантний аналіз |
| OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p |
| Вік пацієнта на початку захворювання, р | 0,736 | 0,613-0,884 | 0,011 | 0,124 | 0,074-0,243 | 0,001 |
| Час відтермінування встановлення діагнозу, міс | 1,032 | 1,015-0,050 | 0,001 | 3,021 | 1,512-9,123 | 0,001 |
| Наявність симетричного артриту в дитинстві | 7,200 | 2,742-18,905 | 0,001 | 7,817 | 2,814-19,001 | 0,001 |
| Наявність болю в хребті в дитинстві | 7,333 | 2,896-18,571 | 0,001 | 8,034 | 1,394-19,605 | 0,001 |
| Наявність болю в шийному відділі хребта в дитинстві | 5,001 | 1,768-14,144 | 0,002 |  |  | NS |
| ШОЕ в дебюті захворювання | 0,881 | 0,828-0,923 | 0,002 |  |  | NS |
| СРБ в дебюті захворювання | 0,775 | 0,678-0,885 | 0,001 |  |  | NS |
| ВАШ в дитинстві пацієнт | 0,836 | 0,744-0,938 | 0,002 |  |  | NS |
| ВАШ в дитинстві лікар | 0,912 | 0,849-0,980 | 0,012 |  |  | NS |
| Активність за JADAS в дитинстві | 0,744 | 0,619-0,893 | 0,002 | 0,341 | 0,231-0,657 | 0,002 |
| Потреба в інтенсифікації терапії | 1,605 | 1,003-1,839 | 0,001 | 2,547 | 1,657-4,061 | 0,003 |

При детальному аналізі результатів дослідження уніваріантного та мультиваріантного аналізу показників було відібрано найбільш вагомі фактори з математичної та медичної точки зору, на підставі яких розроблено математичну модель прогнозування ймовірності виникнення віддалених негативних наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮІА у вигляді суглобових та позасуглобових уражень.

Для аналізу суглобових уражень використовують значення

,

 – вік пацієнта на початку захворювання, *роки*;

 – час відтермінування діагнозу, *міс*;

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

 – активність за JADAS в дитинстві, *бали*;

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

, , … – відповідні вагові коефіцієнти для показників суглобових уражень;

 – константа, яка враховує суглобові ураження.

Для прогнозування віддалених наслідків позасуглобових уражень ентезит-асоційованого варіанту ЮІА використовують наступну формулу:

,

де – вік пацієнта на початку захворювання, роки;

 – час відтермінування діагнозу, *міс*;

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

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

 – активність за JADAS в дитинстві, *бали*;

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

, , … – відповідні вагові коефіцієнти для показників позасуглобових уражень;

 – константа, яка враховує позасуглобові ураження.

Для розрахунку ймовірності виникнення суглобових уражень (JADІ-A) ентезит-асоційованого варіанту ЮІА показник z вираховується за формулою:

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

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

Використання запропонованої моделі може бути проілюстрована такими прикладами.

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

Розрахунок ризику розвитку суглобових пошкоджень:

,

Розрахунок ризику розвитку позасуглобових пошкоджень:

,

.

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

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

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

Розрахунок ймовірності виникнення суглобових уражень (JADІ-A):

,

.

Розрахунок ймовірності виникнення позасуглобових уражень (JADI-E):

,

.

Прогнозований ризик розвитку віддалених суглобових наслідків JADI-A становить 1,9%, позасуглобових наслідків JADI-E становить 100%. Цей результат співпадає з нашим клінічним спостереженням, оскільки у хворого О. не розвинулися в дорослому віці значні суглобові пошкодження, однак виникли прояви позасугловових пошкоджень у вигляді катаракти та остеопорозу.

**Обговорення результатів**. В 2005 році група авторів на чолі з Viola S. запропонували систему оцінки в балах [2] суглобових та позасуглобових пошкоджень ЮІА за спеціальними індексами JADI (від англ. Juvenile Arthritis Damage Index). Суглобові пошкодження (JADI-A від англ. Articular) рекомендовано оцінювати у дорослих з ЮІА за сумою балів, що підраховуються за наявності значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів, у певних суглобах. Позасуглобові пошкодження (JADI-E від англ. Extra Articular) у дорослому віці оцінюють в балах з урахуванням уражень очей, м'язово-скелетної системи, шкірних покровів, ендокринної системи та розвитку амілоїдозу. Цей метод дозволяє не лише констатувати наявність уже сформованих негативних наслідків у дорослих, які хворіють з дитячого віку на ЮІА, а й кількісно їх оцінити. Однак він не враховує наявність в дитячому віці факторів ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень, а за його допомогою неможливо спрогнозувати розвиток цих пошкоджень. За результатами досліджень Омельченко Л.І. та ін. [3], розроблено спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, що здійснюють на підставі аналізу клінічних та лабораторних показників у дебюті захворювання з подальшим обчисленням ймовірності несприятливого перебігу ЮРА. Цей спосіб полягає в прогнозуванні перебігу ЮРА на підставі аналізу таких факторів, як ранній вік початку захворювання, розвиток поліартритичного суглобового синдрому за перші 6-8 місяців хвороби, спадковість обтяжена ревматичними захворюваннями, ступінь активності захворювання в дебюті захворювання, поліартритичний синдром в дебюті, ураження хребта в дебюті, розвиток функціональної недостатності в 6-8 місяців хвороби, стійко підвищені показники ШОЕ, С-реактивного білка, альфа-2-глобуліну. Цей спосіб характеризується такою перевагою, як оцінка прогнозування перебігу ЮІА на ранньому етапі хвороби з врахуванням клінічних та лабораторних факторів ризику. Однак, на відміну від нашого дослідження, за допомогою цього методу немає можливості прогнозувати перебіг різних варіантів ЮІА, зокрема, ентезит-асоційованого варіанту ЮІА. Також, цей спосіб не дає можливість прогнозування віддалених наслідків ЮІА в дорослому віці, зокрема, розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень. В 2014 р. Бойко Я. Є. та співавтори [4] запропонували спосіб прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу. Однак, наш спосіб відрізняється тим, що використовують прості клінічні та лабораторні маркери, які є доступними та не потребують спеціаліальних цитокінових лабораторних досліджень, та за допомогою запропонованого нами методу можна прогнозувати розвиток суглобових та позасуглобових пошкоджень. В нашій попередній роботі [5] ми оцінювали віддалені наслідки ЮІА залежно від наявності HLA-B 27, АНФ та РФ, однак не вивчалися фактори ризику розвитку віддалених наслідків в дорослому віці при різних варіантах ЮІА.

Однак, наша робота має деякі обмеження, оскільки в дослідження включено невелика група пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА. Це захворювання внесено до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, згідно з наказом МОЗ ([№ 919 від 30.12.2015](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0126-16/paran2#n2) та [№ 731 від 29.06.2017](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0910-17/paran2#n2)), що обмежує спостереження за такими пацієнтами в дорослому віці та потребує створення всеукраїнського реєстру пацієнтів з ЮІА в дорослому віці не залежно від прийому ІБТ, для проведення оцінки стану та призначеної терапії і її ефективності. Тому створення та ведення державного реєстру громадян, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання є необхідним. Однак на сьогодні порядок ведення такого реєстру не затверджено, як і перелік та обсяг ліків для терапії рідкісних захворювань.

**Висновки: 1.** Факторами ризику розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА є вік пацієнта на початку захворювання, час відтермінування встановлення діагнозу, наявність в дитинстві дактилітів, симетричного артриту, болю в хребті, активність за JADAS в дитинстві, прийом глюкокортикоїдів, потреба в інтенсифікації терапії.

2. Розроблено прогностичну модель розвитку суглобових та позасуглобових пошкоджень в дорослому віці у пацієнтів з ентезит-асоційованим варіантом ЮІА. Заявлений спосіб прогнозування віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанту ЮІА у дорослому віці є ефективним, що дозволяє визначити несприятливий перебіг захворювання та може стати основою до персоніфікованого лікування для запобігання розвитку значних суглобових та позасуглобових пошкоджень в наслідок ЮІА у дорослому віці.

**Список літератури:**

1. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al. (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. //J. Rheumatol. -31.-P.:390-2.
2. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. //Arthritis Rheum. – 2005.- 52. – P. 2092–2102.
3. Омельченко Л. І., Дудка І. В., Онищенко О. Ю. Спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту. – Патент України на винахід №43536 (деклараційний), МПК A61B 10/00. – Заявка №2001010384 від 18.01.2001 р. – Опубл. 17.12.2001 р., бюл. №11.
4. [Бойко Я.Є.](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/bojko-ya-ye), [Омельченко Л.І.](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/l-i-omelchenko), [Чернишов В.П.](http://www.rheumatology.kiev.ua/article/writer/chernishov-v-p) Прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту залежно від варіанта хвороби, активності, кількості несприятливих факторів та цитокінових маркерів несприятливого перебігу. //Укр. Ревматолог. журнал. – 2014. – 58(4). – С. 50-54
5. Джус М. Б., Мостбауер Г. В., Карасевська Т. А., Івашківський О. І. Віддалені наслідки суглобових та позасуглобових пошкоджень у дорослих хворих з ювенільним ревматоїдним артритом з різними імуногенетичними маркерами. //Галицький лікарський вісник. – 2017. – 24 (3). – С.7-11.

**References:**

1. [Petty RE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petty%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Southwood TR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Southwood%20TR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Manners P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manners%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Baum J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baum%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Glass DN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glass%20DN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Goldenberg J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldenberg%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [He X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Maldonado-Cocco J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maldonado-Cocco%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Orozco-Alcala J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orozco-Alcala%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Prieur AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prieur%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Suarez-Almazor ME](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suarez-Almazor%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812), [Woo P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Woo%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14760812); [International League of Associations for Rheumatology](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=International%20League%20of%20Associations%20for%20Rheumatology%5BCorporate%20Author%5D). (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. J. Rheumatol, 31, 390-392.
2. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, [Pistorio A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pistorio%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Buoncompagni A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buoncompagni%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Ruperto N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruperto%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Rossi F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rossi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Bartoli M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bartoli%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Martini A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martini%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), [Ravelli A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ravelli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15986372), (2005). Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum, 52, 2092–102.
3. Omelchenko L. I., Dudka I. V., Onyshchenko O. Yu, (2001). Sposib prohnozuvannia perebihu yuvenilnoho revmatoidnoho artrytu [A method for predicting the course of juvenile rheumatoid arthritis]. Patent Ukrainy na vynakhid №43536 [Patent of Ukraine for invention №43536] (deklaratsiinyi), MPK A61B 10/00. – Zaiavka №2001010384 vid 18.01.2001 r. – Opubl. 17.12.2001 r., biul. №11. [in Ukrainian]
4. Boiko Ya.Ie., Omelchenko L.I., Chernyshov V.P. (2014). Prohnozuvannia ryzyku formuvannia refrakternoho perebihu yuvenilnoho revmatoidnoho artrytu zalezhno vid varianta khvoroby, aktyvnosti, kilkosti nespryiatlyvykh faktoriv ta tsytokinovykh markeriv nespryiatlyvoho perebihu [Prediction of the risk of formation of refractory flow of juvenile rheumatoid arthritis depending on the variant of disease, activity, number of adverse factors and cytokine markers of unfavorable course]. Ukr. Revmatoloh. zhurnal – Ukrainian Rheum Journal, 58(4), S. 50-54 [in Ukrainian]
5. Dzhus M. B., Mostbauer H. V., Karasevska T. A., Ivashkivskyi O. I., (2017). Viddaleni naslidky suhlobovykh ta pozasuhlobovykh poshkodzhen u doroslykh khvorykh z yuvenilnym revmatoidnym artrytom z riznymy imunohenetychnymy markeramy [Long-term effects of articular and extra-articular damage in adult patients with juvenile rheumatoid arthritis with different immunogenic markers]. //Halytskyi likarskyi visnyk-Galician Medicinal Herald., 24 (3), S.7-11 [in Ukrainian]